

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Biotum, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Biotum, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera odpowiednio 1 g lub 2 g ceftazydymu (*Ceftazidimum*) w postaci pięciowodzianu buforowanego węglanem sodu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól.

Biotum, 1 g: każda fiolka zawiera 60 mg sodu.

Biotum, 2 g: każda fiolka zawiera 120 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Biotum jest wskazany w leczeniu wymienionych poniżej zakażeń u dorosłych i u dzieci, w tym u noworodków (od urodzenia).

- Szpitalne zapalenia płuc.
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą.
- Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.
- Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego.
- Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego.
- Powikłane zakażenia dróg moczowych.
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich.
- Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej.
- Zakażenia kości i stawów.
- Zapalenie otrzewnej związane z dializami u pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnej (CAPD, ang. *continuous ambulatory peritoneal dialysis*).

Leczenie pacjentów z bakteriami, której związek z którymkolwiek z wymienionych wyżej zakażeń jest stwierdzony lub prawdopodobny.

Ceftazydym można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią i gorączką, przypuszczalnie wywołaną zakażeniem bakteryjnym.

Ceftazydym można stosować w okołooperacyjnej profilaktyce zakażeń dróg moczowych u pacjentów poddanych przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (TURP, ang. *trans-urethral resection of the prostate*).

Wybierając ceftazydym należy wziąć pod uwagę spektrum jego działania przeciwbakteryjnego, obejmujące głównie tlenowe bakterie Gram-ujemne (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ceftazydym należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi zawsze, gdy tylko rodzaj bakterii wywołujących zakażenie mógłby wykraczać poza zakres działania ceftazydymu.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Tabela 1. Dorośli i dzieci o masie ciała  $\geq 40$  kg

Podawanie przerywane	
Zakażenie	Podawana dawka
Zakażenia dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą	100 mg/kg mc. do 150 mg/kg mc. na dobę co 8 godzin, maksymalnie do 9 g na dobę <sup>1</sup>
Gorączka neutropeniczna	2 g co 8 godzin
Szpitalne zapalenia płuc	
Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	
Bakteriemia*	
Zakażenia kości i stawów	1 g do 2 g co 8 godzin
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	
Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej	
Zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych CAPD	
Powikłane zakażenia dróg moczowych	1 g do 2 g co 8 lub 12 godzin
Okołooperacyjna profilaktyka zakażeń dróg moczowych u pacjentów poddanych przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (TURP)	1 g podczas wprowadzenia do znieczulenia, i druga dawka podczas wyjmowania cewnika
Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego	1 g do 2 g co 8 godzin
Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego	
Ciągła infuzja	
Zakażenie	Podawana dawka
Gorączka neutropeniczna	Wysycająca dawka 2 g, a następnie ciągła infuzja 4 g do 6 g w ciągu każdych 24 godzin <sup>1</sup>
Szpitalne zapalenia płuc	
Zakażenia dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą	
Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	
Bakteriemia*	
Zakażenia kości i stawów	
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	
Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej	
Zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych CAPD	
<sup>1</sup> U dorosłych z prawidłową czynnością nerek stosowano 9 g na dobę bez wystąpienia działań niepożądanych. * Jeśli stwierdzono lub podejrzewa się związek z którymkolwiek z zakażeń wymienionych w punkcie 4.1.	

Tabela 2. Dzieci o masie ciała <40 kg

Niemowlęta w wieku >2 miesięcy i dzieci <40 kg	Zakażenie	Dawka zazwyczaj stosowana	
Podawanie przerywane			
	Powikłane zakażenia dróg moczowych	100 mg/kg mc. do 150 mg/kg mc. na dobę w trzech dawkach podzielonych, nie więcej niż 6 g na dobę	
	Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego		
	Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego		
	Neutropenia u dzieci	150 mg/kg mc. na dobę w trzech dawkach podzielonych, nie więcej niż 6 g na dobę	
	Zakażenia dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą		
	Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych		
	Bakteriemia*		
	Zakażenia kości i stawów	100 mg/kg mc. do 150 mg/kg mc. na dobę w trzech dawkach podzielonych, nie więcej niż 6 g na dobę	
	Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich		
	Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej		
	Zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych CAPD		
	Ciągła infuzja		
		Gorączka neutropeniczna	Dawka nasycająca 60 mg/kg mc. do 100 mg/kg mc., a następnie ciągła infuzja 100 mg/kg mc. do 200 mg/kg mc. na dobę, nie więcej niż 6 g na dobę
Szpitalne zapalenia płuc			
Zakażenia dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą			
Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych			
Bakteriemia*			
Zakażenia kości i stawów			
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich			
Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej			
Zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych CAPD			
Noworodki i niemowlęta w wieku ≤2 miesięcy	Zakażenie	Dawka zazwyczaj stosowana	
Podawanie przerywane			
	Większość zakażeń	25 mg/kg mc do 60 mg/kg mc. na dobę w dwóch dawkach podzielonych <sup>1</sup>	
<sup>1</sup> U noworodków w wieku 0-2 miesięcy, okres półtrwania ceftazydymu w surowicy może być trzy- do czterokrotnie dłuższy niż u dorosłych. * Jeśli stwierdzono lub podejrzewa się związek z którymkolwiek z zakażeń wymienionych w punkcie 4.1.			

### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Biotum podawanego w ciągłej infuzji noworodkom i niemowlętom w wieku  $\leq 2$  miesięcy nie zostały ustalone.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Z powodu związanego z wiekiem, zmniejszonego klirensu ceftazydymu u pacjentów w podeszłym wieku, dobową dawkę u pacjentów w wieku powyżej 80 lat nie powinna zazwyczaj przekraczać 3 g.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Dostępne dane nie wskazują na potrzebę zmiany dawek w lekkich lub umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby. Brak danych z badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz także punkt 5.2). Zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna bezpieczeństwa i skuteczności.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Ceftazydym jest wydalany przez nerki w postaci niezmienionej. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zmniejszyć dawkę (patrz także punkt 4.4).

Należy podać początkową dawkę wysycającą 1 g ceftazydymu. Dawki podtrzymujące należy ustalić na podstawie klirensu kreatyniny.

Tabela 3. Zalecane dawki podtrzymujące produktu Biotum w niewydolności nerek - krótkotrwała infuzja

*Dorośli i dzieci o masie ciała  $\geq 40$  kg*

Klirens kreatyniny [ml/min]	Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy [ $\mu$ mol/l] (mg/dl)	Zalecana dawka jednorazowa Biotum [g]	Przerwa między dawkami [godziny]
50-31	150-200 (1,7-2,3)	1,0	12
30-16	200-350 (2,3-4,0)	1,0	24
15-6	350-500 (4,0-5,6)	0,5	24
<5	>500 (>5,6)	0,5	48

U pacjentów z niewydolnością nerek i z ciężkimi zakażeniami, należy zwiększyć pojedynczą dawkę leku o 50% lub zwiększyć częstość dawkowania.

U dzieci klirens kreatyniny należy obliczać z uwzględnieniem powierzchni ciała lub beztłuszczowej masy ciała.

*Dzieci o masie ciała <40 kg*

Klirens kreatyniny [ml/min]**	Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy* [ $\mu$ mol/l] (mg/dl)	Zalecana dawka jednorazowa [mg/kg mc.]	Przerwa między dawkami [godziny]
50-31	150-200 (1,7-2,3)	25	12
30-16	200-350 (2,3-4,0)	25	24
15-6	350-500 (4,0-5,6)	12,5	24



<5	>500 (>5,6)	12,5	48
<p>* Wartości stężenia kreatyniny w surowicy są wartościami wskaźnikowymi, które mogą nie wskazywać tego samego stopnia zmniejszenia czynności nerek u wszystkich pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek</p> <p>** Oszacowany na podstawie powierzchni ciała lub zmierzony.</p>			

Zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

**Tabela 4. Zalecane dawki podtrzymujące produktu Biotum w zaburzeniach czynności nerek – ciągła infuzja**

*Dorośli i dzieci o masie ciała  $\geq 40$  kg*

Klirens kreatyniny [ml/min]	Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy [ $\mu$ mol/l] (mg/dl)	Częstość dawkowania [godziny]
50–31	150–200 (1,7–2,3)	Dawka nasycająca 2 g, a następnie 1 g do 3 g na 24 godziny
30–16	200–350 (2,3–4,0)	Dawka nasycająca 2 g, a następnie 1 g na 24 godziny
$\leq 15$	>350 (>4,0)	Nieokreślona

Należy zachować staranność w dobieraniu dawek. Zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

*Dzieci o masie ciała <40 kg*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Biotum podawanego w ciągłej infuzji u dzieci z niewydolnością nerek, o masie ciała <40 kg, nie zostały określone. Zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Jeśli u dzieci z niewydolnością nerek stosuje się ciągłą infuzję, klirens kreatyniny należy obliczać uwzględniając powierzchnię ciała lub beztłuszczową masę ciała.

#### Hemodializa

Okres półtrwania ceftazydymu w surowicy podczas hemodializy wynosi od 3 do 5 godzin.

Po zakończeniu każdej hemodializy zaleca się podanie dawki podtrzymującej ceftazydymu według tabel 5 i 6.

#### Dializa otrzewnowa

Ceftazydym można stosować w dializach otrzewnowych i w ciągłych ambulatoryjnych dializach otrzewnowych (CAPD).

Oprócz podawania ceftazydymu dożylnie można go podawać również w płynie dializacyjnym (zwykle 125 mg do 250 mg na 2 litry płynu do dializy).

Pacjentom z niewydolnością nerek poddawanych ciągłej tętniczo-żylniej hemodializie lub wysoko przepływowej hemofiltracji w oddziałach intensywnej terapii: 1 g na dobę w dawce jednorazowej lub w dawkach podzielonych. U pacjentów poddawanych nisko przepływowej hemofiltracji dawkowanie jest takie, jak zalecane w zaburzeniach czynności nerek.

U pacjentów poddawanych żylna-żylną hemofiltracji i żylna-żylną hemodializę należy podawać dawki zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi poniżej w tabelach 5 i 6.

Tabela 5. Zalecane dawki w ciągłej żylny-żylny hemofiltracji

Resztkowa czynność nerek (klirens kreatyniny w ml/min)	Dawka podtrzymująca [mg] w zależności od szybkości ultrafiltracji [ml/min] <sup>1</sup>			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750

<sup>1</sup> Dawkę podtrzymującą należy podawać co 12 godzin.

Tabela 6. Zalecane dawki podczas ciągłej żylny-żylny hemodializy

Resztkowa czynność nerek (klirens kreatyniny w ml/min)	Dawka podtrzymująca [mg] w zależności od szybkości wprowadzanego dializatu <sup>1</sup>					
	1,0 litr/godzinę			2,0 litry/godzinę		
	Szybkość ultrafiltracji [litry/godzinę]			Szybkość ultrafiltracji [litry/godzinę]		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000

<sup>1</sup> Dawkę podtrzymującą należy podawać co 12 godzin.

#### Sposób podawania

Dawka zależy od ciężkości, wrażliwości, miejsca i rodzaju zakażenia oraz od wieku i czynności nerek pacjenta.

Biotum należy podawać dożylnie we wstrzyknięciach albo w infuzjach lub głęboko domięśniowo. Zalecanymi miejscami podania domięśniowego są: górny, zewnętrzny kwadrant mięśnia pośladkowego większego lub boczna część uda. Roztwory Biotum można podawać bezpośrednio do żyły lub do zestawu do infuzji, jeżeli pacjent otrzymuje płyny dożylnie.

Podstawową zalecaną drogą podania jest pojedyncze wstrzyknięcie dożylne lub ciągła infuzja dożylna. Podanie domięśniowe powinno być rozważane jedynie, gdy dożylne podanie nie jest możliwe lub jest mniej właściwe dla pacjenta.

#### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ceftazydym lub na inne antybiotyki cefalosporynowe, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna) w wywiadzie na inny rodzaj antybiotyku beta-laktamowego (penicyliny, monobaktamy, karbapenemy).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych, notowano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości, sporadycznie śmiertelnych. W razie wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, konieczne jest natychmiastowe zakończenie leczenia ceftazydymem i wdrożenie odpowiedniego postępowania ratunkowego.

Przed wdrożeniem leczenia należy przeprowadzić szczegółowy wywiad dotyczący nadwrażliwości na ceftazydym, na inne cefalosporyny lub na inny rodzaj leków beta-laktamowych. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas podawania ceftazydymu pacjentom, u których wystąpiły reakcje alergiczne na inne beta-laktamy.

Ceftazydym ma ograniczony zakres działania przeciwbakteryjnego. Nie jest przydatny do stosowania jako jedyny lek w leczeniu niektórych rodzajów zakażeń, chyba że wcześniej określono patogen i wiadomo, że jest on wrażliwy lub że podejrzewa się, że najbardziej prawdopodobne bakterie będą reagować na leczenie ceftazydymem. Dotyczy to szczególnie ustalania sposobu leczenia pacjentów z bakteriami, a także leczenia bakteryjnego zapalenia opon mózgowych, zakażeń skóry i tkanek miękkich oraz zakażeń kości i stawów. Ponadto ceftazydym jest wrażliwy na hydrolizę przez niektóre z beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum (ESBL). Dlatego też wybierając ceftazydym do leczenia, należy wziąć pod uwagę informacje dotyczące częstości występowania bakterii wytwarzających ESBL.

Podczas stosowania prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych, w tym ceftazydymu, opisywano występowanie związanego z antybiotykiem zapalenia jelita oraz rzekomobłoniastego zapalenia jelit, o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu. Dlatego ważne jest wzięcie pod uwagę tego rozpoznania u pacjentów, u których wystąpiła biegunka w trakcie lub po zakończeniu podawania ceftazydymu (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie leczenia ceftazydymem i zastosowanie leczenia przeciw *Clostridium difficile*. Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę jelit.

Stosowanie dużych dawek cefalosporyn jednocześnie z lekami nefrotoksycznymi, takimi jak antybiotyki aminoglikozydowe lub silnie działające leki moczopędne (np. furosemid), może niekorzystnie wpływać na czynność nerek.

Ceftazydym jest wydalany przez nerki, dlatego też jego dawkę należy zmniejszyć proporcjonalnie do stopnia niewydolności nerek. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność należy ściśle monitorować u pacjentów z niewydolnością nerek. Donoszono o występowaniu objawów neurologicznych u pacjentów z niewydolnością nerek, u których nie zmniejszono dawki (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Długotrwałe stosowanie może powodować nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów (np. enterokoki, grzyby) i może być konieczne przerwanie kuracji i podjęcie stosownych działań. Istotne jest powtarzanie oceny stanu klinicznego pacjenta.

Ceftazydym nie wpływa na wynik testów enzymatycznych wykrywających cukier w moczu, ale mogą wystąpić niewielkie zmiany (fałszywie dodatnie) wyników testów z zastosowaniem metod opartych na redukcji miedzi (Benedicta, Fehlinga, Clinitest).

Ceftazydym nie wpływa na wynik alkalicznej próby pikrynianowej na kreatyninę.

U około 5% pacjentów leczonych ceftazydymem występowanie fałszywie dodatniego wyniku testu Coombs'a może zaburzać wynik próby zgodności (czyli próby krzyżowej) krwi.

Produkt leczniczy zawiera sól.

Biotum, 1 g: każda fiolka zawiera 60 mg sodu co odpowiada 3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Biotum, 2 g: każda fiolka zawiera 120 mg sodu co odpowiada 6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera 60 mg sodu na 1 g produktu co odpowiada 3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Produkt podaje się wyłącznie po rekonstytucji - patrz punkt 6.6. Przy obliczaniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu należy brać pod uwagę ilość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji prowadzono tylko z probenecydem i z furosemidem. Stosowanie w dużych dawkach, jednocześnie z lekami nefrotoksycznymi, może niekorzystnie wpływać na czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Chloramfenikol jest *in vitro* antagonistą ceftazydymu i innych cefalosporyn. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane, ale jeśli zamierza się podawać chloramfenikol w skojarzeniu z ceftazydymem, należy wziąć pod uwagę możliwość działania antagonistycznego.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Dane dotyczące stosowania ceftazydymu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, poród lub rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3).

Produkt Biotum można stosować u kobiet w ciąży jedynie wtedy, gdy korzyść przeważa nad ryzykiem.

##### Karmienie piersią

Ceftazydym przenika w niewielkich ilościach do pokarmu kobiecego, ale podczas podawania ceftazydymu w dawkach terapeutycznych nie jest spodziewany jego wpływ na karmione piersią niemowlę. Ceftazydym można stosować podczas karmienia piersią.

##### Płodność

Brak danych.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak mogą wystąpić działania niepożądane (np. zawroty głowy), mogące wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

#### 4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi są eozynofilia, nadpłytkowość, zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żył związane z podawaniem dożylnym, biegunka, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka grudkowo-plamista lub pokrzywkowa, ból i (lub) zapalenie po podaniu domięśniowym oraz dodatni wynik testu Coombs'a.

Dane ze sponsorowanych i niesponsorowanych badań klinicznych zostały użyte w celu określenia częstości częstych i niezbyt częstych działań niepożądanych. Częstości przypisane do wszystkich pozostałych działań niepożądanych zostały głównie określone na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu i odnoszą się w większym stopniu do częstości zgłaszania niż do rzeczywistej częstości. W każdej grupie częstości działania niepożądane są przedstawione w kolejności zmniejszającej się ciężkości. Następujące zasady zostały zastosowane do klasyfikacji częstości:

bardzo często  $\geq 1/10$ ,

często  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ,

niezbyt często  $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ,

rzadko  $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ,

bardzo rzadko  $< 1/10\,000$ ,

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja narządów i układów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Częstość nieznana</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza (w tym zapalenie pochwy i pleśniawki jamy ustnej)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia Trombocytoza	Neutropenia Leukopenia Trombocytopenia		Agranulocytoza Niedokrwistość hemolityczna Limfocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego				Anafilaksja, (w tym skurcz oskrzeli i (lub) zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy		Następstwa neurologiczne* Parestezje
Zaburzenia naczyniowe	Zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żył podczas stosowania dożylnego			
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Biegunka związana z lekiem przeciwbakteryjnym i zapalenie jelita grubego <sup>2</sup> (patrz punkt 4.4) Ból brzucha Nudności Wymioty		Zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Przemijające zwiększenie aktywności jednego lub więcej enzymów wątrobowych <sup>3</sup>			Żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Grudkowo-plamista lub pokrzywkowa wysypka	Świąd		Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka Zespół Stevensa-Johnsona Rumień wielopostaciowy Obrzęk naczynioruchowy Zespół DRESS <sup>1</sup>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Przemijające zwiększenie stężeń mocznika, azotu mocznikowego we	Śródmiąższowe zapalenie nerek Ostra niewydolność nerek	

		krwi i (lub) kreatyniny w surowicy		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból i (lub) zapalenie w miejscu wstrzyknięcia po podaniu domięśniowym	Gorączka		
Badania diagnostyczne	Dodatni odczyn Coombs'a <sup>4</sup>			

\* Donoszono o występowaniu powikłań neurologicznych, w tym drżeń, mioklonii, drgawek, encefalopatii i śpiączki u pacjentów z niewydolnością nerek, u których nie zmniejszono odpowiednio dawki ceftazydymu.

<sup>1</sup> Odnotowano nieliczne przypadki wystąpienia zespołu DRESS związanego z ceftazydymem.

<sup>2</sup> Biegunka i zapalenie jelita grubego mogą być związane z *Clostridium difficile* i przybrać postać zapalenia rzekomobłoniastego.

<sup>3</sup> ALAT (GPT), AspAT (GOT), LDH, GGTP i fosfatazy alkalicznej.

<sup>4</sup> U ok. 5% pacjentów leczonych ceftazydymem występowanie fałszywie dodatniego odczynu Coombs'a może zaburzać wynik próby zgodności (czyli próby krzyżowej) krwi.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie może prowadzić do powikłań neurologicznych, w tym encefalopatii, drgawek i śpiączki.

Objawy przedawkowania mogą wystąpić, kiedy dawkowanie nie jest odpowiednio zmniejszone u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Stężenie ceftazydymu w surowicy można zmniejszyć stosując hemodializę lub dializę otrzewnową.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, cefalosporyny trzeciej generacji, kod ATC: J01DD02

#### Mechanizm działania

Ceftazydym hamuje syntezę ściany komórkowej bakterii, po związaniu się z białkami wiążącymi penicyliny (PBP). Powoduje to przerwanie biosyntezy ściany komórkowej (peptydoglikanu), co prowadzi do lizy komórki bakteryjnej i jej śmierci.

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Dla cefalosporyn najważniejszym farmakokinetyczno-farmakodynamicznym wskaźnikiem, wykazującym korelację ze skutecznością *in vivo*, jest odsetek czasu odstępu między dawkami, w którym stężenie niezwiązanego (wolnego) leku jest większe niż minimalne stężenie hamujące (MIC) ceftazydymu w stosunku do docelowego gatunku bakterii (tj. %T>MIC).

### Mechanizm oporności

Oporność bakterii na ceftazydym może wynikać z jednego lub więcej spośród następujących mechanizmów:

- hydroliza przez beta-laktamazy; ceftazydym może być skutecznie hydrolizowany przez beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum (ESBL), w tym przez rodzinę SHV tych ESBL, oraz przez enzymy AmpC, które mogą być indukowane lub trwale odblokowywane na etapie genu u niektórych gatunków tlenowych bakterii Gram-ujemnych;
- zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicyliny do ceftazydymu;
- nieprzepuszczalność błony zewnętrznej, co ogranicza dostęp ceftazydymu do białek wiążących penicyliny w bakteriach Gram-ujemnych;
- bakteryjna pompa usuwająca lek z komórki.

### Wartości graniczne

Następujące wartości graniczne minimalnych stężeń hamujących (MIC) zostały określone przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST).

Bakteria	Punkty graniczne [mg/l]		
	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1	2-4	>4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤8 <sup>1</sup>	-	>8
Punkty graniczne niezwiązane z gatunkami <sup>2</sup>	≤4	8	>8

S=wrażliwe, I=pośrednie, R=oporne.

<sup>1</sup> Punkty graniczne odnoszą się do leczenia dużymi dawkami (2 g × 3).

<sup>2</sup> Punkty graniczne niezwiązane z gatunkami zostały określone głównie na podstawie danych PK/PD i są niezależne od rozkładu MIC dla poszczególnych gatunków. Są one wyłącznie do zastosowania wobec gatunków nieuwzględnionych w tabeli lub w przypisach.

### Wrażliwość mikrobiologiczna

Częstość nabytej oporności wybranych gatunków może zmieniać się w zależności od położenia geograficznego i czasu i pożądana jest wiedza o lokalnym występowaniu oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć rady ekspertów, jeśli lokalna częstość występowania oporności jest taka, że przydatność ceftazydymu jest wątpliwa co najmniej w leczeniu niektórych rodzajów zakażeń.

<b>Gatunki zwykle wrażliwe</b>
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i>

<i>Proteus spp.</i> (inne) <i>Providencia spp.</i>
<b>Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej</b>
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp.</i> (inne) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i>
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>£</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>££</sup> Paciorkowce zieleniące
<u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-ujemne</u> <i>Fusobacterium spp.</i>
<b>Drobnoustroje o oporności naturalnej</b>
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus spp.</i> , w tym <i>Enterococcus faecalis</i> i <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria spp.</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-ujemne</u> <i>Bacteroides spp.</i> (wiele szczepów <i>Bacteroides fragilis</i> jest opornych)
<u>Inne</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>
<sup>£</sup> <i>S. aureus</i> metycylino-wrażliwy – uważa się, że ma małą wrażliwość wrodzoną na ceftazydym. Wszystkie metycylino-oporne szczepy <i>S. aureus</i> są oporne na ceftazydym. <sup>££</sup> <i>S. pneumoniae</i> , który wykazuje pośrednią wrażliwość na penicyliny, może wykazywać co najmniej zmniejszoną wrażliwość na ceftazydym. <sup>+</sup> Obserwowano dużą częstość oporności w jednym lub więcej obszarach (krajach, regionach) UE.



## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu domięśniowym 500 mg lub 1 g szybko osiąga maksymalne stężenie w osoczu, wynoszące odpowiednio 18 mg/l lub 37 mg/l. Po pięciu minutach od podania dożylnego pojedynczej dawki 500 mg, 1 g lub 2 g stężenia w osoczu wynoszą odpowiednio 46 mg/l, 87 mg/l i 170 mg/l. Kinetyka ceftazydymu jest liniowa w zakresie pojedynczych dawek 0,5 do 2,0 g po podaniu dożylnym lub domięśniowym.

### Dystrybucja

Wiązanie ceftazydymu przez białka osocza jest małe i wynosi około 10%. Stężenie ceftazydymu większe od MIC - minimalnego stężenia hamującego wzrost powszechnych patogenów, stwierdza się w kościach, sercu, żółci, płwocinie, ciele szklistym, płynie stawowym, opłucnowym i otrzewnowym.

Ceftazydym z łatwością przenika przez łożysko i do mleka matki oraz jest wydzielany z pokarmem kobiecym. Przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego przez nienaruszoną barierę krew-mózg jest słabe, z czego wynikają małe stężenia ceftazydymu w płynie mózgowo-rdzeniowym, jeśli nie występuje stan zapalny. Jeśli jednak występuje stan zapalny opon mózgowo-rdzeniowych, w płynie mózgowo-rdzeniowym osiągnęte są stężenia od 4 do 20 mg/l lub więcej.

### Metabolizm

Ceftazydym nie jest metabolizowany.

### Eliminacja

Po podaniu pozajelitowym stężenie w osoczu zmniejsza się, a okres półtrwania wynosi około 2 godziny.

Ceftazydym jest wydzielany w postaci niezmienionej do moczu w wyniku przesączania kłębuszkowego; około 80-90% dawki leku wydalane jest z moczem w ciągu 24 godzin. Mniej niż 1% jest wydalane z żółcią.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Niewydolność nerek*

Eliminacja ceftazydymu jest zmniejszona u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i dawkę należy wówczas zmniejszyć (patrz punkt 4.2).

#### *Niewydolność wątroby*

Lekkie lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na farmakokinetykę ceftazydymu u osób otrzymujących 2 g dożylnie co 8 godzin przez 5 dni, jeśli czynność nerek nie była zaburzona (patrz punkt 4.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Zmniejszony klirens obserwowany u pacjentów w podeszłym wieku wynikał przede wszystkim, ze związanego z wiekiem, zmniejszonego klirensu nerkowego ceftazydymu. U pacjentów w podeszłym wieku, 80-letnich lub starszych, średni okres półtrwania w fazie eliminacji zawierał się w przedziale od 3,5 do 4 godzin po podaniu pojedynczym lub po powtarzanym dwa razy na dobę przez 7 dni wstrzyknięciu dożylnym dawki 2 g.

#### *Dzieci*

Okres półtrwania ceftazydymu jest wydłużony u wcześniaków i u noworodków urodzonych o czasie o 4,5 do 7,5 godziny po dawkach 25 do 30 mg/kg masy ciała. Jednakże, od wieku 2 miesięcy okres półtrwania mieści się w takim zakresie, jak u dorosłych.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczne dane nie wykazują szczególnego ryzyka dla ludzi, na podstawie badań farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności powtarzanych dawek, genotoksyczności, toksyczności reprodukcyjnej. Nie prowadzono badań rakotwórczości ceftazydymu.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Węglan sodu

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ceftazydym wykazuje niezgodność w roztworach z wankomycyną (wytrąca się osad), a także z aminoglikozydami. Nie należy mieszać ceftazydymu z aminoglikozydami lub wankomycyną w tej samej strzykawce lub w zestawie do infuzji.

Ceftazydym nie jest stabilny w roztworze wodorowęglanu sodu, nie należy stosować go jako rozpuszczalnik.

### 6.3 Okres ważności

2 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek należy przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła.

Przygotowany roztwór można przechowywać 24 godziny w lodówce, tj. w temperaturze od 2°C do 8°C.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana, zamknięta korkiem z gumy bromobutylovej i zabezpieczona aluminiowym wieczkiem.

Fiolka zawiera 1 g lub 2 g ceftazydymu.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę, umieszczoną w tekturowym pudełku wraz z ulotką informacyjną dla pacjenta.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ciśnienie w fiolkach produktu Biotum każdej wielkości jest mniejsze od atmosferycznego. Podczas rozpuszczania proszku ciśnienie zwiększa się wskutek uwalniania dwutlenku węgla. Można zignorować małe pęcherzyki dwutlenku węgla znajdujące się w przygotowanym roztworze.

#### Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Należy zapoznać się z tabelą dodawanych objętości i uzyskiwanych stężeń, co może być przydatne, gdy potrzebne są dawki częściowe.

Zawartość fiolki	Droga podania	Objętość rozpuszczalnika do dodania [ml]	Przybliżone stężenie ceftazydymu [mg/ml]
1 g	wstrzyknięcie domięśniowe	3 ml	260
	wstrzyknięcie dożylnie	10 ml	90
	infuzja dożylna	50 ml*	20
2 g	wstrzyknięcie dożylnie	10 ml	170

	infuzja dożylna	50 ml*	40
--	-----------------	--------	----

\* Uwaga. Dodawać należy dwustopniowo

Zabarwienie roztworu od jasnożółtego do bursztynowego zależy od stężenia, rodzaju rozpuszczalnika i warunków przechowywania. Jeśli spełnione są zalecane warunki, zmienność zabarwienia roztworu nie wpływa niekorzystnie na skuteczność działania produktu. Do przygotowania roztworów do infuzji dożylnych o stężeniu ceftazydymu pomiędzy 1 mg/ml a 40 mg/ml stosuje się:

- 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań
- M/6 roztwór mleczanu sodu do wstrzykiwań
- wieloskładnikowy roztwór mleczanu sodu do wstrzykiwań (Roztwór Hartmanna)
- 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań
- 0,225% roztwór chlorku sodu z 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań
- 0,45% roztwór chlorku sodu z 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań
- 0,9% roztwór chlorku sodu z 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań
- 0,18% roztwór chlorku sodu z 4% roztworem glukozy do wstrzykiwań
- 10% roztwór glukozy do wstrzykiwań
- 10% roztwór dekstranu 40 w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań
- 10% roztwór dekstranu 40 w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań
- 6% roztwór dekstranu 70 w 0,9% roztworze chlorku sodu
- 6% roztwór dekstranu 70 w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań.

Ceftazydym w stężeniach pomiędzy 0,05 mg/ml a 0,25 mg/ml jest zgodny z płynem do dializy otrzewnowej (mleczanowym).

Ceftazydym do wstrzyknięć domięśniowych można rozpuścić w roztworze zawierającym 0,5% lub 1% chlorowodoru lidokainy do wstrzykiwań.

#### Sporządzanie roztworu do szybkiego wstrzyknięcia

1. Przebić igłą kork i wstrzyknąć do fiolki zalecaną objętość rozpuszczalnika. W celu nakłucia korka należy użyć igły o średnicy nie większej niż 0,8 mm (21 G w skali Gauge [G]). Igłę należy wbić w centralnie wyznaczonym polu pod kątem 90°, zgodnie z poniższym schematem:



Podciśnienie wewnątrz fiolki może ułatwić wniknięcie rozpuszczalnika. Wycofać igłę ze strzykawką.

2. Potrząsać aż do rozpuszczenia: uwalnia się dwutlenek węgla i w ciągu 1 do 2 minut uzyskuje się klarowny roztwór.

3. Odwrócić fiolkę. Utrzymując tłok strzykawki w pozycji w pełni wciśniętej, przebić igłą kork fiolki i pobrać całą objętość roztworu do strzykawki (podwyższone ciśnienie w fiolce ułatwi tę czynność). Igłę należy utrzymać wewnątrz roztworu, aby uniknąć zassania powietrza. Roztwór pobrany do strzykawki może zawierać małe pęcherzyki dwutlenku węgla.

Te roztwory można podać bezpośrednio do żyły lub do zestawu do infuzji dożylnych, jeśli pacjent otrzymuje płyny dożylnie. Ceftazydym wykazuje zgodność z najczęściej używanymi płynami dożylnymi.

Sporządzanie roztworu do infuzji dożylnych z ceftazydymu w standardowej fiolce (zestaw typu mini-bag lub burette)

Sporządzić używając w sumie 50 ml (dla fiolek 1 g i 2 g) zgodnego rozpuszczalnika, dodawanego w DWÓCH etapach, jak opisano poniżej:

1. Przebić igłą korek i wstrzyknąć 10 ml rozpuszczalnika do fiolki 1 g i 2 g.
2. Usunąć igłę i wstrząsać fiolką aż do uzyskania klarownego roztworu.
3. Nie wprowadzać igły odbarczającej zanim lek rozpuści się całkowicie. Wprowadzić igłę odbarczającą przez korek w celu zmniejszenia nadciśnienia wewnątrz fiolki.
4. Przenieść roztwór do końcowego zbiornika (zestaw mini-bag lub burette), uzyskując całkowitą objętość nie mniejszą niż 50 ml i podawać w infuzji dożylnej przez 15 do 30 minut.

Uwaga: w celu zapewnienia jałowości leku ważne jest, aby nie wkłuwać igły odbarczającej przez korek fiolki przed całkowitym rozpuszczeniem leku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Biotum 1 g: pozwolenie nr R/0592  
Biotum 2 g: pozwolenie nr 9996

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Biotum, 1 g: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.05.1991 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.04.2013 r.

Biotum, 2 g: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.09.2003 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.04.2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

08.12.2020 r.

*Tekst Charakterystyki zgodny z zawiadomieniem URPL DZL-ZLN.4020.3051.2020.2.KR z dn. 08.12.2020 r.*

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Biotum, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Biotum, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera odpowiednio 1 g lub 2 g ceftazydymu (*Ceftazidimum*) w postaci pięciowodzianu buforowanego węglanem sodu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól.

Biotum, 1 g: każda fiolka zawiera 60 mg sodu.

Biotum, 2 g: każda fiolka zawiera 120 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Biotum jest wskazany w leczeniu wymienionych poniżej zakażeń u dorosłych i u dzieci, w tym u noworodków (od urodzenia).

- Szpitalne zapalenia płuc.
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą.
- Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.
- Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego.
- Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego.
- Powikłane zakażenia dróg moczowych.
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich.
- Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej.
- Zakażenia kości i stawów.
- Zapalenie otrzewnej związane z dializami u pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnej (CAPD, ang. *continuous ambulatory peritoneal dialysis*).

Leczenie pacjentów z bakteriami, której związek z którymkolwiek z wymienionych wyżej zakażeń jest stwierdzony lub prawdopodobny.

Ceftazydym można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią i gorączką, przypuszczalnie wywołaną zakażeniem bakteryjnym.

Ceftazydym można stosować w okołooperacyjnej profilaktyce zakażeń dróg moczowych u pacjentów poddanych przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (TURP, ang. *trans-urethral resection of the prostate*).

Wybierając ceftazydym należy wziąć pod uwagę spektrum jego działania przeciwbakteryjnego, obejmujące głównie tlenowe bakterie Gram-ujemne (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ceftazydym należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi zawsze, gdy tylko rodzaj bakterii wywołujących zakażenie mógłby wykraczać poza zakres działania ceftazydymu.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Tabela 1. Dorośli i dzieci o masie ciała  $\geq 40$  kg

Podawanie przerywane	
Zakażenie	Podawana dawka
Zakażenia dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą	100 mg/kg mc. do 150 mg/kg mc. na dobę co 8 godzin, maksymalnie do 9 g na dobę <sup>1</sup>
Gorączka neutropeniczna	2 g co 8 godzin
Szpitalne zapalenia płuc	
Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	
Bakteriemia*	
Zakażenia kości i stawów	1 g do 2 g co 8 godzin
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	
Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej	
Zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych CAPD	
Powikłane zakażenia dróg moczowych	1 g do 2 g co 8 lub 12 godzin
Okołooperacyjna profilaktyka zakażeń dróg moczowych u pacjentów poddanych przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (TURP)	1 g podczas wprowadzenia do znieczulenia, i druga dawka podczas wyjmowania cewnika
Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego	1 g do 2 g co 8 godzin
Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego	
Ciągła infuzja	
Zakażenie	Podawana dawka
Gorączka neutropeniczna	Wysycająca dawka 2 g, a następnie ciągła infuzja 4 g do 6 g w ciągu każdych 24 godzin <sup>1</sup>
Szpitalne zapalenia płuc	
Zakażenia dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą	
Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	
Bakteriemia*	
Zakażenia kości i stawów	
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	
Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej	
Zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych CAPD	
<sup>1</sup> U dorosłych z prawidłową czynnością nerek stosowano 9 g na dobę bez wystąpienia działań niepożądanych. * Jeśli stwierdzono lub podejrzewa się związek z którymkolwiek z zakażeń wymienionych w punkcie 4.1.	

Tabela 2. Dzieci o masie ciała <40 kg

Niemowlęta w wieku >2 miesięcy i dzieci <40 kg	Zakażenie	Dawka zazwyczaj stosowana	
Podawanie przerywane			
	Powikłane zakażenia dróg moczowych	100 mg/kg mc. do 150 mg/kg mc. na dobę w trzech dawkach podzielonych, nie więcej niż 6 g na dobę	
	Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego		
	Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego		
	Neutropenia u dzieci	150 mg/kg mc. na dobę w trzech dawkach podzielonych, nie więcej niż 6 g na dobę	
	Zakażenia dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą		
	Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych		
	Bakteriemia*		
	Zakażenia kości i stawów	100 mg/kg mc. do 150 mg/kg mc. na dobę w trzech dawkach podzielonych, nie więcej niż 6 g na dobę	
	Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich		
	Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej		
	Zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych CAPD		
	Ciągła infuzja		
		Gorączka neutropeniczna	Dawka nasycająca 60 mg/kg mc. do 100 mg/kg mc., a następnie ciągła infuzja 100 mg/kg mc. do 200 mg/kg mc. na dobę, nie więcej niż 6 g na dobę
Szpitalne zapalenia płuc			
Zakażenia dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą			
Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych			
Bakteriemia*			
Zakażenia kości i stawów			
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich			
Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej			
Zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych CAPD			
Noworodki i niemowlęta w wieku ≤2 miesięcy	Zakażenie	Dawka zazwyczaj stosowana	
Podawanie przerywane			
	Większość zakażeń	25 mg/kg mc do 60 mg/kg mc. na dobę w dwóch dawkach podzielonych <sup>1</sup>	
<sup>1</sup> U noworodków w wieku 0-2 miesięcy, okres półtrwania ceftazydymu w surowicy może być trzy- do czterokrotnie dłuższy niż u dorosłych.			
* Jeśli stwierdzono lub podejrzewa się związek z którymkolwiek z zakażeń wymienionych w punkcie 4.1.			

### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Biotum podawanego w ciągłej infuzji noworodkom i niemowlętom w wieku  $\leq 2$  miesięcy nie zostały ustalone.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Z powodu związanego z wiekiem, zmniejszonego klirensu ceftazydymu u pacjentów w podeszłym wieku, dobową dawkę u pacjentów w wieku powyżej 80 lat nie powinna zazwyczaj przekraczać 3 g.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Dostępne dane nie wskazują na potrzebę zmiany dawek w lekkich lub umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby. Brak danych z badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz także punkt 5.2). Zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna bezpieczeństwa i skuteczności.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Ceftazydym jest wydalany przez nerki w postaci niezmienionej. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zmniejszyć dawkę (patrz także punkt 4.4).

Należy podać początkową dawkę wysycającą 1 g ceftazydymu. Dawki podtrzymujące należy ustalić na podstawie klirensu kreatyniny.

**Tabela 3. Zalecane dawki podtrzymujące produktu Biotum w niewydolności nerek - krótkotrwała infuzja**

*Dorośli i dzieci o masie ciała  $\geq 40$  kg*

Klirens kreatyniny [ml/min]	Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy [ $\mu$ mol/l] (mg/dl)	Zalecana dawka jednorazowa Biotum [g]	Przerwa między dawkami [godziny]
50-31	150-200 (1,7-2,3)	1,0	12
30-16	200-350 (2,3-4,0)	1,0	24
15-6	350-500 (4,0-5,6)	0,5	24
<5	>500 (>5,6)	0,5	48

U pacjentów z niewydolnością nerek i z ciężkimi zakażeniami, należy zwiększyć pojedynczą dawkę leku o 50% lub zwiększyć częstość dawkowania.

U dzieci klirens kreatyniny należy obliczać z uwzględnieniem powierzchni ciała lub beztłuszczowej masy ciała.

*Dzieci o masie ciała <40 kg*

Klirens kreatyniny [ml/min]**	Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy* [ $\mu$ mol/l] (mg/dl)	Zalecana dawka jednorazowa [mg/kg mc.]	Przerwa między dawkami [godziny]
50-31	150-200 (1,7-2,3)	25	12
30-16	200-350 (2,3-4,0)	25	24
15-6	350-500 (4,0-5,6)	12,5	24



<5	>500 (>5,6)	12,5	48
<p>* Wartości stężenia kreatyniny w surowicy są wartościami wskaźnikowymi, które mogą nie wskazywać tego samego stopnia zmniejszenia czynności nerek u wszystkich pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek</p> <p>** Oszacowany na podstawie powierzchni ciała lub zmierzony.</p>			

Zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

**Tabela 4. Zalecane dawki podtrzymujące produktu Biotum w zaburzeniach czynności nerek – ciągła infuzja**

*Dorośli i dzieci o masie ciała  $\geq 40$  kg*

Klirens kreatyniny [ml/min]	Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy [ $\mu$ mol/l] (mg/dl)	Częstość dawkowania [godziny]
50–31	150–200 (1,7–2,3)	Dawka nasycająca 2 g, a następnie 1 g do 3 g na 24 godziny
30–16	200–350 (2,3–4,0)	Dawka nasycająca 2 g, a następnie 1 g na 24 godziny
$\leq 15$	>350 (>4,0)	Nieokreślona

Należy zachować staranność w dobieraniu dawek. Zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

*Dzieci o masie ciała <40 kg*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Biotum podawanego w ciągłej infuzji u dzieci z niewydolnością nerek, o masie ciała <40 kg, nie zostały określone. Zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Jeśli u dzieci z niewydolnością nerek stosuje się ciągłą infuzję, klirens kreatyniny należy obliczać uwzględniając powierzchnię ciała lub beztłuszczową masę ciała.

#### Hemodializa

Okres półtrwania cefazydymu w surowicy podczas hemodializy wynosi od 3 do 5 godzin.

Po zakończeniu każdej hemodializy zaleca się podanie dawki podtrzymującej cefazydymu według tabel 5 i 6.

#### Dializa otrzewnowa

Cefazydym można stosować w dializach otrzewnowych i w ciągłych ambulatoryjnych dializach otrzewnowych (CAPD).

Oprócz podawania cefazydymu dożylnie można go podawać również w płynie dializacyjnym (zwykle 125 mg do 250 mg na 2 litry płynu do dializy).

Pacjentom z niewydolnością nerek poddawanych ciągłej tętniczo-żylniej hemodializie lub wysoko przepływowej hemofiltracji w oddziałach intensywnej terapii: 1 g na dobę w dawce jednorazowej lub w dawkach podzielonych. U pacjentów poddawanych nisko przepływowej hemofiltracji dawkowanie jest takie, jak zalecane w zaburzeniach czynności nerek.

U pacjentów poddawanych żylna-żylną hemofiltracji i żylna-żylną hemodializę należy podawać dawki zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi poniżej w tabelach 5 i 6.

Tabela 5. Zalecane dawki w ciągłej żylny-żylny hemofiltracji

Resztkowa czynność nerek (klirens kreatyniny w ml/min)	Dawka podtrzymująca [mg] w zależności od szybkości ultrafiltracji [ml/min] <sup>1</sup>			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750

<sup>1</sup> Dawkę podtrzymującą należy podawać co 12 godzin.

Tabela 6. Zalecane dawki podczas ciągłej żylny-żylny hemodializy

Resztkowa czynność nerek (klirens kreatyniny w ml/min)	Dawka podtrzymująca [mg] w zależności od szybkości wprowadzanego dializatu <sup>1</sup>					
	1,0 litr/godzinę			2,0 litry/godzinę		
	Szybkość ultrafiltracji [litry/godzinę]			Szybkość ultrafiltracji [litry/godzinę]		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000

<sup>1</sup> Dawkę podtrzymującą należy podawać co 12 godzin.

#### Sposób podawania

Dawka zależy od ciężkości, wrażliwości, miejsca i rodzaju zakażenia oraz od wieku i czynności nerek pacjenta.

Biotum należy podawać dożylnie we wstrzyknięciach albo w infuzjach lub głęboko domięśniowo. Zalecanymi miejscami podania domięśniowego są: górny, zewnętrzny kwadrant mięśnia pośladkowego większego lub boczna część uda. Roztwory Biotum można podawać bezpośrednio do żyły lub do zestawu do infuzji, jeżeli pacjent otrzymuje płyny dożylnie.

Podstawową zalecaną drogą podania jest pojedyncze wstrzyknięcie dożylne lub ciągła infuzja dożylna. Podanie domięśniowe powinno być rozważane jedynie, gdy dożylne podanie nie jest możliwe lub jest mniej właściwe dla pacjenta.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ceftazydym lub na inne antybiotyki cefalosporynowe, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna) w wywiadzie na inny rodzaj antybiotyku beta-laktamowego (penicyliny, monobaktamy, karbapenemy).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych, notowano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości, sporadycznie śmiertelnych. W razie wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, konieczne jest natychmiastowe zakończenie leczenia ceftazydymem i wdrożenie odpowiedniego postępowania ratunkowego.

Przed wdrożeniem leczenia należy przeprowadzić szczegółowy wywiad dotyczący nadwrażliwości na ceftazydym, na inne cefalosporyny lub na inny rodzaj leków beta-laktamowych. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas podawania ceftazydymu pacjentom, u których wystąpiły reakcje alergiczne na inne beta-laktamy.

Ceftazydym ma ograniczony zakres działania przeciwbakteryjnego. Nie jest przydatny do stosowania jako jedyny lek w leczeniu niektórych rodzajów zakażeń, chyba że wcześniej określono patogen i wiadomo, że jest on wrażliwy lub że podejrzewa się, że najbardziej prawdopodobne bakterie będą reagować na leczenie ceftazydymem. Dotyczy to szczególnie ustalania sposobu leczenia pacjentów z bakteriami, a także leczenia bakteryjnego zapalenia opon mózgowych, zakażeń skóry i tkanek miękkich oraz zakażeń kości i stawów. Ponadto ceftazydym jest wrażliwy na hydrolizę przez niektóre z beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum (ESBL). Dlatego też wybierając ceftazydym do leczenia, należy wziąć pod uwagę informacje dotyczące częstości występowania bakterii wytwarzających ESBL.

Podczas stosowania prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych, w tym ceftazydymu, opisywano występowanie związanego z antybiotykiem zapalenia jelita oraz rzekomobłoniastego zapalenia jelit, o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu. Dlatego ważne jest wzięcie pod uwagę tego rozpoznania u pacjentów, u których wystąpiła biegunka w trakcie lub po zakończeniu podawania ceftazydymu (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie leczenia ceftazydymem i zastosowanie leczenia przeciw *Clostridium difficile*. Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę jelit.

Stosowanie dużych dawek cefalosporyn jednocześnie z lekami nefrotoksycznymi, takimi jak antybiotyki aminoglikozydowe lub silnie działające leki moczopędne (np. furosemid), może niekorzystnie wpływać na czynność nerek.

Ceftazydym jest wydalany przez nerki, dlatego też jego dawkę należy zmniejszyć proporcjonalnie do stopnia niewydolności nerek. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność należy ściśle monitorować u pacjentów z niewydolnością nerek. Donoszono o występowaniu objawów neurologicznych u pacjentów z niewydolnością nerek, u których nie zmniejszono dawki (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Długotrwałe stosowanie może powodować nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów (np. enterokoki, grzyby) i może być konieczne przerwanie kuracji i podjęcie stosownych działań. Istotne jest powtarzanie oceny stanu klinicznego pacjenta.

Ceftazydym nie wpływa na wynik testów enzymatycznych wykrywających cukier w moczu, ale mogą wystąpić niewielkie zmiany (fałszywie dodatnie) wyników testów z zastosowaniem metod opartych na redukcji miedzi (Benedicta, Fehlinga, Clinitest).

Ceftazydym nie wpływa na wynik alkalicznej próby pikrynianowej na kreatyninę.

U około 5% pacjentów leczonych ceftazydymem występowanie fałszywie dodatniego wyniku testu Coombs'a może zaburzać wynik próby zgodności (czyli próby krzyżowej) krwi.

Produkt leczniczy zawiera sól.

Biotum, 1 g: każda fiolka zawiera 60 mg sodu co odpowiada 3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Biotum, 2 g: każda fiolka zawiera 120 mg sodu co odpowiada 6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera 60 mg sodu na 1 g produktu co odpowiada 3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Produkt podaje się wyłącznie po rekonstytucji - patrz punkt 6.6. Przy obliczaniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu należy brać pod uwagę ilość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji prowadzono tylko z probenecydem i z furosemidem. Stosowanie w dużych dawkach, jednocześnie z lekami nefrotoksycznymi, może niekorzystnie wpływać na czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Chloramfenikol jest *in vitro* antagonistą ceftazydymu i innych cefalosporyn. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane, ale jeśli zamierza się podawać chloramfenikol w skojarzeniu z ceftazydymem, należy wziąć pod uwagę możliwość działania antagonistycznego.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Dane dotyczące stosowania ceftazydymu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, poród lub rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3).

Produkt Biotum można stosować u kobiet w ciąży jedynie wtedy, gdy korzyść przeważa nad ryzykiem.

##### Karmienie piersią

Ceftazydym przenika w niewielkich ilościach do pokarmu kobiecego, ale podczas podawania ceftazydymu w dawkach terapeutycznych nie jest spodziewany jego wpływ na karmione piersią niemowlę. Ceftazydym można stosować podczas karmienia piersią.

##### Płodność

Brak danych.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak mogą wystąpić działania niepożądane (np. zawroty głowy), mogące wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

#### 4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi są eozynofilia, nadpłytkowość, zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żył związane z podawaniem dożylnym, biegunka, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka grudkowo-plamista lub pokrzywkowa, ból i (lub) zapalenie po podaniu domięśniowym oraz dodatni wynik testu Coombs'a.

Dane ze sponsorowanych i niesponsorowanych badań klinicznych zostały użyte w celu określenia częstości częstych i niezbyt częstych działań niepożądanych. Częstości przypisane do wszystkich pozostałych działań niepożądanych zostały głównie określone na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu i odnoszą się w większym stopniu do częstości zgłaszania niż do rzeczywistej częstości. W każdej grupie częstości działania niepożądane są przedstawione w kolejności zmniejszającej się ciężkości. Następujące zasady zostały zastosowane do klasyfikacji częstości:

bardzo często  $\geq 1/10$ ,

często  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ,

niezbyt często  $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ,

rzadko  $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ,

bardzo rzadko  $< 1/10\,000$ ,

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja narządów i układów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Częstość nieznana</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza (w tym zapalenie pochwy i pleśniawki jamy ustnej)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia Trombocytoza	Neutropenia Leukopenia Trombocytopenia		Agranulocytoza Niedokrwistość hemolityczna Limfocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego				Anafilaksja, (w tym skurcz oskrzeli i (lub) zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy		Następstwa neurologiczne* Parestezje
Zaburzenia naczyniowe	Zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żył podczas stosowania dożylnego			
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Biegunka związana z lekiem przeciwbakteryjnym i zapalenie jelita grubego <sup>2</sup> (patrz punkt 4.4) Ból brzucha Nudności Wymioty		Zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Przemijające zwiększenie aktywności jednego lub więcej enzymów wątrobowych <sup>3</sup>			Żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Grudkowo-plamista lub pokrzywkowa wysypka	Świąd		Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka Zespół Stevensa-Johnsona Rumień wielopostaciowy Obrzęk naczynioruchowy Zespół DRESS <sup>1</sup>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Przemijające zwiększenie stężeń mocznika, azotu mocznikowego we	Śródmiąższowe zapalenie nerek Ostra niewydolność nerek	

		krwi i (lub) kreatyniny w surowicy		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból i (lub) zapalenie w miejscu wstrzyknięcia po podaniu domięśniowym	Gorączka		
Badania diagnostyczne	Dodatni odczyn Coombs'a <sup>4</sup>			

\* Donoszono o występowaniu powikłań neurologicznych, w tym drżeń, mioklonii, drgawek, encefalopatii i śpiączki u pacjentów z niewydolnością nerek, u których nie zmniejszono odpowiednio dawki ceftazydymu.

<sup>1</sup> Odnotowano nieliczne przypadki wystąpienia zespołu DRESS związanego z ceftazydymem.

<sup>2</sup> Biegunka i zapalenie jelita grubego mogą być związane z *Clostridium difficile* i przybrać postać zapalenia rzekomobłoniastego.

<sup>3</sup> ALAT (GPT), AspAT (GOT), LDH, GGTP i fosfatazy alkalicznej.

<sup>4</sup> U ok. 5% pacjentów leczonych ceftazydymem występowanie fałszywie dodatniego odczynu Coombs'a może zaburzać wynik próby zgodności (czyli próby krzyżowej) krwi.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie może prowadzić do powikłań neurologicznych, w tym encefalopatii, drgawek i śpiączki.

Objawy przedawkowania mogą wystąpić, kiedy dawkowanie nie jest odpowiednio zmniejszone u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Stężenie ceftazydymu w surowicy można zmniejszyć stosując hemodializę lub dializę otrzewnową.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, cefalosporyny trzeciej generacji, kod ATC: J01DD02

#### Mechanizm działania

Ceftazydym hamuje syntezę ściany komórkowej bakterii, po związaniu się z białkami wiążącymi penicyliny (PBP). Powoduje to przerwanie biosyntezy ściany komórkowej (peptydoglikanu), co prowadzi do lizy komórki bakteryjnej i jej śmierci.

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Dla cefalosporyn najważniejszym farmakokinetyczno-farmakodynamicznym wskaźnikiem, wykazującym korelację ze skutecznością *in vivo*, jest odsetek czasu odstępu między dawkami, w którym stężenie niezwiązanego (wolnego) leku jest większe niż minimalne stężenie hamujące (MIC) ceftazydymu w stosunku do docelowego gatunku bakterii (tj. %T>MIC).

### Mechanizm oporności

Oporność bakterii na ceftazydym może wynikać z jednego lub więcej spośród następujących mechanizmów:

- hydroliza przez beta-laktamazy; ceftazydym może być skutecznie hydrolizowany przez beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum (ESBL), w tym przez rodzinę SHV tych ESBL, oraz przez enzymy AmpC, które mogą być indukowane lub trwale odblokowywane na etapie genu u niektórych gatunków tlenowych bakterii Gram-ujemnych;
- zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicyliny do ceftazydymu;
- nieprzepuszczalność błony zewnętrznej, co ogranicza dostęp ceftazydymu do białek wiążących penicyliny w bakteriach Gram-ujemnych;
- bakteryjna pompa usuwająca lek z komórki.

### Wartości graniczne

Następujące wartości graniczne minimalnych stężeń hamujących (MIC) zostały określone przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST).

Bakteria	Punkty graniczne [mg/l]		
	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1	2-4	>4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤8 <sup>1</sup>	-	>8
Punkty graniczne niezwiązane z gatunkami <sup>2</sup>	≤4	8	>8

S=wrażliwe, I=pośrednie, R=oporne.

<sup>1</sup> Punkty graniczne odnoszą się do leczenia dużymi dawkami (2 g × 3).

<sup>2</sup> Punkty graniczne niezwiązane z gatunkami zostały określone głównie na podstawie danych PK/PD i są niezależne od rozkładu MIC dla poszczególnych gatunków. Są one wyłącznie do zastosowania wobec gatunków nieuwzględnionych w tabeli lub w przypisach.

### Wrażliwość mikrobiologiczna

Częstość nabytej oporności wybranych gatunków może zmieniać się w zależności od położenia geograficznego i czasu i pożądana jest wiedza o lokalnym występowaniu oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć rady ekspertów, jeśli lokalna częstość występowania oporności jest taka, że przydatność ceftazydymu jest wątpliwa co najmniej w leczeniu niektórych rodzajów zakażeń.

<b>Gatunki zwykle wrażliwe</b>
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i>

<i>Proteus spp.</i> (inne) <i>Providencia spp.</i>
<b>Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej</b>
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp.</i> (inne) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i>
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>£</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>££</sup> Paciorkowce zieleniące
<u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-ujemne</u> <i>Fusobacterium spp.</i>
<b>Drobnoustroje o oporności naturalnej</b>
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus spp.</i> , w tym <i>Enterococcus faecalis</i> i <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria spp.</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-ujemne</u> <i>Bacteroides spp.</i> (wiele szczepów <i>Bacteroides fragilis</i> jest opornych)
<u>Inne</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>
<sup>£</sup> <i>S. aureus</i> metycylino-wrażliwy – uważa się, że ma małą wrażliwość wrodzoną na ceftazydym. Wszystkie metycylino-oporne szczepy <i>S. aureus</i> są oporne na ceftazydym. <sup>££</sup> <i>S. pneumoniae</i> , który wykazuje pośrednią wrażliwość na penicyliny, może wykazywać co najmniej zmniejszoną wrażliwość na ceftazydym. <sup>+</sup> Obserwowano dużą częstość oporności w jednym lub więcej obszarach (krajach, regionach) UE.



## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu domięśniowym 500 mg lub 1 g szybko osiąga maksymalne stężenie w osoczu, wynoszące odpowiednio 18 mg/l lub 37 mg/l. Po pięciu minutach od podania dożylnego pojedynczej dawki 500 mg, 1 g lub 2 g stężenia w osoczu wynoszą odpowiednio 46 mg/l, 87 mg/l i 170 mg/l. Kinetyka ceftazydymu jest liniowa w zakresie pojedynczych dawek 0,5 do 2,0 g po podaniu dożylnym lub domięśniowym.

### Dystrybucja

Wiązanie ceftazydymu przez białka osocza jest małe i wynosi około 10%. Stężenie ceftazydymu większe od MIC - minimalnego stężenia hamującego wzrost powszechnych patogenów, stwierdza się w kościach, sercu, żółci, płwocinie, ciele szklistym, płynie stawowym, opłucnowym i otrzewnowym.

Ceftazydym z łatwością przenika przez łożysko i do mleka matki oraz jest wydzielany z pokarmem kobiecym. Przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego przez nienaruszoną barierę krew-mózg jest słabe, z czego wynikają małe stężenia ceftazydymu w płynie mózgowo-rdzeniowym, jeśli nie występuje stan zapalny. Jeśli jednak występuje stan zapalny opon mózgowo-rdzeniowych, w płynie mózgowo-rdzeniowym osiągnęte są stężenia od 4 do 20 mg/l lub więcej.

### Metabolizm

Ceftazydym nie jest metabolizowany.

### Eliminacja

Po podaniu pozajelitowym stężenie w osoczu zmniejsza się, a okres półtrwania wynosi około 2 godziny.

Ceftazydym jest wydzielany w postaci niezmienionej do moczu w wyniku przesączania kłębuszkowego; około 80-90% dawki leku wydalane jest z moczem w ciągu 24 godzin. Mniej niż 1% jest wydalane z żółcią.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Niewydolność nerek*

Eliminacja ceftazydymu jest zmniejszona u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i dawkę należy wówczas zmniejszyć (patrz punkt 4.2).

#### *Niewydolność wątroby*

Lekkie lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na farmakokinetykę ceftazydymu u osób otrzymujących 2 g dożylnie co 8 godzin przez 5 dni, jeśli czynność nerek nie była zaburzona (patrz punkt 4.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Zmniejszony klirens obserwowany u pacjentów w podeszłym wieku wynikał przede wszystkim, ze związanego z wiekiem, zmniejszonego klirensu nerkowego ceftazydymu. U pacjentów w podeszłym wieku, 80-letnich lub starszych, średni okres półtrwania w fazie eliminacji zawierał się w przedziale od 3,5 do 4 godzin po podaniu pojedynczym lub po powtarzanym dwa razy na dobę przez 7 dni wstrzyknięciu dożylnym dawki 2 g.

#### *Dzieci*

Okres półtrwania ceftazydymu jest wydłużony u wcześniaków i u noworodków urodzonych o czasie o 4,5 do 7,5 godziny po dawkach 25 do 30 mg/kg masy ciała. Jednakże, od wieku 2 miesięcy okres półtrwania mieści się w takim zakresie, jak u dorosłych.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczne dane nie wykazują szczególnego ryzyka dla ludzi, na podstawie badań farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności powtarzanych dawek, genotoksyczności, toksyczności reprodukcyjnej. Nie prowadzono badań rakotwórczości ceftazydymu.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Węglan sodu

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ceftazydym wykazuje niezgodność w roztworach z wankomycyną (wytrąca się osad), a także z aminoglikozydami. Nie należy mieszać ceftazydymu z aminoglikozydami lub wankomycyną w tej samej strzykawce lub w zestawie do infuzji.

Ceftazydym nie jest stabilny w roztworze wodorowęglanu sodu, nie należy stosować go jako rozpuszczalnik.

### 6.3 Okres ważności

2 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek należy przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła.

Przygotowany roztwór można przechowywać 24 godziny w lodówce, tj. w temperaturze od 2°C do 8°C.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana, zamknięta korkiem z gumy bromobutylovej i zabezpieczona aluminiowym wieczkiem.

Fiolka zawiera 1 g lub 2 g ceftazydymu.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę, umieszczoną w tekturowym pudełku wraz z ulotką informacyjną dla pacjenta.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ciśnienie w fiolkach produktu Biotum każdej wielkości jest mniejsze od atmosferycznego. Podczas rozpuszczania proszku ciśnienie zwiększa się wskutek uwalniania dwutlenku węgla. Można zignorować małe pęcherzyki dwutlenku węgla znajdujące się w przygotowanym roztworze.

#### Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Należy zapoznać się z tabelą dodawanych objętości i uzyskiwanych stężeń, co może być przydatne, gdy potrzebne są dawki częściowe.

Zawartość fiolki	Droga podania	Objętość rozpuszczalnika do dodania [ml]	Przybliżone stężenie ceftazydymu [mg/ml]
1 g	wstrzyknięcie domięśniowe	3 ml	260
	wstrzyknięcie dożylnie	10 ml	90
	infuzja dożylna	50 ml*	20
2 g	wstrzyknięcie dożylnie	10 ml	170

	infuzja dożylna	50 ml*	40
--	-----------------	--------	----

\* Uwaga. Dodawać należy dwustopniowo

Zabarwienie roztworu od jasnożółtego do bursztynowego zależy od stężenia, rodzaju rozpuszczalnika i warunków przechowywania. Jeśli spełnione są zalecane warunki, zmienność zabarwienia roztworu nie wpływa niekorzystnie na skuteczność działania produktu. Do przygotowania roztworów do infuzji dożylnych o stężeniu ceftazydymu pomiędzy 1 mg/ml a 40 mg/ml stosuje się:

- 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań
- M/6 roztwór mleczanu sodu do wstrzykiwań
- wieloskładnikowy roztwór mleczanu sodu do wstrzykiwań (Roztwór Hartmanna)
- 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań
- 0,225% roztwór chlorku sodu z 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań
- 0,45% roztwór chlorku sodu z 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań
- 0,9% roztwór chlorku sodu z 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań
- 0,18% roztwór chlorku sodu z 4% roztworem glukozy do wstrzykiwań
- 10% roztwór glukozy do wstrzykiwań
- 10% roztwór dekstranu 40 w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań
- 10% roztwór dekstranu 40 w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań
- 6% roztwór dekstranu 70 w 0,9% roztworze chlorku sodu
- 6% roztwór dekstranu 70 w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań.

Ceftazydym w stężeniach pomiędzy 0,05 mg/ml a 0,25 mg/ml jest zgodny z płynem do dializy otrzewnowej (mleczanowym).

Ceftazydym do wstrzyknięć domięśniowych można rozpuścić w roztworze zawierającym 0,5% lub 1% chlorowodoru lidokainy do wstrzykiwań.

#### Sporządzanie roztworu do szybkiego wstrzyknięcia

1. Przebić igłą kork i wstrzyknąć do fiolki zalecaną objętość rozpuszczalnika. W celu nakłucia korka należy użyć igły o średnicy nie większej niż 0,8 mm (21 G w skali Gauge [G]). Igłę należy wbić w centralnie wyznaczonym polu pod kątem 90°, zgodnie z poniższym schematem:



Podciśnienie wewnątrz fiolki może ułatwić wniknięcie rozpuszczalnika. Wycofać igłę ze strzykawką.

2. Potrząsać aż do rozpuszczenia: uwalnia się dwutlenek węgla i w ciągu 1 do 2 minut uzyskuje się klarowny roztwór.

3. Odwrócić fiolkę. Utrzymując tłok strzykawki w pozycji w pełni wciśniętej, przebić igłą kork fiolki i pobrać całą objętość roztworu do strzykawki (podwyższone ciśnienie w fiołce ułatwi tę czynność). Igłę należy utrzymać wewnątrz roztworu, aby uniknąć zassania powietrza. Roztwór pobrany do strzykawki może zawierać małe pęcherzyki dwutlenku węgla.

Te roztwory można podać bezpośrednio do żyły lub do zestawu do infuzji dożylnych, jeśli pacjent otrzymuje płyny dożylnie. Ceftazydym wykazuje zgodność z najczęściej używanymi płynami dożylnymi.

Sporządzanie roztworu do infuzji dożylnych z cefazydymu w standardowej fiolce (zestaw typu mini-bag lub burette)

Sporządzić używając w sumie 50 ml (dla fiolek 1 g i 2 g) zgodnego rozpuszczalnika, dodawanego w DWÓCH etapach, jak opisano poniżej:

1. Przebić igłą korek i wstrzyknąć 10 ml rozpuszczalnika do fiolki 1 g i 2 g.
2. Usunąć igłę i wstrząsać fiolką aż do uzyskania klarownego roztworu.
3. Nie wprowadzać igły odbarczającej zanim lek rozpuści się całkowicie. Wprowadzić igłę odbarczającą przez korek w celu zmniejszenia nadciśnienia wewnątrz fiolki.
4. Przenieść roztwór do końcowego zbiornika (zestaw mini-bag lub burette), uzyskując całkowitą objętość nie mniejszą niż 50 ml i podawać w infuzji dożylnej przez 15 do 30 minut.

Uwaga: w celu zapewnienia jałowości leku ważne jest, aby nie wkłuwać igły odbarczającej przez korek fiolki przed całkowitym rozpuszczeniem leku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Biotum 1 g: pozwolenie nr R/0592  
Biotum 2 g: pozwolenie nr 9996

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Biotum, 1 g: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.05.1991 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.04.2013 r.

Biotum, 2 g: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.09.2003 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.04.2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

08.12.2020 r.

*Tekst Charakterystyki zgodny z zawiadomieniem URPL DZL-ZLN.4020.3051.2020.2.KR z dn. 08.12.2020 r.*

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

**1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EPHEDRINUM HYDROCHLORICUM WZF 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

**2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH**1 ml roztworu zawiera 25 mg *Ephedrini hydrochloridum* (efedryny chlorowodoru).

Substancje pomocnicze, patrz: punkt 6.1.

**3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań

**4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE****4.1. Wskazania do stosowania**

Stany skurczowe dróg oddechowych.

**4.2. Dawkowanie i sposób podawania***Dorośli*

domięśniowo lub podskórnio od 12,5 mg do 25 mg. Maksymalnie do 150 mg w ciągu 24 godzin, w dawkach podzielonych.

*Dzieci*podskórnio 3 mg/kg mc./dobę lub 25 do 100 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę w 4 - 6 dawkach podzielonych.**4.3. Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na efedrynę i inne aminy sympatykomimetyczne.
- Nadciśnienie tętnicze lub inne choroby układu krążenia.
- Znieczulenie ogólne cyklopropanem lub halotanem.
- Nadczynność tarczycy.
- Cukrzyca.
- Jaskra z zamkniętym kątem.
- Ciśnienie tętnicze powyżej 130/80 mm Hg u kobiet w ciąży.

**4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Efedrynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z dławicą piersiową ze względu na działanie chronotropowe i inotropowe.

U pacjentów z cukrzycą efedryna zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

U pacjentów z przerostem gruczołu krokowego efedryna może powodować trudności w oddawaniu moczu aż do zatrzymania moczu, w wyniku skurczu zwieracza i jednoczesnego zwiotczenia pęcherza moczowego.

Należy unikać długotrwałego stosowania efedryny u pacjentów z nerwicą.

Długotrwałe stosowanie efedryny może powodować wystąpienie niepokoju.

Dzieci są mniej podatne na pobudzający wpływ efedryny.



Po długotrwałym podawaniu preparatu nie dochodzi do jego kumulacji, jednak obserwowano wystąpienie tolerancji i uzależnienia.

#### 4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie należy stosować efedryny jednocześnie z inhibitorami MAO typu A (lub nieselektywnymi) ze względu na nasilenie działania hipertensyjnego.

Efedryna działa przeciwnie do leków obniżających ciśnienie tętnicze.

Acetazolamid i inne związki alkalizujące mocz powodują zwiększenie stężenia leku we krwi i mogą nasilać jego działanie toksyczne.

Jednoczesne stosowanie efedryny z glikozydami nasercowymi lub środkami stosowanymi w znieczuleniu ogólnym (cyklopropan, halotan) może grozić zaburzeniami rytmu serca.

Oksytocyna nasila działanie hipertensyjne efedryny.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne hamują efekt podwyższenia ciśnienia wywołany przez efedrynę.

Salbutamol i inne leki pobudzające układ współczulny nasilają działanie niepożądane efedryny na układ krążenia i nie powinny być stosowane jednocześnie. Dopuszcza się ostrożne stosowanie salbutamolu lub leków pobudzających układ współczulny w małych dawkach, które znajdują się w postaciach do inhalacji.

#### 4.6. Ciąża lub laktacja

Efedryna może być stosowana u kobiet w ciąży, jeżeli w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Istnieją doniesienia o objawach pobudzenia u dzieci karmionych piersią przez matki stosujące efedrynę. Nie należy stosować preparatu w okresie karmienia piersią.

#### 4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Preparat nie zaburza zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Po dawkach znacznie większych niż zalecane lub u ludzi szczególnie wrażliwych, efedryna może wywołać nadmierną pobudliwość nerwową i może wpływać niekorzystnie na bezpieczeństwo prowadzenia pojazdów mechanicznych.

#### 4.8. Działania niepożądane

*Zaburzenia układu krążenia:* zwiększenie ciśnienia tętniczego, przyspieszenie tętna, kołatanie serca, tachykardia i inne zaburzenia rytmu serca.

*Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego:* nerwowość, niepokój, drżenia, bóle głowy, trudności z zaśnięciem. Efedryna może powodować zaburzenia o charakterze psychotycznym jak paranoja, depresja, omamy.

Po długotrwałym stosowaniu może rozwinąć się uzależnienie, które wiąże się ze wzrostem agresywności i zaburzeniami o charakterze psychozy schizofrenicznej.

Po zastosowaniu dawek efedryny większych niż zalecane mogą wystąpić drgawki.

*Zaburzenia żołądka i jelit:* biegunka, nudności i wymioty, ból brzucha.

Ponadto mogą wystąpić trudności w oddawaniu moczu aż do zatrzymania moczu, zwłaszcza u pacjentów z przerostem gruczołu krokowego, oraz rzadkie przypadki alergii skórnej w postaci wysypki.

#### 4.9. Przedawkowanie

Po ostrym przedawkowaniu mogą wystąpić: nudności, wymioty, podwyższona temperatura ciała, kołatanie serca, tachykardia, podwyższone ciśnienie tętnicze, objawy podobne do psychoz paranoidalnych, urojenia i omamy, spadek ciśnienia tętniczego i anuria. Znaczne przedawkowanie może powodować zahamowanie czynności oddechowej, drgawki i śpiączkę.

W przypadku przedawkowania preparatu należy dokładnie obserwować pacjenta, zapewnić drożność dróg oddechowych i prawidłowe nawodnienie. Należy zastosować leczenie objawowe.

Jeżeli wystąpi tachykardia nadkomorowa można podać labetalol lub propranolol, monitorując czynność serca za pomocą EKG.

W przypadku wystąpienia hipokaliemii należy zastosować wlew soli potasu jednocześnie z propranololem i dokonać korekty ewentualnej zasadowicy oddechowej.

W przypadku drgawek można zastosować diazepam, fenytoinę lub fenobarbital.

Wymuszona diureza, dializa otrzewnowa i hemodializa są nieskuteczne.

Po długotrwałym podawaniu preparatu nie dochodzi do jego kumulacji, jednak obserwowano wystąpienie tolerancji i uzależnienia.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: adrenomimetyki działające ogólnie; agoniści receptorów alfa- i beta-adrenergicznych.

Kod ATC: R03CA02

Efedryna jest nieselektywnym środkiem sympatykomimetycznym. Działa głównie pośrednio, przez nasilanie uwalniania noradrenaliny z zakończeń neuronów i hamowanie jej wchłaniania zwrotnego. Efektywnie rozszerza mięśnie gładkie oskrzeli. Przyspiesza zwolnioną czynność serca i zwiększa siłę jego skurczu. Zwęża naczynia obwodowe (także błony śluzowej nosa), przez co może prowadzić do wzrostu ciśnienia tętniczego. Zatrzymywanie moczu po podaniu efedryny jest wynikiem skurczu zwieracza i jednoczesnego zwiotczenia pęcherza moczowego. Lek zmniejsza napięcie mięśni gładkich przewodu pokarmowego, może hamować perystaltykę. Efedryna przenika przez barierę krew-mózg, po jej podaniu obserwuje się objawy słabego pobudzenia ośrodkowego. Efedryna pobudza ośrodek oddechowy. Rozszerza źrenice, jednak nie wpływa na odruchy źrenic na światło. Po kilkakrotnym podaniu występuje zjawisko tachyfilaksji.

#### 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Działanie zwężające naczynia wywołane po wstrzyknięciu domięśniowym efedryny pojawia się po około 10 do 20 minut i utrzymuje się do 1 godziny. Po podaniu podskórnym efedryna zaczyna działać nieco później.



Efedryna jest metabolizowana częściowo w wątrobie i wydalana z moczem głównie w postaci niezmienionej (tylko w 10% jako norefedryna). Wydalanie nerkowe zależy od pH moczu: przy pH 5 okres półtrwania wynosi 3 godziny, natomiast przy pH 6,3 ulega wydłużeniu do 6 godzin.

### 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak przedklinicznych danych istotnych dla lekarza przepisującego lek, które nie byłyby wymienione w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Kwas solny 10% (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

### 6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Roztworu efedryny nie należy mieszać z innymi lekami, gdyż istnieje możliwość wystąpienia niezgodności.

### 6.3. Okres ważności

5 lat.

### 6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C. Chronić od światła. Nie zamrażać.

### 6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

10 ampulek ze szkła bezbarwnego o pojemności 1 ml w tekturowym pudełku.

### 6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Preparat należy podawać domięśniowo lub podskórnie.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

## 8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

F-5/76/54/P

8723

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

25.07.1955 r.

19.04.2001 r.

02.12.2004 r.

15.02.2006 r.

27.02.2007 r.

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-03-03

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-902 Warszawa  
ul. Miodowa 15



## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metocard, 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 1 mg metoprololu winianu (*Metoprololi tartras*).  
Każda ampułka (5 ml) zawiera 5 mg metoprololu winianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól.  
Każdy ml roztworu zawiera 3,6 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Bezbarwny, przezroczysty roztwór.

Osmolalność: około 290 mOsm/kg  
pH: 5,5 - 7,5

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie częstoskurczów, szczególnie częstoskurczów nadkomorowych.
- Wczesne zastosowanie produktu Metocard we wstrzyknięciu dożylnym u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego zmniejsza obszar zawału i ryzyko wystąpienia migotania komór. Zmniejszenie nasilenia bólu po zastosowaniu produktu, może zmniejszyć konieczność stosowania leków przeciwbólowych z grupy opioidów.
- Produkt Metocard zastosowany w ostrym zawale mięśnia sercowego zmniejsza śmiertelność.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie  
Dorośli pacjenci

*Leczenie częstoskurczów*

Początkowo podaje się dożylnie 5 mg metoprololu z szybkością od 1 mg do 2 mg na minutę. Dawka ta może być powtarzana w 5-minutowych odstępach, aż do uzyskania oczekiwanego skutku klinicznego. Całkowita dawka 10 mg do 15 mg jest zazwyczaj wystarczająca. Dawki 20 mg i większe prawdopodobnie nie spowodują dodatkowej korzyści klinicznej.

Należy zachować szczególną ostrożność, jeżeli metoprolol jest podawany dożylnie pacjentom z ciśnieniem skurczowym mniejszym niż 100 mmHg. Podanie metoprololu może dodatkowo obniżyć ciśnienie tętnicze.

### Zawał mięśnia sercowego

Metocard we wstrzyknięciu dożylnym należy zastosować jak najszybciej od wystąpienia objawów zawału mięśnia sercowego.

Leczenie należy rozpocząć na oddziale kardiologicznym lub podobnym, niezwłocznie po ustabilizowaniu stanu hemodynamicznego pacjenta, od podania dożylnie dawki 5 mg. Następnie należy podać 5 mg we wstrzyknięciach w bolusie, w odstępach co 2 minuty, maksymalnie do całkowitej dawki 15 mg, w zależności od stanu hemodynamicznego pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.4).

U pacjentów, którzy tolerowali całkowitą dawkę dożylną (15 mg), po upływie 15 minut od podania ostatniej dawki dożylnie, należy podać 50 mg metoprololu winianu doustnie i kontynuować podawanie dawki 50 mg metoprololu winianu doustnie co 6 godzin przez 2 doby. U pacjentów, którzy nie tolerowali pełnej dawki dożylniej (15 mg) produktu Metocard, należy doustne leczenie rozpoczynać ostrożnie, od połowy zalecanej dawki doustnej.

Zalecana dawka podtrzymująca metoprololu winianu wynosi 100 mg dwa razy na dobę (rano i wieczorem) lub 200 mg raz na dobę.

Po podaniu każdej dawki (5 mg) produktu Metocard dożylnie, należy kontrolować ciśnienie tętnicze oraz częstość skurczów serca. Nie należy podawać kolejnej dawki produktu, jeżeli czynność serca jest wolniejsza niż 40 skurczów na minutę, ciśnienie skurczowe jest mniejsze niż 90 mmHg i odstęp PQ jest dłuższy niż 0,26 s. Nie należy również podawać kolejnej dawki, jeżeli nastąpi zaostrenie duszności lub skóra pacjenta będzie spocona i zimna.

### Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

### Zaburzenia czynności wątroby

Zazwyczaj nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z marskością wątroby, ponieważ metoprolol wiąże się z białkami w małym stopniu (5-10%). U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (np. u pacjentów z zespoleniem wrotno-cieczym), należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Metocard.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

### Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania produktu Metocard u dzieci jest niewielkie.

### Sposób podawania

Metocard powinien być podawany przez personel mający doświadczenie w leczeniu tym produktem. Należy kontrolować ciśnienie tętnicze i zapis badania EKG. Dostępne musi być wyposażenie i leki konieczne do resuscytacji pacjenta.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inny  $\beta$ -adrenolityk lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Wstrząs kardiogeny.
- Zespół chorego węzła zatokowego (chyba że wszczepiony jest rozrusznik serca).
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.
- Niewyrównana niewydolność serca (obrzęk płuc, niedokrwienie narządów lub niedociśnienie).
- Istotna klinicznie bradykardia zatokowa.
- Ciężkie zaburzenia krążenia w tętnicach obwodowych.
- Kwasica metaboliczna.
- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy.
- Podejrzenie ostrej fazy zawału mięśnia sercowego, jeśli czynność serca jest wolniejsza niż 45 skurczów na minutę, odstęp PQ jest dłuższy niż 0,24 s lub ciśnienie skurczowe jest mniejsze niż 100 mmHg.

- Krótkotrwałe lub długotrwałe podawanie produktów leczniczych o działaniu inotropowym dodatnim, pobudzających receptory  $\beta$ -adrenergiczne.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów leczonych  $\beta$ -adrenolitykami nie należy stosować dożylnie antagonistów wapnia z grupy werapamilu.

Chociaż kardioselektywne  $\beta$ -adrenolityki wywierają mniejszy wpływ na czynność płuc niż nieselektywne  $\beta$ -adrenolityki, u pacjentów z obturacyjnymi chorobami płuc należy unikać ich stosowania, chyba że są one konieczne ze względu na stan kliniczny pacjenta. U pacjentów z astmą oskrzelową lub innymi przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc, jednocześnie z produktem Metocard należy stosować leki rozszerzające oskrzela (np. terbutalinę). W niektórych przypadkach może być konieczne dostosowanie (zwiększenie) dawki  $\beta_2$ -mimetyków podczas rozpoczynania leczenia metoprololem.

Beta-adrenolityki mogą maskować wczesne objawy hipoglikemii, zwłaszcza tachykardię. Jednak podczas leczenia metoprololem ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolizmu węglowodanów lub maskowania objawów hipoglikemii jest mniejsze niż w przypadku stosowania niewybiórczych  $\beta$ -adrenolityków. U pacjentów z niestabilną cukrzycą i cukrzycą insulinozależną może być konieczne dostosowanie dawki stosowanych leków przeciwcukrzycowych.

Bardzo rzadko mogą nasilić się, występujące wcześniej, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (mogące prowadzić do bloku przedsionkowo-komorowego). Z powodu ujemnego wpływu na czas przewodzenia, u pacjentów z blokiem I stopnia należy zachować szczególną ostrożność.

W razie narastania bradykardii dawkę produktu należy zmniejszyć lub odstawić lek, stopniowo zmniejszając dawkę.

Produkt Metocard jest przeciwwskazany w ciężkich zaburzeniach krążenia w tętnicach obwodowych (patrz punkt 4.3), może również nasilać łagodniejsze zaburzenia krążenia w tętnicach obwodowych.

Jeśli produkt podaje się pacjentom z guzem chromochłonnym nadnerczy, należy jednocześnie stosować lek  $\alpha$ -adrenolityczny.

Należy unikać nagłego przerywania doustnego podawania  $\beta$ -adrenolityków. Jeśli konieczne jest odstawienie leku, powinno się to odbywać stopniowo. Wielu pacjentów może odstawić lek po 14 dniach. Można to zrobić zmniejszając stopniowo dawkę dobową, aż do uzyskania dawki końcowej 25 mg na dobę.

W trakcie odstawiania produktu pacjent powinien znajdować się pod ścisłą obserwacją. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Ryzyko zdarzeń wieńcowych, w tym nagłego zgonu, zwiększa się po zniesieniu  $\beta$ -blokady.

Produkt Metocard może być stosowany u pacjentów ze stabilną niewydolnością serca. U pacjentów z niewydolnością serca w wywiadzie lub u pacjentów z niewielką rezerwą sercową należy rozważyć włączenie leczenia glikozydami naparstnicy i (lub) lekami moczopędnymi. Stosując produkt Metocard u pacjentów z niewielką rezerwą sercową, należy zachować szczególną ostrożność.

U pacjentów z niewydolnością serca należy leczyć stany dekompensacji, zarówno przed, jak i w trakcie leczenia metoprololem.

Beta-adrenolityki mogą zwiększać liczbę i wydłużać czas trwania napadów dławicowych u pacjentów z dławicą typu Prinzmetal, z powodu zależnego od receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych skurczu tętnic wieńcowych. Ponieważ Metocard jest wybiórczym  $\beta_1$ -adrenolitykiem, można rozważyć jego zastosowanie, ale należy zachować szczególną ostrożność.

Podobnie jak w przypadku wszystkich  $\beta$ -adrenolityków, przed zastosowaniem produktu u pacjentów

z łuszczyką, należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyko jego stosowania.

Przed planowanym zabiegiem operacyjnym i podaniem znieczulenia ogólnego, należy poinformować lekarza anestezjologa o przyjmowaniu produktu Metocard. Generalnie nie zaleca się przerywania leczenia  $\beta$ -adrenolitykami u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym. Jeśli zaprzestanie stosowania metoprololu jest konieczne, należy go całkowicie odstawić na co najmniej 48 godzin przed podaniem znieczulenia (jeśli jest to możliwe). Nie należy nagle rozpoczynać stosowania dużych dawek metoprololu u pacjentów poddawanych zabiegom niezwiązanym z sercem, ponieważ może to spowodować bradykardię, niedociśnienie lub udar mózgu, również zakończone zgonem, u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

Leki  $\beta$ -adrenolityczne mogą zwiększać wrażliwość na alergen i nasilać reakcje anafilaktyczne.

Jeśli ciśnienie skurczowe wynosi poniżej 100 mmHg, metoprolol można podawać dożylnie tylko z zachowaniem środków ostrożności, ponieważ podanie produktu taką drogą może spowodować ryzyko dalszego obniżenia ciśnienia (np. u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca).

U pacjentów z podejrzeniem lub stwierdzeniem zawału mięśnia sercowego, należy uważnie monitorować stan hemodynamiczny pacjenta po podaniu każdej z trzech 5 mg dawek dożylnych. Nie należy podawać drugiej lub trzeciej dawki, jeżeli czynność serca jest wolniejsza niż 40 skurczów na minutę, ciśnienie skurczowe jest mniejsze niż 90 mmHg, a odstęp PQ jest dłuższy niż 0,26 s lub gdy nastąpi zaostrenie duszności albo skóra pacjenta będzie spocona lub zimna.

Produkt zawiera 3,6 mg sodu w 1 ml roztworu, należy wziąć to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Metoprolol jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450. Produkty będące induktorami lub inhibitorami izoenzymu CYP2D6 mogą wpływać na stężenie metoprololu w osoczu. Induktory, np. ryfampicyna, mogą zmniejszać stężenie metoprololu, a inhibitory, np. cymetydyna, hydralazyna, alkohol - mogą zwiększać stężenie metoprololu. W przypadku rozpoczęcia podawania tych leków pacjentom leczonym produktem Metocard może być konieczna modyfikacja dawki produktu Metocard.

Działanie hipotensyjne metoprololu i innych leków obniżających ciśnienie tętnicze jest zazwyczaj addytywne. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania innych leków przeciwnadciśnieniowych, a także leków, które mogą obniżać ciśnienie (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, fenotiazyny). Jednakże zastosowanie leków przeciwnadciśnieniowych w połączeniu często ułatwia kontrolę ciśnienia tętniczego.

Metoprolol może nasilać ujemne działanie inotropowe i dromotropowe leków przeciwarrytmicznych (z grupy chinidyny i amiodaronu).

Glikozydy naparstnicy, stosowane w połączeniu z  $\beta$ -adrenolitykami mogą wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i powodować bradykardię.

Jeśli metoprolol jest stosowany jednocześnie z antagonistami wapnia, typu werapamilu i diltiazemu, może wystąpić nasilone ujemne działanie inotropowe i chronotropowe. U pacjentów leczonych  $\beta$ -adrenolitykami nie należy stosować dożylnie antagonistów wapnia z grupy werapamilu.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania innych  $\beta$ -adrenolityków (w tym kropli do oczu), leków blokujących zwoje współczulne lub inhibitorów MAO.

Nie należy stosować metoprololu jednocześnie z pochodnymi kwasu barbiturowego.

Jeżeli konieczne jest przerwanie leczenia produktem Metocard podawanym jednocześnie z klonidyną, należy zakończyć podawanie produktu Metocard na kilka dni przed odstawieniem klonidyny.

Ponieważ  $\beta$ -adrenolityki mogą wpływać na krążenie obwodowe, podczas jednoczesnego stosowania innych leków o podobnym działaniu (np. ergotaminy) należy zachować szczególną ostrożność.

Metoprolol hamuje działanie sympatykomimetyków, pobudzających receptory  $\beta_1$  i nieznacznie wpływa na działanie rozkurczające oskrzela  $\beta_2$ -adrenomimetyków, podawanych w dawkach leczniczych.

Metoprolol może zaburzać wydalanie lidokainy.

Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, jednoczesne stosowanie pochodnych dihydropirydyny, np. nifedypiny, może zwiększać ryzyko niedociśnienia, a u pacjentów z utajonymi zaburzeniami czynności serca może wystąpić niewydolność serca.

Metoprolol podawany jednocześnie z wziewnymi anestetykami może nasilać ich działanie hamujące czynność serca.

U pacjentów z cukrzycą otrzymujących  $\beta$ -adrenolityki może być konieczna zmiana dawkowania doustnych leków przeciwcukrzycowych i (lub) insuliny.

Jednoczesne stosowanie  $\beta$ -adrenolityków i indometacyny lub innych inhibitorów syntetazy prostaglandyn może powodować osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego  $\beta$ -adrenolityków.

Zastosowanie adrenaliny u pacjentów leczonych  $\beta$ -adrenolitykami może spowodować podwyższenie ciśnienia tętniczego i bradykardię, jednakże u pacjentów leczonych wybiórczymi  $\beta_1$ -adrenolitykami takie objawy występują rzadziej.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Produktu Metocard nie należy stosować u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią, chyba że korzyści dla matki wynikające z jego zastosowania są większe niż ryzyko dla płodu lub dziecka karmionego piersią.

Generalnie, leki  $\beta$ -adrenolityczne zmniejszają perfuzję łożyska, co może prowadzić do obumarcia płodu, niewczesnego lub przedwczesnego porodu. Dlatego też, zaleca się odpowiednie monitorowanie matki i płodu, gdy kobieta w ciąży jest leczona produktem Metocard. Podobnie jak inne  $\beta$ -adrenolityki, metoprolol może powodować występowanie działań niepożądanych, przede wszystkim bradykardii i hipoglikemii, u płodu, noworodka i dziecka karmionego piersią. U noworodka zwiększa się ryzyko wystąpienia zaburzeń pracy serca i płuc. Dotychczas metoprolol był stosowany (pod ścisłą kontrolą) u kobiet powyżej 20 tygodnia ciąży, z powodu nadciśnienia tętniczego wywołanego ciążą. Mimo że produkt przenika przez łożysko i znajduje się we krwi pępowinowej, nie zaobserwowano zaburzeń u płodu.

##### Karmienie piersią

Nie zaleca się karmienia piersią. Ilość metoprololu spożywana z mlekiem matki prawdopodobnie nie wywiera znaczących skutków związanych z blokowaniem receptorów  $\beta$ -adrenergicznych u dziecka, jeżeli matka stosuje produkt w dawkach leczniczych.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Należy poznać indywidualną reakcję pacjenta po zażyciu produktu Metocard, ponieważ u niektórych pacjentów mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia, zaburzające sprawność psychofizyczną.

#### 4.8 Działania niepożądane

Metoprolol jest zazwyczaj dobrze tolerowany, a działania niepożądane są łagodne i przemijające. Wymienione poniżej działania niepożądane obserwowano w prowadzonych badaniach oraz w trakcie klinicznego stosowania metoprololu.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane metoprololu pogrupowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ):

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					zgorzel u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					małopłytkowość
Zaburzenia psychiczne			depresja, bezsenność, koszmary senne	nerwowość, stany lękowe	splątanie, omamy
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy	zaburzenia koncentracji, senność, parestezja		amnezja/zaburzenia pamięci, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka				zaburzenia widzenia, suchość i (lub) podrażnienie oczu, zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika					szum uszny
Zaburzenia serca		bradykardia, kołatanie serca	nasilenie objawów niewydolności serca, wstrząs kardiogeny u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego*, blok serca I°	zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, zaburzenia rytmu serca, nasilenie istniejącego bloku przedsionkowo-komorowego	

<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		zmiany ciśnienia tętniczego związane ze zmianą pozycji ciała (bardzo rzadko z omdleniem)		zespół Raynauda	zmniejszenie dystansu chromania przestankowego
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		duszność podczas wysiłku	skurcz oskrzeli	zapalenie błony śluzowej nosa	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		nudności, ból brzucha, biegunka, zaparcie	wymioty	suchość błony śluzowej jamy ustnej	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>					zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			wysypka (w postaci pokrzywki podobnej do łuszczycy lub zmian dystroficznych skóry), nasilone pocenie	wypadanie włosów	nadwrażliwość na światło, zaostrzenie łuszczycy
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			kurcze mięśni		ból stawów
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>				impotencja/zaburzenia libido	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	zmęczenie	uczucie ziębnienia rąk i stóp	ból zamostkowy, obrzęk		
<b>Badania diagnostyczne</b>			zwiększenie masy ciała	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych (niezwiązane z toczniem rumieniowatym układowym)	

\* Większa częstość występowania, o 0,4% w porównaniu z placebo, w badaniu z udziałem 46000 pacjentów z ostrym zawałem serca, w którym częstość wystąpienia wstrząsu kardiogenego wyniosła 2,3% w grupie przyjmującej metoprolol i 1,9% w grupie przyjmującej placebo, w podgrupie pacjentów z małym indeksem ryzyka wstrząsu. Indeks ryzyka wstrząsu określono na podstawie bezwzględnego ryzyka wstrząsu u poszczególnych pacjentów na podstawie wieku, płci, czasu opóźnienia, klasy Killipa, ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca, nieprawidłowości w zapisie EKG oraz wcześniejszego wywiadu dotyczącego ciśnienia tętniczego. Grupa pacjentów z małym indeksem ryzyka wstrząsu odpowiada pacjentom, u których zaleca się stosowanie metoprololu w ostrym zawałe mięśnia sercowego.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

fax.: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### *Objawy*

Objawy przedawkowania mogą obejmować niedociśnienie tętnicze, niewydolność serca, bradykardię oraz bradyarytmię, zaburzenia przewodzenia serca i skurcz oskrzeli.

### *Leczenie*

Pomoc powinna być udzielana na oddziale, na którym można zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące, monitorowanie stanu pacjenta i nadzór nad pacjentem.

W celu leczenia bradykardii i zaburzeń przewodzenia stosuje się atropinę, leki pobudzające receptory adrenergiczne lub rozrusznik serca.

Niedociśnienie, ostrą niewydolność serca i wstrząs należy leczyć podając płyny zwiększające objętość wewnątrznaczyniową, glukagon we wstrzyknięciu (a następnie we wlewie dożylnym, jeśli jest to konieczne), podając dożylnie leki pobudzające receptory  $\beta_1$ -adrenergiczne, takie jak dobutamina, a w razie wystąpienia rozszerzenia naczyń krwionośnych należy dodatkowo podać  $\alpha_1$ -adrenomimetyki. Można także rozważyć dożylne podanie jonów wapnia.

Skurcz oskrzeli powinien ustąpić po zastosowaniu produktów leczniczych rozszerzających oskrzela.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze beta-adrenolityki, kod ATC: C07AB02

Metoprolol jest wybiórczym  $\beta_1$ -adrenolitykiem. Oznacza to, że blokuje on znajdujące się w sercu receptory  $\beta_1$ -adrenergiczne w dawce znacznie mniejszej niż wymagana do zablokowania receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych w naczyniach obwodowych i oskrzelach.

Metoprolol ma niewielkie działanie stabilizujące błonę komórkową i nie pobudza receptorów  $\beta$ -adrenergicznych. Leki  $\beta$ -adrenolityczne wykazują ujemne działanie inotropowe i chronotropowe.



Metoprolol ogranicza lub hamuje działanie amin katecholowych na mięsień sercowy (uwalnianych podczas wysiłku fizycznego lub stresu). Oznacza to, że odruchowe zwiększenie częstości rytmu serca, pojemności minutowej serca, kurczliwości mięśnia sercowego i ciśnienia tętniczego spowodowane gwałtownym zwiększeniem stężenia amin katecholowych są zmniejszone przez metoprolol.

Reakcja na stres, polegająca na rozszerzeniu łożyska naczyniowego pod wpływem adrenaliny uwolnionej z nadnerczy, nie jest znoszona przez zastosowanie metoprololu. W dawkach leczniczych metoprolol ma dużo mniejszy wpływ na skurcz mięśniówki oskrzeli w porównaniu do nieselektywnych  $\beta$ -adrenolityków. Metoprolol może być stosowany jednocześnie z  $\beta_2$ -adrenomimetykami u pacjentów z astmą oskrzelową lub objawami przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Metoprolol w mniejszym stopniu niż nieselektywne  $\beta$ -adrenolityki wpływa na uwalnianie insuliny i metabolizm węglowodanów. W związku z tym może być stosowany u pacjentów z cukrzycą. Reakcja układu krążenia (np. przyspieszenie czynności serca) w przypadku wystąpienia hipoglikemii jest mniej nasiloną u pacjentów zażywających metoprolol niż u pacjentów stosujących nieselektywne  $\beta$ -adrenolityki. Jednocześnie szybciej dochodzi do wyrównania stężenia glukozy w osoczu do wartości prawidłowych.

U pacjentów z częstoskurczem nadkomorowym lub migotaniem przedsionków metoprolol spowalnia czynność komór.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu dożylnym metoprolol ulega szybkiej dystrybucji. Czas dystrybucji wynosi około 5 do 10 minut. W zakresie dawek terapeutycznych (od 5 mg do 20 mg) stężenie metoprololu w surowicy jest proporcjonalne do zastosowanej dawki. Metoprolol wiąże się z białkami osocza w 5 do 10%.

### Metabolizm i eliminacja

Metoprolol jest metabolizowany w wątrobie, głównie przez izoenzym CYP2D6, i wydany przede wszystkim w postaci metabolitów. Okres półtrwania wynosi średnio 3,5 godziny (od 1 godziny do 9 godzin). Zidentyfikowano trzy główne metabolity metoprololu, z których żaden nie wykazuje klinicznie istotnej aktywności  $\beta$ -adrenolitycznej. Szybkość metabolizmu jest zmienna osobniczo. U pacjentów z wolniejszym metabolizmem wątrobowym (około 10% populacji) dochodzi do zwiększenia stężenia metoprololu w osoczu i wolniejszej eliminacji jego metabolitów niż u pacjentów z szybszym metabolizmem wątrobowym. Jednak u poszczególnych pacjentów stężenie metoprololu w osoczu jest stabilne.

Wydolność nerek w niewielkim stopniu wpływa na okres półtrwania metoprololu. W związku z tym nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Z reguły nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów z marskością wątroby. Jeśli występują objawy ciężkich zaburzeń czynności wątroby (np. u pacjentów po operacji zespolenia wrotno-cieczego), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Wiek pacjenta nie ma wpływu na farmakokinetykę metoprololu.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak danych, które miałyby znaczenie kliniczne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu Metocard, roztwór do wstrzykiwań, nie należy mieszać z dekstranem.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

Roztwór rozcieńczony można przechowywać 12 godzin w temperaturze do 25°C.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywanie rozcieńczonego roztworu - patrz punkt 6.3.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułka z bezbarwnego szkła (typu I).

Opakowanie zawiera 5 ampulek po 5 ml w tekturowym pudełku.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkt Metocard jest roztworem gotowym do użycia.

Produkt Metocard może być również mieszany z roztworami:

- 0,9% roztworem sodu chlorku (9 mg/ml),
- 15% roztworem mannitolu (150 mg/ml),
- 10% roztworem glukozy (100 mg/ml),
- 5% roztworem glukozy (50 mg/ml),
- roztworem Ringera.

W 1000 ml roztworu można rozcieńczyć maksymalnie 40 mg metoprololu.

Roztwór po rozcieńczeniu należy przechowywać w temperaturze do 25°C i zużyć w ciągu 12 godzin od jego sporządzenia.

Ze względów mikrobiologicznych rozcieńczony produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie podany natychmiast, za okres i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

Nie należy mieszać produktu Metocard z dekstranem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NALOXONUM HYDROCHLORICUM WZF, 400 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 400 mikrogramów naloksonu chlorowodorku (*Naloxoni hydrochloridum*) w postaci naloksonu chlorowodorku dwuwodnego.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól 3,36 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Bezbarwny, przezroczysty płyn

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Zatrucie opioidami.

Wyprowadzanie ze znieczulenia wywołanego opioidami (po przeprowadzeniu znieczulenia ogólnego z użyciem narkotycznych leków przeciwbólowych).

Znoszenie depresji ośrodka oddechowego noworodków, spowodowanej podaniem rodzącej narkotycznych leków przeciwbólowych podczas porodu.

Różnicowe rozpoznawanie zatrucia opioidami.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Naloxonium hydrochloricum WZF można podawać dożylnie, domięśniowo lub podskórnio.  
Dawka naloksonu i droga podania zależą od stanu pacjenta, rodzaju oraz ilości podanego opioidu.

##### Zatrucie opioidami

Dorośli

Zazwyczaj podaje się dożylnie początkową dawkę jednorazową 400 do 2000 mikrogramów.

W razie potrzeby dawkę dożylną można powtarzać co 2-3 minuty, aż do powrotu świadomości i równego, miarowego oddechu. Jeśli po podaniu 10 mg nie nastąpiła choćby chwilowa poprawa czynności oddechowej i powrót świadomości, przyczyną wystąpienia tych objawów prawdopodobnie nie jest przedawkowanie opioidów.

Produkt można podawać również domięśniowo lub podskórnio. W stanach zagrożenia życia lek należy podawać dożylnie.

#### Dzieci

Zwykle początkowa jednorazowa dawka dożylna 10 mikrogramów/kg mc.

W razie potrzeby można podać dodatkową dawkę 100 mikrogramów na kg mc.

Jeśli nie można podać naloksonu dożylnie, lek stosować domięśniowo lub podskórnie w dawkach podzielonych.

#### Wyprowadzanie ze znieczulenia wywołanego opioidami

#### Dorośli

Zwykle dożylnie 100 do 200 mikrogramów, tj. 1,5-3 mikrogramów na kg mc.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza gdy zastosowano lek opioidowy o długim czasie działania może być konieczne podanie domięśniowo dodatkowej dawki naloksonu w ciągu 1-2 godzin.

Lek można również podać we wlewie dożylnym.

#### Dzieci

Dożylnie 10 mikrogramów/kg mc. W razie potrzeby można podać dodatkową dawkę 100 mikrogramów na kg mc.

Jeśli nie można podać naloksonu dożylnie, lek stosować domięśniowo lub podskórnie w dawkach podzielonych.

Lek można również podać we wlewie dożylnym.

#### Znoszenie depresji ośrodka oddechowego noworodków, spowodowanej podaniem rodzącej opioidowych leków przeciwbólowych podczas porodu

#### Noworodki

W przypadku bezdechu należy przed podaniem leku upewnić się, że zachowana została drożność układu oddechowego.

Dożylnie, domięśniowo lub podskórnie 10 mikrogramów na kg mc.

W razie potrzeby dawkę można powtórzyć po 2-3 minutach.

Możliwe jest również podanie domięśniowe jednorazowej dawki naloksonu 200 mikrogramów (tj. około 60 mikrogramów na kg mc.).

#### Różnicowe rozpoznawanie zatrucia opioidami

Podanie dożylnie dawki 0,5 mikrogramów na kg mc. umożliwia stwierdzenie, czy zahamowanie oddychania lub utrudnienie oddawania lub zatrzymanie moczu nie są spowodowane przez opioid. Następnie dawkę naloksonu można stopniowo zwiększać, unikając zbyt dużych dawek.

Duże dawki usuwają wszelkie działanie opioidu, z działaniem przeciwbólowym włącznie, a także powodują pobudzenie układu współczulnego i układu krążenia.

Sposób rozcieńczania produktu w przypadku podawania we wlewie dożylnym - patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którykolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Osobom uzależnionym od opioidów należy podawać nalokson z dużą ostrożnością z uwagi na ryzyko wystąpienia objawów odstawienych.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe odstawienia opioidów u osób fizycznie uzależnionych obejmują między innymi: nudności, wymioty, biegunkę, osłabienie, tachykardię, podwyższenie ciśnienia tętniczego, gorączkę, wyciek wydzieliny z nosa, kichanie, piloerekcję, pocenie się, ziewanie, nerwowość, niepokój, drażliwość, drżenie, kurczowe bóle brzucha, bóle w różnych częściach ciała.

U noworodków odstawienie opioidów może ponadto wywołać drgawki, nadmierny płacz, nasilenie odruchów.

Czas działania naloksonu jest krótszy od czasu działania opioidów, istnieje więc ryzyko nawrotu zahamowania oddychania i konieczność kilkugodzinnej obserwacji pacjenta. Może być konieczne podanie dodatkowych dawek produktu.

Nalokson nie jest skuteczny w leczeniu depresji oddechowej wywołanej lekami nieopiodowymi. Odwrócenie depresji oddechowej wywołanej podaniem buprenorfiny może być niecałkowite. Jeżeli odpowiedź na podanie produktu jest niepełna, należy zastosować wentylację mechaniczną.

Nagłe odwrócenie działania opioidów po zabiegu chirurgicznym może wywołać nudności, wymioty, pocenie się, drżenia, tachykardię, podwyższenie ciśnienia tętniczego, drgawki, częstoskurcz komorowy i migotanie komór, obrzęk płuc i zatrzymanie czynności serca, które może prowadzić do zgonu.

U pacjentów po zabiegach chirurgicznych stwierdzano kilka przypadków niedociśnienia tętniczego, nadciśnienia tętniczego, częstoskurczu komorowego i migotania komór, obrzęku płuc i zatrzymania czynności serca. Prowadziły one niekiedy do zgonu, śpiączki i encefalopatii.

Nie potwierdzono jednoznacznie związku pomiędzy stosowaniem naloksonu a wystąpieniem u pacjenta spadku ciśnienia, podwyższenia ciśnienia tętniczego, zaburzeń rytmu serca oraz ostrego obrzęku płuc. Mimo to, u osób z chorobami serca zaleca się zachowanie ostrożności.

Podczas stosowania naloksonu należy zapewnić możliwość tlenoterapii i leczenia resuscytacyjnego oraz dostęp do wyposażenia, umożliwiającego prowadzenie resuscytacji krążeniowo-oddechowej.

Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność naloksonu u pacjentów z niewydolnością nerek, dlatego podczas podawania produktu takim pacjentom zaleca się zachowanie ostrożności i ich obserwację.

Stwierdzono, że po podaniu naloksonu pacjentom z marskością wątroby, jego stężenie w surowicy było sześć razy większe niż u osób bez choroby wątroby. Ponadto stwierdzono, że nalokson u tych pacjentów wywierał działanie diuretyczne. Dlatego zaleca się ostrożność podczas podawania naloksonu osobom z chorobami wątroby.

Produkt zawiera 3,65 mmol (84,00 mg) sodu na maksymalną dobową dawkę 10 mg naloksonu chlorowodoru. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nalokson należy podawać ostrożnie osobom, u których stwierdza się lub podejrzewa fizyczną zależność od opioidów oraz noworodkom, których matki podały w wywiadzie uzależnienie od opioidów. W takich przypadkach nagłe i całkowite odwrócenie działania narkotycznego może wywołać ostry zespół odstawienny.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na rozwój zarodka i płodu, przebieg ciąży i rozwój w okresie około- i poporodowym. Nie przeprowadzono odpowiednio udokumentowanych badań nad działaniem leku u kobiet w ciąży. U kobiet w ciąży ze stwierdzonym lub podejrzanym uzależnieniem od opioidów należy przed podaniem naloksonu rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, ponieważ uzależnienie u matki może współistnieć z uzależnieniem u płodu.

W takim przypadku należy obserwować noworodka pod względem częstości oddechów i objawów odstawienia opioidów.

Produkt można stosować u kobiet w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

#### Stosowanie produktu podczas porodu

Nalokson można podawać w drugiej fazie porodu, aby przeciwdziałać depresji ośrodka oddechowego wywołanej opioidami stosowanymi w znieczuleniu położniczym.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy nalokson przenika do mleka kobiecego. Należy zachować szczególną ostrożność stosując produkt u kobiet karmiących piersią.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nalokson wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zakaz prowadzenia i obsługiwanie pojazdów i maszyn po zastosowaniu produktu leczniczego.

### **4.8 Działania niepożądane**

Zaburzenia układu nerwowego:

- drżenie, drgawki (mogą wystąpić w przypadku nagłego odwrócenia depresji wywołanej opioidami);
- parestezje (obserwowano w rzadkich przypadkach po podaniu naloksonu).

Podanie zbyt dużych dawek naloksonu pacjentom po zabiegach chirurgicznych może spowodować zniesienie działania przeciwbólowego i wywołać pobudzenie.

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe:

- tachykardia;
- częstoskurcz komorowy i migotanie komór (występowały w okresie pooperacyjnym oraz w przypadku nagłego odwrócenia depresji wywołanej opioidami);
- zatrzymanie czynności serca (występowało w okresie pooperacyjnym oraz w przypadku nagłego odwrócenia depresji wywołanej opioidami);
- niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze (występowały w okresie pooperacyjnym), podwyższenie ciśnienia tętniczego (występowało w przypadku nagłego odwrócenia depresji wywołanej opioidami).

Wymienione działania niepożądane niekiedy prowadziły do encefalopatii, śpiączki i zgonu.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

- obrzęk płuc, duszność (występowały w okresie pooperacyjnym oraz w przypadku nagłego odwrócenia depresji wywołanej opioidami).

Zaburzenia żołądka i jelit:

- nudności, wymioty (występowały w przypadku nagłego odwrócenia depresji wywołanej opioidami).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

- ostry zespół odstawienny wywołany nagłym zniesieniem działania opioidów u pacjentów fizycznie uzależnionych od opioidów, charakteryzujący się takimi objawami jak: bóle w różnych częściach ciała, gorączka, pocenie się, wyciek wydzieliny z nosa, kichanie, piloerekcja, ziewanie, osłabienie, drżenia, nerwowość, niepokój, drażliwość, biegunka, nudności, kurczowe bóle brzucha, podwyższenie ciśnienia tętniczego, tachykardia.

U noworodków odstawienie opioidów może spowodować drgawki, nadmierny płacz i nasilenie odruchów.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
{aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}  
e-mail: [adr@urpl.gov.pl](mailto:adr@urpl.gov.pl).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie odnotowano przypadków ostrego przedawkowania po użyciu naloksonu.  
Po podaniu zbyt dużej dawki obserwowano jednak wystąpienie nudności, wymiotów, dreszczy, hiperwentylacji. Występujące ewentualne objawy, wymagają leczenia zachowawczego (w warunkach intensywnej terapii).

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: antidota  
Kod ATC: V03AB15

Nalokson jest antagonistą receptorów opioidowych pozbawionym działania agonistycznego lub innych właściwości morfinopodobnych typowych dla innych antagonistów receptorów opioidowych. W przypadku braku opioidów lub agonistycznego działania mieszanych agonistów – antagonistów na receptory opioidowe praktycznie nie wykazuje żadnej aktywności farmakologicznej.

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Działanie naloksonu rozpoczyna się w ciągu dwóch minut po podaniu dożylnym, natomiast nieco później po podaniu domięśniowym lub podskórnym.  
Czas działania naloksonu zależy od dawki i drogi podania – po podaniu domięśniowym jest on dłuższy niż po podaniu dożylnym. Odstęp między kolejnymi dawkami naloksonu zależy również od ilości, rodzaju oraz drogi podania opioidu, którego działanie trzeba odwrócić.  
Szybkość podania produktu należy dostosować do indywidualnie, w zależności od odpowiedzi pacjenta na wlew naloksonu oraz podane wcześniej dawki jednorazowe.  
Po podaniu pozajelitowym, nalokson ulega szybkiej dystrybucji w organizmie.  
Metabolizowany jest w wątrobie, głównie w procesie sprzęgania z kwasem glukuronowym, a następnie wydalany z moczem.  
U dorosłych średni okres półtrwania naloksonu w surowicy wynosi 64 +/- 12 minut.  
U noworodków średni okres półtrwania w osoczu wynosi 3,1 +/- 0,5 godziny po wstrzyknięciu do żyły pępkowej. U wcześniaków średni okres półtrwania w surowicy wynosi 51,8 +/- 9,2 minut.

#### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach oceniających rakotwórcze działanie naloksonu.  
W badaniach działania mutagennego uzyskano słabo dodatnie wyniki w teście mutagenności Ames oraz w teście aberracji chromosomalnych na limfocytach ludzkich *in vitro* oraz ujemne wyniki w teście mutagenności HGPRT *in vitro* na komórkach V79 chomika chińskiego i teście aberracji chromosomalnych szpiku kostnego szczura *in vivo*.

Badania wpływu na rozrodczość przeprowadzone u myszy i szczurów otrzymujących dawkę 50 razy większą od dawki podawanej zwykle u ludzi (10 mg na dobę) nie wykazały zaburzeń płodności, bezpośredniego i pośredniego szkodliwego działania na rozwój zarodka, płodu, przebieg ciąży i rozwój w okresie około- i poporodowym.



## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
Kwas solny rozcieńczony (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu Naloxonium hydrochloricum WZF nie należy podawać w jednym wlewie kroplowym z innymi lekami.

### **6.3 Okres ważności**

| ~~4~~3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.  
Nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułki ze szkła bezbarwnego w tekturowym pudełku.  
10 ampulek po 1 ml

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkt podaje się dożylnie, domięśniowo lub podskórnice, lub we wlewie dożylnym po uprzednim rozcieńczeniu.  
W przypadku wykonania wlewu dożylnego, roztwór należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 0,9% lub roztworem glukozy 5%, w następujący sposób: 2000 mikrogramów (5 ml roztworu zawierającego 400 mikrogramów/ml naloksonu) w 500 ml rozcieńczalnika. Uzyskany po rozcieńczeniu roztwór zawiera 4 mikrogramy naloksonu w 1 ml.  
Roztwór należy przygotować bezpośrednio przed podaniem.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/1042

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.11.1988 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.02.2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07.07.2015 r.

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PAPAVERINUM HYDROCHLORICUM WZF, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 20 mg papaweryny chlorowodorku (*Papaverini hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: alkohol benzylový. Každý ml roztvoru zawiera 10 mg alkoholu benzylového.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Rozwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, bezbarwny lub lekko żółtawy płyn.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Stany spastyczne mięśni gładkich:

- przewodu pokarmowego - kolka żółciowa, stany skurczowe dróg żółciowych, kolka jelitowa;
- dróg moczowych - kolka nerkowa, bolesne parcie na mocz.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### *Dorośli*

Podawać domięśniowo lub podskórníe, bez rozcieńczenia: od 40 mg do 120 mg (od 2 ml do 6 ml). W razie konieczności dawka może być powtórzona po 3 godzinach, maksymalnie 4 razy na dobę.

##### *Dzieci*

Z uwagi na brak odpowiednich danych klinicznych, produktu Papaverinum hydrochloricum WZF nie należy stosować u dzieci.

#### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z jaskrą, zaburzeniami czynności wątroby, dławicą piersiową, po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego.

Produkt zawiera alkohol benzylový. Nie podawać wcześniakom lub noworodkom.

Produkt może powodować zatrucia i reakcje anafilaktoidalne u niemowląt i dzieci do 3 lat.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Papaweryna osłabia działanie lewodopy.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Papaweryna może być stosowana w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Z powodu braku danych o przenikaniu leku do mleka kobiecego, podczas stosowania papaweryny w okresie karmienia piersią konieczne jest zachowanie ostrożności.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, gdyż produkt może powodować zawroty głowy lub senność.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Rumień twarzy, ból głowy, zawroty głowy, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, biegunka, złe samopoczucie, brak łaknienia, nudności, wymioty, nadmierna potliwość, senność, niedociśnienie tętnicze, zaburzenia oddychania. Ból w miejscu wstrzyknięcia.

Jeśli wystąpi nadwrażliwość ze strony wątroby, objawiająca się żółtaczką, eozynofilią, podwyższeniem wartości testów wątrobowych, produkt należy odstawić.

##### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

#### **4.9 Przedawkowanie**

Wyjątkowo może wystąpić nadmierny spadek ciśnienia tętniczego, niewyraźne, podwójne widzenie, zaburzenia rytmu serca.

Stosuje się leczenie objawowe. Papawerynę można usunąć z krwi metodą hemodializy.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: spazmolityki, leki przeciwcholinergiczne lub pobudzające perystaltykę; papaweryna i jej pochodne, kod ATC: A03AD01

Papaweryna należy do izochinolinowych alkaloidów opium. W przeciwieństwie do pochodnych fenantrenowych nie działa przeciwbólowo i nie prowadzi do rozwoju uzależnienia. Rozkurcza mięśnie gładkie poprzez bezpośredni wpływ na komórki mięśniowe. Jej działanie spazmolityczne

wykorzystywane jest w celu likwidowania stanów spastycznych mięśni gładkich w obrębie jamy brzusznej. W bardziej nasilonych stanach skurczowych stosowana jest razem z lekami o działaniu cholinolitycznym i lekami przeciwbólowymi.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Papaweryna w surowicy wiąże się z białkami w około 90%. Po przemianach zachodzących w wątrobie jest wydalana przez nerki w postaci nieczynnych metabolitów. Okres półtrwania wynosi 0,5-2 h (średnio 1,6 h).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania na zwierzętach wskazują na istnienie zagrożenia dla płodu. Odpowiednich badań u człowieka nie wykonano.

# **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Disodu edetynian  
Alkohol benzyłowy  
Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Papaweryny chlorowodorek wytrąca się z mleczanowym roztworem Ringera do wstrzykiwań.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

10 ampulek ze szkła bezbarwnego o pojemności 2 ml w tekturowym pudełku.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Roztwór podaje się we wstrzyknięciach, bezpośrednio po pobraniu z ampułki, bez rozcieńczenia.

# **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

# **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/2438

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.12.1970 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.11.2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

KOPIA

WERSJA

02

SPRAWDZONO  
POD  
WZGLEDEN  
MERYTORYCZNYM

2008 -05- 0 8

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PHENAZOLINUM, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 50 mg antazoliny mezylanu (*Antazolini mesylas*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

- Wspomagająco w ostrych stanach alergicznych, m.in. we wstrząsie anafilaktycznym w skojarzeniu z adrenaliną.
- Napadowe zaburzenia rytmu pochodzenia nadkomorowego włącznie z tachyarytmią w migotaniu przedsionków, niereagujące na standardowe leczenie przeciwarrytmiczne.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jedna ampułka zawiera 100 mg antazoliny mezylanu.

##### Odczyny alergiczne:

*Dorośli*

Domięśniowo od 200 mg do 300 mg (2 do 3 ampulek) na dobę.

*Dzieci w wieku powyżej 12 lat*

Doraźnie, domięśniowo od 50 mg do 100 mg ( $\frac{1}{2}$  do 1 ampulki).

##### Napad migotania przedsionków

*Dorośli*

Podawać dożylnie pod ścisłą kontrolą ciśnienia tętniczego i czynności serca (EKG), w dawce od 100 mg do 300 mg (1 do 3 ampulek) w ciągu 3-10 minut. Iniekcje należy przerwać po uzyskaniu powrotu rytmu zatokowego.

Większe dawki należy stosować w oddziale intensywnej opieki medycznej.

#### 4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek ze składników preparatu.
- Jaskra.
- Wiek poniżej 12 lat.

#### 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na doniesienia o wystąpieniu drgawek podczas leczenia lekami przeciwhistaminowymi, zaleca się unikanie stosowania antazoliny u pacjentów z padaczką w wywiadzie.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15



Zaleca się ostrożne stosowanie antazoliny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, utrwalonymi zaburzeniami rytmu serca, cukrzycą, nadczynnością tarczycy i przerostem gruczołu krokowego.

Należy unikać stosowania antazoliny, jeżeli pacjent leczony jest inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO), lekami działającymi cholinolitycznie (neuroleptyki fenotiazynowe, hydroksyzyna, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne).

Jednoczesne stosowanie antazoliny i leków hamujących ośrodkowy układ nerwowy, a także spożywanie alkoholu, może spowodować sumowanie się ich działania i wywołać niebezpieczne objawy.

#### **4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Działanie i toksyczność antazoliny nasilają: barbiturany, inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, noradrenalina, adrenalina i alkohol. Antazolina osłabia działanie fenytoiny, doustnych leków przeciwzakrzepowych i steroidów.

#### **4.6. Ciąża i laktacja**

Nie wiadomo, czy lek może powodować zagrożenie dla płodu u zwierząt, ponieważ nie przeprowadzono odpowiednich badań. Nie przeprowadzono też odpowiednio liczebnych, kontrolowanych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania produktu przez kobiety w ciąży.

Lek może być stosowany w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Nie wiadomo, czy antazolina przenika do mleka kobiecego. Stosowanie produktu leczniczego Phenazolinum jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią.

#### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Preparat może upośledzać sprawność psychofizyczną – podczas jego stosowania nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać urządzeń mechanicznych.

#### **4.8. Działania niepożądane**

Antazolina może powodować zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunkę), zwiększenie ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca.

Działanie na ośrodkowy układ nerwowy może powodować osłabienie, senność, zmęczenie, zaburzenia koncentracji, niepokój.

Rzadko może wystąpić niedokrwistość hemolityczna, hemoglobinuria i ostra niewydolność nerek w wyniku zaburzeń immunologicznych po podaniu antazoliny.

Mogą wystąpić: ośpienie, zaburzenia koordynacji ruchowej, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia widzenia, trudności w oddawaniu moczu.

#### **4.9. Przedawkowanie**

Po przedawkowaniu mogą wystąpić: depresja oddechowa, zaburzenia świadomości, śpiączka, spadek temperatury ciała (u dzieci), drżenia i drgawki. Leczenie objawowe.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego.

Kod ATC: R06AX05



Antazolina jest lekiem przeciwhistaminowym I generacji. Blokuje konkurencyjnie receptor histaminowy  $H_1$ . Hamuje objawy alergiczne, zwłaszcza związane z uwalnianiem histaminy. Stabilizuje błonę komórkową, z czego wynikają jej właściwości przeciwwarytmiczne, chinidynopodobne. Może poprawiać przewodzenie przedsionkowo-komorowe przez działanie przeciwocholinergiczne i przyspieszać częstość rytmu komór u pacjentów z częstoskurczem przedsionkowym i blokiem przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz u pacjentów z trzepotaniem bądź migotaniem przedsionków.

Tak jak inne leki I generacji, działa cholinolitycznie i ośrodkowo hamująco. Nawet po podaniu dożylnym efekty jej działania ujawniają się z pewnym opóźnieniem, co jest powodem, że w odczynach alergicznych o wyjątkowo ciężkim przebiegu ma charakter leku wspomagającego.

### 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Antazolina dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Po podaniu doustnym działanie rozpoczyna się po 15-30 minutach i utrzymuje się przez 4 do 6 godzin. Maksymalne działanie występuje po 1-2 godzinach. Po podaniu dożylnym działanie przeciwwarytmiczne zaczyna się prawie natychmiast, ale działanie przeciwalergiczne z pewnym opóźnieniem. Lek przenika przez barierę krew-mózg i przez łożysko. Metabolizowany jest w wątrobie i wydalany głównie przez nerki.

### 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian  
Sodu wapnia edetynian  
Woda do wstrzykiwań

### 6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Niezgodności fizyczne i chemiczne nieznane.

### 6.3. Okres ważności

3 lata.

### 6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.  
Lek przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### 6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

10 ampulek z bezbarwnego szkła po 2 ml we wkładce z folii PVC, w tekturowym pudełku.

### 6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań, oprócz zamieszczonych w punkcie 4.2.

KOPIA

WERSJA 02

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

288  
R/0934

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO  
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

27.07.1957 r.  
27.05.2005 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008-07-09  
MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRIMESOLPHAR, (80 mg + 16 mg)/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 80 mg sulfametoksazolu (*Sulfamethoxazolum*) i 16 mg trimetoprimu (*Trimethoprimum*), czyli 96 mg ko-trimoksazolu.

Każda ampulka 5 ml koncentratu zawiera 400 mg sulfametoksazolu i 80 mg trimetoprimu, czyli 480 mg ko-trimoksazolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sól, etanol, glikol propylenowy.

Każda ampulka 5 ml koncentratu zawiera: 1,45 mmol (32,8 mg) sodu; 12,4% v/v etanolu (alkoholu), 2,1 g glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Bezbarwny lub lekko żółtawy płyn.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Trimesolphar jest wskazany do leczenia poniżej wymienionych zakażeń, wywołanych przez wrażliwe na ko-trimoksazol drobnoustroje (patrz punkt 5.1).

- Ciężkie niepowikłane zakażenia dróg moczowych. Zaleca się, aby pierwsze incydenty niepowikłanych zakażeń dróg moczowych leczyć raczej pojedynczym skutecznym lekiem przeciwbakteryjnym, a nie takim lekiem złożonym, jak ko-trimoksazol w postaci do infuzji.
- Leczenie i zapobieganie zapaleniu płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci* (dawniej *P. carinii*; ang. *Pneumocystis carinii* pneumonitis – PCP).
- Leczenie i zapobieganie wystąpieniu toksoplazmozy.
- Leczenie nokardiozy.

Wskazania do stosowania ko-trimoksazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji są zasadniczo takie same jak dla postaci doustnych.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### *Zalecenia dotyczące zwykle stosowanego dawkowania w ostrych zakażeniach*

##### Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

2 ampułki (10 ml) co 12 godzin.

##### Dzieci w wieku 12 lat i poniżej

Zalecane dawkowanie to około 30 mg sulfametoksazolu i 6 mg trimetoprimu na kg mc. na dobę, podawane w 2 równych dawkach podzielonych. Poniżej zamieszczono schemat dawkowania produktu Trimesolphar; przed podaniem należy produkt rozcieńczyć - patrz punkt 6.6.

Od 6 tygodni do 5 miesięcy życia: 1,25 ml co 12 godzin.

Od 6 miesięcy życia do 5 lat: 2,5 ml co 12 godzin.

Od 6 lat do 12 lat: 5 ml co 12 godzin.

W leczeniu szczególnie ciężkich zakażeń we wszystkich grupach wiekowych dawki można zwiększyć o 50%.

Leczenie należy prowadzić przez jeszcze 2 dni po ustąpieniu objawów choroby, w większości przypadków konieczne jest leczenie przez co najmniej 5 dni.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Patrz punkt 4.4.

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma danych dotyczących dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Zalecenia specjalne dotyczące dawkowania*

(Jeśli nie ustalono inaczej, należy stosować zwykle dawkowanie.)

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat (nie ma danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 12 lat) z niewydolnością nerek należy zmodyfikować dawkowanie produktu w zależności od klirensu kreatyniny.

Klirens kreatyniny [ml/min]	Zalecane dawkowanie
Powyżej 30	zwykła dawka
Od 15 do 30	½ zwykłej dawki
Poniżej 15	nie zaleca się stosowania

Zaleca się określanie stężenia sulfametoksazolu w surowicy co 2-3 dni w próbkach pobranych po 12 godzinach od podania produktu Trimesolphar. Jeżeli całkowite stężenie sulfametoksazolu przekracza 150 mikrogramów/ml, leczenie należy przerwać do momentu zmniejszenia się stężenia do wartości poniżej 120 mikrogramów/ml.

##### Zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (PCP)

##### *Leczenie*

100 mg sulfametoksazolu i 20 mg trimetoprimu na kg mc. na dobę w 2 lub więcej dawkach podzielonych. Gdy tylko będzie to możliwe, pacjentowi należy podać postać doustną leku i kontynuować leczenie w sumie przez 14 dni. Celem jest osiągnięcie maksymalnego stężenia

trimetoprimu w osoczu lub w surowicy większego lub równego 5 mikrogramów/ml (sprawdza się to u pacjenta po podaniu leku w infuzji w ciągu godziny) (patrz punkt 4.8).

#### Zapobieganie

Zwykłe dawkowanie przez cały okres narażenia na ryzyko.

#### Nokardioza

Nie ustalono standardowego dawkowania. U dorosłych stosowano od 6 do 8 tabletek na dobę przez okres do 3 miesięcy (jedna tabletkę zawiera 400 mg sulfametoksazolu i 80 mg trimetoprimu).

#### Toksoplazmoza

Nie ustalono odpowiedniego dawkowania w leczeniu lub zapobieganiu wystąpienia toksoplazmozy. Decyzję należy podjąć na podstawie doświadczenia klinicznego. W zapobieganiu może być odpowiednie dawkowanie takie, jak w celu zapobiegania zapaleniu płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci*.

### **Sposób podawania**

Trimesolphar, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego i przed podaniem należy go rozcieńczyć.

Trimesolphar należy stosować tylko w okresie, gdy pacjent nie może przyjmować leków doustnie, gdy należy natychmiast wdrożyć leczenie lub jeśli pacjent już otrzymuje dożylnie płyny i jednocześnie podanie leku jest wygodne. Mimo że podanie dożylnie ko-trimoksazolu jest przydatne u pacjentów w ciężkim stanie, może ono nie przynosić większych terapeutycznych korzyści niż postaci doustne.

W celu zapoznania się z instrukcją dotyczącą rozcieńczania produktu przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na sulfonamidy, trimetoprim, ko-trimoksazol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Znaczące uszkodzenie mięśnia wątroby.
- Ciężka niewydolność nerek, gdy nie ma możliwości oznaczania stężenia leku w osoczu.
- Produktu nie należy podawać w pierwszych 6 tygodniach życia wcześniakom ani noworodkom urodzonym o czasie, z wyjątkiem leczenia lub zapobiegania wystąpieniu PCP u niemowląt w wieku powyżej 4 tygodni.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

- Bardzo rzadko zdarzały się zgony pacjentów w wyniku ciężkich działań niepożądanych, takich jak ostra martwica wątroby, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna i inne zaburzenia układu krwiotwórczego i krwi oraz reakcje nadwrażliwości oddechowej.
- Po zastosowaniu sulfametoksazolu obserwowano występowanie zagrażających życiu reakcji skórnych: zespołu Stevensa-Johnsona (SJS – ang. Stevens-Johnson syndrome) oraz toksycznej nekrolizy naskórka (TEN – ang. toxic epidermal necrolysis).
  - Należy poinformować pacjenta, jakie mogą być objawy tych reakcji skórnych i należy uważnie obserwować, czy się nie pojawiają. Największe ryzyko wystąpienia zmian skórnych związanych z SJS i TEN występuje podczas pierwszych tygodni stosowania produktu.
  - Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe SJS lub TEN (np. postępująca wysypka, często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych), należy zaprzestać stosowania produktu Trimesolphar (patrz punkt 4.8).

- Jeśli wystąpi SJS lub TEN, najlepsze wyniki leczenia uzyskuje się, gdy szybko postawi się rozpoznanie i natychmiast zaprzestanie stosowania wszelkich produktów podejrzewanych o wywołanie tych objawów. Wczesne rozpoznanie wiąże się z lepszym rokowaniem.
  - Jeśli stwierdzono, że u pacjenta SJS lub TEN rozwinęły się w wyniku stosowania produktu Trimesolphar, nie należy mu nigdy ponownie podawać sulfametoksazolu.
- U pacjentów z chorobami układu krążenia i układu oddechowego, zwłaszcza po podaniu dużych dawek, może wystąpić nadmierne nawodnienie organizmu.
  - Przez cały czas należy utrzymywać u pacjenta właściwą diurezę. Krystaluria rzadko występuje *in vivo*, aczkolwiek stwierdzano kryształki sulfonamidów w schłodzonym moczu u pacjentów leczonych tymi lekami. U osób niedożywionych ryzyko to zwiększa się.
  - U pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się specjalne postępowanie (patrz punkt 4.2).
  - U pacjentów długotrwale otrzymujących ten produkt, pacjentów z niedoborem folianów, lub w podeszłym wieku, zaleca się regularne, comiesięczne wykonywanie badań laboratoryjnych krwi, ponieważ mogą wystąpić bezobjawowe zmiany hematologiczne związane z niedoborem folianów. Zmiany te można odwrócić podając kwas foliowy (5 do 10 mg na dobę), co nie wpływa na działanie przeciwbakteryjne produktu.
  - Zachowanie szczególnej ostrożności zaleca się u pacjentów w podeszłym wieku, ponieważ jest to grupa bardziej wrażliwa na działania niepożądane i bardziej narażona na ciężkie działania niepożądane, szczególnie jeśli występują równocześnie inne choroby, np. zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby i (lub) jednoczesne przyjmowanie innych leków.
  - U pacjentów z deficytem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6-PD) może wystąpić hemoliza.
  - Trimesolphar należy podawać ostrożnie pacjentom z ciężką alergią lub astmą oskrzelową.
  - Nie należy stosować produktu Trimesolphar w leczeniu w zapaleniu gardła, wywołanego przez paciorkowce beta-hemolizujące z grupy A. Eradykacja tych bakterii z nosogardzieli jest mniej skuteczna niż po zastosowaniu penicyliny.
  - Odnotowano, że trimetoprim zaburza metabolizm fenyloalaniny, ale nie ma to znaczenia dla pacjentów z fenyloketonurią przestrzegających zaleceń dotyczących właściwej diety.
  - Należy unikać podawania produktu Trimesolphar pacjentom ze stwierdzoną porfirią lub u których występuje ryzyko ciężkiej porfirii. Stosowanie zarówno trimetoprimu, jak i sulfonamidów (choć nie jest to specyficzne dla sulfametoksazolu), wiązało się z zaostrzeniem objawów klinicznych porfirii.
  - Ścisłe kontrolowanie stężenia potasu i sodu w surowicy jest uzasadnione u pacjentów, u których występuje ryzyko hiperkaliemii i hiponatremii.
  - Produktu nie należy podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami hematologicznymi (patrz punkt 4.8), chyba że pacjent pozostaje pod szczególnym nadzorem. U pacjentów otrzymujących leki działające cytotoksycznie ko-trimoksazol nie wpływał lub miał nieznaczny wpływ na szpik kostny lub krew obwodową.

- Trimesolpar – produkt złożony z dwóch leków przeciwbakteryjnych – należy stosować tylko wtedy, gdy oceni się, że korzyść z leczenia przeważa nad ryzykiem. Należy wziąć pod uwagę możliwość zastosowania pojedynczego leku przeciwbakteryjnego.
- Ze względu na zawartość glikolu propylenowego (2,1 g w 5 ml), produkt może powodować objawy jak po spożyciu alkoholu.
- Produkt zawiera 12,4% v/v etanolu (alkoholu), tzn. do 500 mg na dawkę, co jest równoznaczne 11,88 ml piwa, 4,95 ml wina na dawkę. Jest to szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową. Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę podczas stosowania u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią, dzieci i u osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub z padaczką.
- Produkt zawiera 1,45 mmol/5 ml (32,8 mg/5 ml) sodu, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Trimetoprim może zmieniać wartości stężeń kreatyniny w surowicy (osoczu krwi), oznaczane z zastosowaniem pikrynianu. Może to prowadzić do zawyżenia zawartości kreatyniny w surowicy (osoczu) o 10%. Klirens kreatyniny zmniejsza się: wydzielanie w kanalikach nerkowych zmniejsza się z 23% do 9%, podczas gdy przesączanie kłębuszkowe pozostaje niezmienione.

W niektórych sytuacjach jednoczesne stosowanie ko-trimoksazolu i zydowudyny może zwiększać ryzyko zaburzeń hematologicznych, wywoływanych przez ko-trimoksazol. Jeżeli jest konieczne jednoczesne leczenie ko-trimoksazolem i zydowudyną, należy rozważyć monitorowanie parametrów hematologicznych.

U pacjentów leczonych ko-trimoksazolem i cyklosporyną podawaną po przeszczepach nerek, obserwowano przemijające pogorszenie się czynności nerek.

Odnotowano, że podczas jednoczesnego stosowania ko-trimoksazolu i ryfampicyny po upływie tygodnia, następowało skrócenie okresu półtrwania trimetoprimu. Nie przypuszcza się, aby miało to znaczenie kliniczne.

Gdy trimetoprim jest podawany z lekami, które tworzą kationy w fizjologicznym pH i są częściowo wydalone przez nerki w mechanizmie czynnego wydzielania (np. prokainamid, amantadyna), może nastąpić kompetycyjne hamowanie tego procesu, powodujące zwiększenie stężenia w osoczu jednego lub obu stosowanych leków.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku ko-trimoksazolu jednocześnie z niektórymi lekami moczopędnymi, zwłaszcza tiazydami, zwiększa ryzyko trombocytopenii z plamicą lub bez.

U pacjentów leczonych ko-trimoksazolem i przyjmujących pirymetaminę w zapobieganiu malarii w dawkach większych niż 25 mg na tydzień, odnotowano przypadki wystąpienia niedokrwistości megaloblastycznej. Nie zaleca się stosowania tego typu leczenia skojarzonego.

Ko-trimoksazol może nasilać przeciwwazkrzepowe działanie warfaryny poprzez stereoselektywne hamowanie jej metabolizmu. Stwierdzono, że sulfametoksazol może wypierać warfarynę z miejsc wiązania z albuminami osocza *in vitro*. Podczas leczenia produktem Trimesolpar u pacjentów otrzymujących leki przeciwwazkrzepowe zaleca się ściśle kontrolowanie parametrów krzepliwości.

Sulfametoksazol i trimetoprim wydłużają okres półtrwania fenytoiny i nasilają jej działanie. W przypadku jednoczesnego stosowania tych leków zaleca się ścisłą obserwację stanu pacjenta oraz oznaczanie stężenia fenytoiny w surowicy.

U pacjentów w podeszłym wieku przyjmujących jednocześnie trimetoprim i digoksynę może nastąpić zwiększenie stężenia digoksyny w surowicy.

Ko-trimoksazol może zwiększać stężenie wolnej frakcji metotreksatu w osoczu.

Trimetoprim może wpływać na wyniki oznaczania stopnia konkurencyjnego wiązania się metotreksatu z białkami osocza, gdy jako białka do badań używa się bakteryjnej reduktazy dihydrofoliowej z *Lactobacillus casei*. Nie odnotowuje się wpływu na wyniki, gdy metotreksat jest oznaczany za pomocą testu radioimmunologicznego.

Podawanie sulfametoksazolu z trimetoprimem w dawce 800 mg + 160 mg powoduje 40% zwiększenie ogólnego wpływu lamiwudyny na organizm, z uwagi na zawartość trimetoprimu. Lamiwudyna nie wpływa na farmakokinetykę trimetoprimu ani sulfametoksazolu.

Interakcja z lekami przeciwcukrzycowymi pochodnymi sulfonilomocznika występuje rzadko, jednak odnotowywano nasilenie działania tych leków.

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jakiegokolwiek inne leki, które mogą wywołać hiperkaliemię.

Jeżeli leczenie ko-trimoksazolem uznaje się za właściwe u pacjenta, który przyjmuje inny lek z grupy antagonistów kwasu foliowego, jak metotreksat, należy rozważyć podawanie kwasu foliowego.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę lub laktację**

##### Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania ko-trimoksazolu u kobiet w ciąży. Badania kliniczno-kontrolne wykazały, że możliwy jest związek pomiędzy narażeniem na działanie antagonistów kwasu foliowego a występowaniem uszkodzeń płodów u ludzi.

Trimetoprim jest antagonistą kwasu foliowego, a w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach obie substancje czynne ko-trimoksazolu wywoływały zaburzenia rozwojowe u płodu (patrz punkt 5.3).

Nie należy stosować ko-trimoksazolu w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli konieczne jest jego zastosowanie u pacjentki w ciąży należy rozważyć podawanie kwasu foliowego.

Sulfametoksazol konkuruje z bilirubiną o miejsce wiązania z albuminami osocza. Jeżeli lek podaje się matce krótko przed porodem, znaczące stężenie leku pochodzącego z matczynego organizmu utrzymuje się przez kilka dni u noworodka i występuje ryzyko wytrącania się bilirubiny lub nasilenia hiperbilirubinemii, z czym wiąże się teoretyczne ryzyko żółtaczki jąder podkorowych mózgu. To teoretyczne ryzyko dotyczy szczególnie niemowląt ze zwiększonym ryzykiem hiperbilirubinemii, zwłaszcza u wcześniaków oraz noworodków z deficytem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.

##### Karmienie piersią

Składniki ko-trimoksazolu (trimetoprim i sulfametoksazol) przenikają do mleka kobiecego. Należy unikać podawania ko-trimoksazolu pacjentkom w zaawansowanej ciąży oraz u kobiet karmiących piersią, zwłaszcza u matek i niemowląt, u których występuje hiperbilirubinemia lub ryzyko jej rozwoju. Ponadto należy unikać stosowania ko-trimoksazolu u niemowląt w wieku poniżej 8 tygodni ze względu na ich skłonność do hiperbilirubinemii.



#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wpływ produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn nie został określony.

#### 4.8 Działania niepożądane

Ko-trimoksazol zawiera trimetoprim i sulfonamid, dlatego informacje dotyczące działań niepożądanych, w tym ich rodzaju i częstości występowania, wynikają z doświadczenia związanego z wieloletnim stosowaniem tych leków.

Dane, na podstawie których określono działania niepożądane, jako występujące ‘bardzo często’ do ‘rzadko’, pochodzą z dużych badań klinicznych. Działania niepożądane określone jako występujące ‘bardzo rzadko’ pochodzą ze zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu i dlatego informacja ta odnosi się bardziej do częstości raportowania niż do „prawdziwej” częstości występowania. Dodatkowo, częstość występowania może różnić się w zależności od wskazania. Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ).

##### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

*Często:* kandydoza.

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

*Bardzo rzadko:* leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, agranulocytoza, niedokrwistość megaloblastyczna, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, methemoglobinemia, eozynofilia, płamica, hemoliza u pacjentów nadwrażliwych z deficytem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.

##### Zaburzenia układu immunologicznego

*Bardzo rzadko:* zespół choroby posurowiczej, anafilaksja, alergiczne zapalenie mięśnia sercowego, obrzęk naczynioruchowy, gorączka polekowa, alergiczne zapalenie naczyń przypominające chorobę Schönleina-Henocha, guzkowate zapalenie okołotętnicze, ogólnoustrojowy toczeń rumieniowaty.

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

*Bardzo często:* hiperkaliemia.

*Bardzo rzadko:* hipoglikemia, hiponatremia, jadłowstręt.

##### Zaburzenia psychiczne

*Bardzo rzadko:* depresja, omamy.

##### Zaburzenia układu nerwowego

*Często:* ból głowy.

*Bardzo rzadko:* aseptyczne zapalenie opon mózgowych, drgawki, zapalenie nerwów obwodowych, ataksja, szumy uszne, zawroty głowy, w tym pochodzenia błędnikowego.

Aseptyczne zapalenie opon mózgowych szybko przemijało po odstawieniu leku, lecz w wielu przypadkach występowało po ponownym narażeniu na ko-trimoksazol lub sam trimetoprim.

##### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej lub śródpiersia

*Bardzo rzadko:* kaszel, spłycenie oddechu, nacieki w płucach.

Kaszel, spłycenie oddechu, nacieki w płucach mogą być wczesnymi objawami nadwrażliwości układu oddechowego, która bardzo rzadko może spowodować zgon.

##### Zaburzenia żołądka i jelit

*Często:* nudności, biegunka.

*Niezbyt często:* wymioty.

*Bardzo rzadko:* zapalenie języka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, rzekomobłoniaste zapalenie jelit, zapalenie trzustki.

#### Zaburzenia oka

*Bardzo rzadko:* zapalenie błony naczyniowej oka.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

*Bardzo rzadko:* zwiększenie stężenia aminotransferaz w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny, żółtaczką cholestatyczną, martwica wątroby.

Żółtaczką cholestatyczną i martwicą wątroby mogą spowodować zgon.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Często:* wysypka skórna.

*Bardzo rzadko:* nadwrażliwość na światło, złuszczone zapalenie skóry, utrzymująca się wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCARs ang. severe cutaneous adverse reactions): zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczna nekroliza naskórki (TEN) (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

*Bardzo rzadko:* bóle stawów, bóle mięśni.

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

*Bardzo rzadko:* zaburzenia czynności nerek (czasami odnotowywane jako niewydolność nerek), śródmiąższowe zapalenie nerek.

#### Działania niepożądane związane z leczeniem zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci*

*Bardzo rzadko:* ciężkie reakcje nadwrażliwości, pokrzywka, wysypka, gorączka, neutropenia, trombocytopenia, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, hiperkaliemia, hiponatremia, rhabdomioliza.

Po zastosowaniu dużych dawek w leczeniu PCP odnotowywano reakcje nadwrażliwości o ciężkim przebiegu, powodujące konieczność zaprzestania leczenia produktem. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy zahamowania czynności szpiku kostnego, należy mu podać sól wapniową kwasu foliowego w dawce 5 do 10 mg na dobę. Ciężkie reakcje nadwrażliwości stwierdzano u pacjentów z PCP po ponownym zastosowaniu ko-trimoksazolu, czasami po przerwie w podawaniu trwającej kilka dni. Rhabdomiolizę notowano u pacjentów ze stwierdzonym dodatnim mianem HIV, otrzymujących ko-trimoksazol zapobiegawczo lub w leczeniu PCP.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Maksymalna dawka produktu tolerowana przez człowieka nie jest znana.

Objawy przedawkowania to: nudności, wymioty, zawroty głowy, stan splątania. Po ostrym przedawkowaniu trimetoprimu notowano zahamowanie czynności szpiku.

Jeśli stwierdzi się lub podejrzewa, że nastąpiło przedawkowanie, należy natychmiast produkt odstawić. W zależności od czynności nerek, zaleca się podawanie płynów.

Zarówno trimetoprim, jak i czynny sulfametoksazol można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy. Dializa otrzewnowa nie jest skuteczna.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego; połączenia sulfonamidów z trimetoprimem lub jego pochodnymi, kod ATC: J01EE01.

#### ***Mechanizm działania***

Trimesolpar zawiera ko-trimoksazol, składający się z dwóch substancji czynnych o działaniu przeciwbakteryjnym – sulfametoksazolu i trimetoprimu. Sulfametoksazol hamuje syntezę kwasu foliowego poprzez konkurencyjny antagonizm z kwasem para-aminobenzoowym (PABA). Jest to działanie bakteriostatyczne. Trimetoprim wiąże się i odwracalnie hamuje bakteryjną reduktazę kwasu dihydrofoliowego (DHFR) i blokuje wytwarzanie tetrahydrofolianu. W zależności od warunków, może działać bakteriobójczo. W ten sposób trimetoprim i sulfametoksazol hamują dwa kolejne etapy w biosyntezie puryn, a zatem kwasów nukleinowych, niezbędnych dla wielu bakterii. Działanie to prowadzi do znaczącego wzajemnego nasilenia aktywności *in vitro* tych dwóch składników.

#### ***Mechanizm oporności***

Badania przeprowadzone *in vitro* wykazały, że oporność bakterii rozwija się wolniej na sulfametoksazol i trimetoprim w skojarzeniu niż na poszczególne składniki oddzielnie.

Oporność na sulfametoksazol może powstać w wyniku różnych mechanizmów. Mutacje bakteryjne powodują zwiększenie stężenia PABA i w konsekwencji wykluczenie sulfametoksazolu z konkurencji, czego wynikiem jest zmniejszenie działania hamującego na syntetazę dihydropterynianową. Inny rodzaj mechanizmu oporności przenoszony za pośrednictwem plazmidu, wynika z wytwarzania zmienionego enzymu syntetazy dihydropterynianowej o zmniejszonym powinowactwie do sulfametoksazolu w porównaniu z enzymem typu „dzikiego”.

Oporność na trimetoprim, przenoszona za pośrednictwem plazmidu, wynika z wytwarzania zmienionego enzymu - reduktazy kwasu dihydrofoliowego (DHFR, ang. dihydrofolate reductase), o zmniejszonym powinowactwie do trimetoprimu w porównaniu z enzymem typu „dzikiego”.

Trimetoprim wiąże się z plazmidowym enzymem DHFR, jednak mniej ściśle niż z enzymem bakteryjnym. Powinowactwo trimetoprimu do DHFR ssaków jest około 50 000 razy mniejsze niż do enzymu bakteryjnego.

Wiele bakterii chorobotwórczych jest wrażliwych *in vitro* na trimetoprim i sulfametoksazol w stężeniach znacznie niższych od osiąganych we krwi, płynach tkankowych i moczu po podaniu w zalecanych dawkach. Tak jak w przypadku innych leków przeciwbakteryjnych, działanie *in vitro* niekoniecznie świadczy o skuteczności klinicznej i dlatego należy wziąć pod uwagę, że zadowalające

testy określające wrażliwość osiąga się tylko po zastosowaniu podłoża bez substancji działających hamująco, szczególnie tymidyny i tyminy.

### **Wartości graniczne wg EUCAST**

<i>Enterobacteriaceae</i> :	S $\leq$ 2; R>4
<i>S. maltophilia</i> :	S $\leq$ 4; R>4
<i>Acinetobacter</i> :	S $\leq$ 2; R>4
<i>Staphylococcus</i> :	S $\leq$ 2; R>4
<i>Enterococcus</i> :	S $\leq$ 0,032; R>1
<i>Streptococcus ABCG</i> :	S $\leq$ 1; R>2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> :	S $\leq$ 1; R>2
<i>Haemophilus influenzae</i> :	S $\leq$ 0,5; R>1
<i>Moraxella catarrhalis</i> :	S $\leq$ 0,5; R>1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> i inne nie zaliczane do <i>Enterobacteriaceae</i> :	S $\leq$ 2* R>4*

S= wrażliwy, R= oporny

\*Są to wartości graniczne wg CLSI, ponieważ aktualnie nie są dla tych bakterii dostępne wartości graniczne wg EUCAST.

Trimetoprim:sulfametoksazol w stosunku 1:19. Wartości graniczne wyrażono jako stężenie trimetoprimu.

### **Zakres działania przeciwbakteryjnego**

Rozpowszechnienie oporności może być różne w zależności od szerokości geograficznej i zmienia się w czasie dla wybranych gatunków, dlatego pożądane jest uzyskanie lokalnych danych na temat oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. **Należy** poradzić się eksperta, gdy lokalne występowanie oporności budzi wątpliwość co do przydatności leku w niektórych rodzajach zakażeń. Informacja poniżej daje jedynie przybliżone wskazówki dotyczące prawdopodobieństwa, czy drobnoustroje będą wrażliwe na trimetoprim z sulfametoksazolem, czy nie.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące wrażliwości bakterii na **trimetoprim z sulfametoksazolem**.

### **Gatunki zwykle wrażliwe**

#### Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

*Staphylococcus aureus*  
*Staphylococcus saprophyticus*  
*Streptococcus pyogenes*

#### Tlenowe bakterie Gram-ujemne

*Enterobacter cloacae*  
*Haemophilus influenzae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Salmonella spp.*  
*Stenotrophomonas maltophilia*  
*Yersinia spp.*

### **Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej**

#### Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

*Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecium*  
*Nocardia spp.*  
*Staphylococcus epidermidis*  
*Streptococcus pneumoniae*

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

*Citrobacter spp.*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia spp.*  
*Serratia marcescens*

**Gatunki naturalnie odporne**

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

*Pseudomonas aeruginosa*  
*Shigella spp.*  
*Vibrio cholerae*

**5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Maksymalne stężenie sulfametoksazolu i trimetoprimu oznaczane po godzinie jest większe i występuje szybciej po podaniu dożylnym niż po podaniu doustnym w równoważnej dawce. Stężenie w osoczu, okres półtrwania oraz stopień wydalania z moczem po podaniu ko-trimoksazolu drogą doustną były zasadniczo takie same jak po podaniu drogą dożylną.

Trimetoprim jest słabą zasadą ( $pK_a = 7,3$ ) o właściwościach lipofilnych. Stężenie trimetoprimu w tkankach jest zwykle większe od stężenia stwierdzanego w osoczu, szczególnie duże stężenia występują w płucach i nerkach. Większe niż w osoczu stężenia trimetoprimu stwierdzano w żółci, płynie i tkance gruczołu krokowego, płwocinie i wydzielinie pochwy. Stężenia trimetoprimu w cieczy wodnistej, mleku kobiecym, płynie mózgowo-rdzeniowym, płynie ucha środkowego, płynie maziowym, płynie tkankowym (śródmiaższowym) są wystarczające do osiągnięcia działania przeciwbakteryjnego. Trimetoprim przenika do płynu owodniowego i tkanek płodu, osiągając stężenie zbliżone do stężenia stwierdzanego w surowicy matki.

Okolo 50% trimetoprimu wiąże się z białkami osocza. Okres półtrwania u osób z prawidłową czynnością nerek wynosi od 8,6 do 17 godzin. Jest zwiększony o współczynnik od 1,5 do 3,0, jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 10 ml/min. Nie odnotowano znaczących różnic u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi pacjentami.

Trimetoprim jest wydalany głównie przez nerki - w ciągu 24 godzin jest wydalone około 50% dawki, w postaci niezmienionej. W moczu zidentyfikowano kilka metabolitów trimetoprimu. Stężenie trimetoprimu w moczu jest zmienne.

Sulfametoksazol jest słabym kwasem o  $pK_a = 6,0$ . Stężenie postaci czynnej sulfametoksazolu w płynie owodniowym, cieczy wodnistej, żółci, płynie mózgowo-rdzeniowym, płynie ucha środkowego, płwocinie, płynie maziowym, płynie tkankowym (śródmiaższowym) wynosi od 20% do 50% sulfametoksazolu znajdującego się w osoczu. Okolo 66% sulfametoksazolu wiąże się z białkami osocza. Okres półtrwania u osób z prawidłową czynnością nerek wynosi od 9 do 11 godzin. Nie stwierdzono zmian wartości okresu półtrwania postaci czynnej sulfametoksazolu u osób ze zmniejszoną czynnością nerek, ale jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 25 ml/minutę, obserwuje się wydłużenie okresu półtrwania głównego, acetylowanego metabolitu.

Sulfametoksazol jest wydalany przede wszystkim przez nerki; od 15% do 30% dawki wydalanej w moczu jest w postaci aktywnej. U pacjentów w podeszłym wieku stwierdzano zmniejszony klirens nerkowy sulfametoksazolu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa: trimetoprim i sulfametoksazol, podawane w dawkach wielokrotnie przekraczających dawki stosowane u ludzi, powodowały rozszczep podniebienia i inne nieprawidłowości płodu u szczurów, co jest typowe dla antagonistów kwasu foliowego. Działaniu trimetoprimu zapobiegano poprzez podanie kwasu foliowego w diecie. Po podaniu królikom trimetoprimu w dawkach przekraczających dawki terapeutyczne stosowane u ludzi, stwierdzano utratę płodów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Glikol propylenowy  
Etanol 96%  
Etanoloamina  
Sodu wodorotlenek  
Sodu wodorotlenek 10% (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Przygotowanego roztworu do infuzji produktu Trimesolphar nie należy mieszać z innymi lekami ani z innymi niż wymienione w punkcie 6.6 roztworami do infuzji.

### **6.3 Okres ważności**

2,5 roku

#### Okres ważności produktu po rozcieńczeniu

Po rozcieńczeniu produktu (patrz punkt 6.6) wykazano chemiczną i fizyczną trwałość przez 6 godzin w 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać ampułki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułki ze szkła bezbarwnego w tekturowym pudełku.

10 ampulek po 5 ml.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Trimesolphar, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego i przed podaniem należy go rozcieńczyć.

Produkt Trimesolphar należy rozcieńczyć bezpośrednio przed użyciem. Po dodaniu produktu Trimesolphar do roztworu do infuzji, należy sporządzoną mieszaninę silnie wstrząsnąć w celu dokładnego wymieszania. W przypadku stwierdzenia strąków lub pojawienia się kryształów przed zmieszaniem lub podczas infuzji, mieszaninę należy zniszczyć i sporządzić nową.

Zaleca się następujący schemat rozcieńczania produktu Trimesolphar:

1 ampułka (5 ml) produktu Trimesolphar w 125 ml roztworu do infuzji

2 ampułki (10 ml) produktu Trimesolphar w 250 ml roztworu do infuzji

3 ampułki (15 ml) produktu Trimesolphar w 500 ml roztworu do infuzji

Dopuszcza się stosowanie następujących roztworów do infuzji w celu rozcieńczenia produktu Trimesolphar:

- 5% i 10% roztwór glukozy,
- 0,9% roztwór NaCl,
- roztwór Ringera,
- 0,45% roztwór NaCl z 2,5% roztworem glukozy.

Przygotowanego roztworu do infuzji produktu Trimesolphar nie należy mieszać z innymi lekami ani z innymi niż wyżej wymienione, roztworami do infuzji.

Infuzję należy podawać w ciągu około 60 do 90 minut; czas trwania infuzji zależy od stopnia nawodnienia pacjenta.

Jeżeli pacjentowi nie można podać dużych ilości płynów, dopuszcza się zastosowanie większego stężenia ko-trimoksazolu – 5 ml w 75 ml 5% glukozy. Sporządzony roztwór należy podawać w infuzji w czasie nie dłuższym niż godzina.

Okres ważności rozcieńczonego produktu po rozcieńczeniu – patrz punkt 6.3.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/1086

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.09.1984 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.03.2014 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HALOPERIDOL WZF, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 5 mg *Haloperidolum* (haloperydolu).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

## 4.1. Wskazania do stosowania

*Dorośli:*

- schizofrenia - leczenie objawów i zapobieganie ich nawrotowi;
- inne psychozy, zwłaszcza paranoidalne;
- mania i hipomania;
- zaburzenia zachowania – agresja, nadmierna ruchliwość i skłonność do samouszkodzeń u osób upośledzonych umysłowo oraz u pacjentów z organicznym uszkodzeniem mózgu;
- wspomagająco w krótkotrwałym leczeniu umiarkowanego do ciężkiego pobudzenia psychoruchowego, zachowania gwałtownego i impulsywnego;
- nudności i wymioty.

## 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Do podawania domięśniowego.

Dawkowanie dla wszystkich wskazań powinno być zindywidualizowane, rozpoczęte i prowadzone pod ścisłym nadzorem lekarza. W celu określenia dawki początkowej należy wziąć pod uwagę wiek pacjenta, stopień nasilenia objawów oraz reakcję pacjenta na wcześniej zastosowane leki neuroleptyczne.

Pacjenci w podeszłym wieku, osłabieni lub osoby, u których wystąpiły działania niepożądane po zastosowaniu leków neuroleptycznych, mogą wymagać mniejszych dawek haloperydolu. Zaleca się zmniejszenie początkowej zwykłej dawki o połowę, a następnie stopniowe zwiększanie dawki do osiągnięcia optymalnej odpowiedzi.

Zaleca się stosowanie haloperydolu w postaci roztworu do wstrzykiwań w możliwie najmniejszych skutecznych dawkach.

**Dorośli**

*Schizofrenia, psychozy, mania i hipomania, zaburzenia zachowania, pobudzenie psychoruchowe, zachowania gwałtowne i impulsywne, organiczne uszkodzenie mózgu*

W celu kontroli ostrego stanu pobudzenia - domięśniowo, jednorazowo należy podawać od 2 mg do 10 mg.

W zależności od reakcji pacjenta na lek, kolejne dawki można podać co 4-8 godzin, jednak nie należy przekraczać dawki maksymalnej 18 mg/dobę.



Szczególnie ciężkie przypadki mogą wymagać podania dawki początkowej wynoszącej do 18 mg.

Po opanowaniu ostrego stanu pobudzenia za pomocą haloperydolu w postaci roztworu do wstrzykiwań, jeśli stan pacjenta tego wymaga, można stosować tabletki. Biodostępność po podaniu doustnym stanowi 60% biodostępności stwierdzanej po podaniu domięśniowym - dlatego zaleca się modyfikację dawki.

*Nudności i wymioty*

Domięśniowo: od 1 mg do 2 mg.

### **Dzieci**

Nie zaleca się podawania haloperydolu w postaci roztworu do wstrzykiwań.

### **4.3. Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na haloperydol lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.
- Stany śpiączkowe.
- Zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego.
- Uszkodzenie zwojów podstawy mózgu.
- Choroba Parkinsona.
- Zaburzenia czynności serca o znaczeniu klinicznym, wydłużenie odstępu QT<sub>c</sub>, komorowe zaburzenia rytmu lub *torsade de pointes* w wywiadzie, bradykardia lub blok serca II/III stopnia, niewyrównana hipokaliemia, stosowanie innych leków wydłużających odstęp QT.

### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy zapoznać się również z punktem 4.5.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub niewydolnością nerek, guzem chromochłonnym nadnerczy, z padaczką oraz stanami predysponującymi do wystąpienia padaczki (np. uzależnieni pacjenci odstawiający alkohol i pacjenci z uszkodzeniem mózgu) lub z drgawkami.

Haloperydol należy stosować ze szczególną ostrożnością u osób z zaburzeniami czynności tarczycy. Leczeniu przeciwpsychotycznemu u tych pacjentów powinno zawsze towarzyszyć właściwe leczenie zaburzeń czynności tarczycy.

Odnotowano przypadki nagłych zgonów u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, którzy stosowali leki przeciwpsychotyczne, w tym haloperydol.

Przed rozpoczęciem stosowania haloperydolu u osób z ryzykiem wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści, zwłaszcza u pacjentów z chorobą serca, z nagłymi zgonami w rodzinie i (lub) wydłużeniem odstępu QT; niewyrównanymi zaburzeniami elektrolitowymi, takimi jak hipokaliemia, hipokalcemia, po krwotoku podpajęczynówkowym, z uzależnieniem od alkoholu, niedożywionych, zwłaszcza na początku leczenia do czasu osiągnięcia stężenia stacjonarnego haloperydolu w osoczu. Haloperydol należy stosować ostrożnie z osobą, u których metabolizm z udziałem CYP2D6 przebiega wolniej oraz podczas stosowania inhibitorów cytochromu P450. Należy unikać jednoczesnego stosowania innych leków przeciwpsychotycznych.

Przed rozpoczęciem leczenia haloperydołem u wszystkich pacjentów zaleca się przeprowadzenie badania EKG, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, z zaburzeniami



czynności serca w wywiadzie lub stwierdzonymi tego typu zmianami chorobowymi w rodzinie pacjenta. Konieczność wykonywania badań EKG w trakcie dalszego leczenia haloperydołem należy rozważać indywidualnie dla każdego pacjenta. Jeżeli odstęp QT ulegnie wydłużeniu, dawkę leku należy zmniejszać, nie stosować haloperydolu w postaci iniekcji, jeśli odstęp QT przekracza 500 ms.

Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia elektrolitów, szczególnie u pacjentów stosujących leki moczopędne lub ze współistniejącymi chorobami.

W bardzo rzadkich przypadkach u pacjentów stosujących duże dawki leków przeciwpsychotycznych, nagłe ich odstawienie wywoływało ostre objawy odstawienne - nudności, wymioty, bezsenność, a nawet nawrót choroby. Dlatego też zaleca się stopniowe odstawianie leku.

U pacjentów chorych na schizofrenię, odpowiedź na leczenie lekami przeciwpsychotycznymi może być opóźniona. W przypadku odstawienia leków, objawy choroby mogą pojawić się po kilku tygodniach lub miesiącach. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, haloperydol nie powinien być stosowany jako jedyny lek w przypadkach, gdy depresja jest objawem dominującym. Haloperydol może być stosowany z lekami przeciwdepresyjnymi w stanach, gdy współistnieją depresja i psychozy. Haloperydol zaburza metabolizm trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych - znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane.

Jeśli zachodzi konieczność jednoczesnego stosowania haloperydolu i leków stosowanych w parkinsonizmie, leki te powinny być wdrożone po odstawieniu haloperydolu. Ponadto lekarz powinien pamiętać o możliwości wystąpienia działania antycholinergicznego, związanego z leczeniem lekami stosowanymi w parkinsonizmie.

#### **4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Haloperydol nasila działanie leków hamujących na ośrodkowy układ nerwowy (leki nasenne, uspokajające, opioidowe leki przeciwbólowe, alkohol). Nasila działanie na ośrodkowy układ nerwowy w przypadku jednoczesnego stosowania metyldopy.

Haloperydol może działać przeciwnie do adrenaliny i innych środków sympatykomimetycznych oraz odwracać działanie środków obniżających ciśnienie tętnicze krwi - leków blokujących receptory adrenergiczne, takich jak guanetydyna.

Należy zwiększyć dawkowanie leków przeciwdrgawkowych, biorąc pod uwagę obniżony próg drgawkowy.

Jednoczesne stosowanie leków, takich jak karbamazepina, fenobarbital i ryfampicyna z haloperydołem może powodować znaczące zmniejszenie stężenia haloperydolu w osoczu. W takim przypadku dawka haloperydolu powinna być zwiększona, biorąc pod uwagę stan pacjenta. Po zaprzestaniu stosowania leczenia skojarzonego z użyciem tych leków, może być konieczne ponowne dostosowanie dawek haloperydolu do stanu pacjenta. Haloperydol może zmniejszać działanie lewodopy. Może hamować eliminację trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (kliniczne znaczenie tej interakcji jest nieznane).

W badaniach farmakokinetycznych wykazano, że zwiększenie stężenia haloperydolu odnotowano podczas jednoczesnego stosowania z chinidyną, buspironem i fluoksetyną. W przypadku stosowania tych leków z haloperydołem zaleca się monitorowanie jego stężenia w osoczu i ewentualne zmniejszenie dawki, jeżeli zachodzi taka konieczność. Inhibitory cytochromu P450, zwłaszcza CYP2D6, mogą zwiększać stężenie haloperydolu.



Jednoczesne stosowanie haloperydolu i leków, które powodują wydłużenie odstępu QT, może spowodować dalsze wydłużenie odstępu QT – nie zaleca się stosowania tego typu leczenia skojarzonego. Stosowanie haloperydolu i leków, które mogą wywołać zaburzenia elektrolitowe, może powodować zwiększenie ryzyka komorowych zaburzeń serca (patrz punkt 4.4).

Odnotowano działanie antagonistyczne haloperydolu wobec fenindionu (syntetyczna pochodna indandionu działająca przeciwzakrzepowo).

Haloperydol może nasilać działanie neurotoksyczne węglanu litu. W rzadkich przypadkach po zastosowaniu preparatów zawierających lit i haloperydolu odnotowano zespół objawów przypominających encefalopatię. Nie ustalono, czy były to przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego, czy skutek toksycznego działania litu. Objawy zespołu przypominającego encefalopatię to: stan splątania, dezorientacja, ból głowy, zaburzenia równowagi i senność. Jeżeli zachodzi konieczność jednoczesnego zastosowania haloperydolu i litu, należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę haloperydolu, natomiast stężenie litu monitorować i utrzymywać poniżej 1 mmol/l. W przypadku wystąpienia objawów zespołu przypominającego encefalopatię, należy natychmiast zaprzestać stosowania tych leków.

#### 4.6. Ciąża i laktacja

Bezpieczeństwo stosowania haloperydolu w okresie ciąży nie zostało określone. Odnotowano przypadki uszkodzenia płodów u niektórych, ale nie u wszystkich gatunków zwierząt poddanych badaniom. Przypadki te wiązano ze stosowaniem haloperydolu, aczkolwiek nie zostało to dokładnie wyjaśnione. U noworodków, narażonych na haloperydol *in utero* w ostatnim trymestrze ciąży, obserwowano przemijające objawy pozapiramidowe. Lek może być stosowany w okresie ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu. Jeśli lekarz zdecyduje o zastosowaniu haloperydolu, dawki leku powinny być możliwie najmniejsze, a czas trwania leczenia możliwie najkrótszy.

Haloperydol przenika do mleka kobiecego. Odnotowywano pojedyncze przypadki objawów pozapiramidowych u dzieci karmionych piersią, których matki przyjmowały haloperydol. Lekarz powinien rozważyć zastosowanie leku u kobiety karmiącej piersią, biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.

#### 4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Po zastosowaniu haloperydolu może wystąpić nadmierne uspokojenie oraz zaburzenia czujności, szczególnie w początkowym okresie stosowania leku w dużych dawkach i może być nasilone przez alkohol i inne leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy. Pacjenta należy poinformować, aby powstrzymał się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych podczas stosowania haloperydolu, aż do czasu ustalenia jego wrażliwości na haloperydol.

#### 4.8. Działania niepożądane

*Zaburzenia układu nerwowego:*

Mogą wystąpić objawy pozapiramidowe charakteryzujące się wzmożeniem napięcia mięśni, nadmiernym wydzielaniem śliny, spowolnieniem ruchów, drżeniem, maskowatością twarzy,



akatyzią, dystoniami, napadami przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, dystonią krtani. Nie zaleca się rutynowego przepisywania leków stosowanych w parkinsonizmie. U pacjentów przyjmujących haloperydol długotrwale mogą wystąpić dyskinezy późne, zwłaszcza po zaprzestaniu stosowania leku neuroleptycznego. Może wystąpić ostry zespół dyskinezy. Polega on na szybkich, mimowolnych skurczach różnych grup mięśniowych. Obserwuje się zaciskanie oczu, napady przymusowego patrzenia, mimowolne ruchy żuchwy, wysuwanie języka, zaburzenia mowy, połykania, nawet trudności w oddychaniu. Objawy te mogą ulegać maskowaniu podczas zwiększania dawkowania lub zamiany na inny lek przeciwpyschotyczny. W przypadku ich wystąpienia, leczenie należy natychmiast przerwać. Wystąpienie tych działań niepożądanych jest ściśle związane z czasem trwania leczenia oraz zastosowaną dawką dobową – dlatego zaleca się stosowanie haloperydolu w minimalnej skutecznej dawce przez możliwie najkrótszy okres, chyba że zachodzi konieczność długotrwałego stosowania tego leku w leczeniu schizofrenii.

Stwierdzono, że mimowolne ruchy języka mogą być wczesnym objawem dyskinez późnych. Odstawienie produktu w momencie zaobserwowania tego działania niepożądanego pozwala uniknąć rozwinięcia się pełnych objawów dyskinez późnych.

Może dojść do rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego. Charakteryzuje się on jednoczesnym występowaniem objawów neurologicznych (zahamowanie ruchowe, zwiększenie napięcia mięśni szkieletowych wraz z drżeniami i ruchami mimowolnymi, akatyzie), wysokiej temperatury ciała pochodzenia ośrodkowego, dysfunkcji układu autonomicznego (bładość, wzmożone pocenie się, ślinotok, tachykardia, przyspieszenie oddechu, wahania ciśnienia tętniczego), zaburzeniami świadomości, śpiączką oraz zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy. W przypadku wystąpienia opisywanego zespołu należy przerwać podawanie leku i wdrożyć leczenie objawowe (uzupełnianie płynów, elektrolitów, przeciwdziałanie wysokiej temperaturze ciała).

Haloperydol, nawet stosowany w małych dawkach u pacjentów wrażliwych na lek (szczególnie bez psychoz), może wywołać subiektywne odczucia – ośpienie i spowolnienie, ból i zawroty głowy lub reakcje paradoksalne (pobudzenie lub bezsenność).

Rzadko: bezsenność, niepokój, pobudzenie, senność, sedacja, depresja, bóle głowy, zawroty głowy, splątanie, napady padaczkowe, zaostrzenie objawów psychotycznych.

*Zaburzenia żołądka i jelit:* nudności, utrata apetytu, zaparcia, niestrawność.

*Zaburzenia endokrynologiczne:* hiperprolaktynemia, mlekotok, zaburzenia cyklu miesięczkowego (skąpe miesiączkowanie, brak miesiączki), ginekomastia, zaburzenia erekcji i ejakulacji, hipoglikemia, zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego.

*Zaburzenia układu krążenia:* niezbyt często występują tachykardia i obniżenie ciśnienia tętniczego związane z zastosowaną dawką, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, którzy są bardziej podatni na działanie uspokajające oraz obniżenie ciśnienia tętniczego. Bardzo rzadko występuje podwyższenie ciśnienia tętniczego.

Rzadko mogą wystąpić: wydłużenie odstępu QT, zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*, arytmia komorowa (w tym migotanie komór i komorowa tachykardia) oraz rzadko przypadki zatrzymania czynności serca. Wystąpiły także przypadki nagłych niewyjaśnionych zgonów. Działania te mogą wystąpić częściej po zastosowaniu dużych dawek haloperydolu, po podaniu dożylnym i u predysponowanych pacjentów (patrz punkt 4.4).



*Zaburzenia autonomicznego układu nerwowego:* suchość błony śluzowej jamy ustnej, nadmierne wydzielanie śliny, zamazane widzenie, zatrzymanie moczu, nadmierne wydzielanie potu.

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* rzadko obrzęk, wysypki skórne (w tym pokrzywka), rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry. W bardzo rzadkich przypadkach nadwrażliwość skóry na światło.

*Inne działania niepożądane:* rzadko odnotowywano żółtaczkę, cholestatyczne zapalenie wątroby, przemijające zaburzenia czynności wątroby przebiegające bez żółtaczki, priapizm, zmiany masy ciała. Może wystąpić wysoka temperatura ciała związana z rozwojem złośliwego zespołu neuroleptycznego. Odnotowywano również obniżenie temperatury ciała.

W bardzo rzadkich przypadkach: nieprawidłowy skład krwi, w tym agranulocytoza, trombocytopenia i przemijająca leukopenia, reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja.

#### 4.9. Przedawkowanie

##### *Objawy przedawkowania*

Przedawkowanie objawia się występowaniem nasilonych działań farmakologicznych leku, z których najbardziej wyróżniają się: ciężkie objawy pozapiramidowe, niedociśnienie tętnicze oraz stan zubożenia psychicznego przechodzący w sen. Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu prawdopodobnie związanego z wydłużeniem odstępu QT. U pacjenta może wystąpić śpiączka z depresją oddechową oraz niedociśnieniem o ciężkim przebiegu, które mogą przekształcić się w stan przypominający wstrząs. Paradoksalnie nadciśnienie tętnicze może wystąpić częściej niż niedociśnienie tętnicze. Mogą wystąpić drgawki.

##### *Leczenie przedawkowania*

Specyficzna odtrutka na haloperydol nie istnieje. Należy zapewnić drożność dróg oddechowych i w razie konieczności zastosować mechaniczną wentylację. Z uwagi na pojedyncze doniesienia dotyczące możliwości wystąpienia zaburzeń rytmu serca, zaleca się monitorowanie czynności serca za pomocą elektrokardiografu (EKG). Niedociśnienie tętnicze i zapaść krążeniową należy leczyć przede wszystkim podaniem płynów oraz zastosować inne właściwe środki zaradcze. Nie należy stosować epinefryny. Zaleca się obserwację pacjenta przez minimum 24 godziny, pomiary temperatury ciała oraz zapewnienie odpowiedniej ilości płynów.

W przypadku wystąpienia ciężkich objawów pozapiramidowych należy wdrożyć właściwe leczenie lekami stosowanymi w parkinsonizmie.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne. Pochodne butyrofenonu.  
Kod ATC: N 05 AD 01

Haloperydol jest silnym antagonistą ośrodkowych i obwodowych receptorów dopaminergicznych.

Wykazuje właściwości antycholinergiczne, wiąże się również z receptorami opioidowymi.

**5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu 2 mg haloperydolu domięśniowo, maksymalne stężenia w osoczu krwi są podobne do wartości uzyskiwanych po podaniu doustnym, tj. wynoszą 10 µg/ml i osiągane są w ciągu 20 minut.

Haloperydol ulega szybkiej dystrybucji w organizmie.

Przenika do mleka kobiecego - stężenie w mleku stanowi 59 do 69% stężenia haloperydolu stwierdzanego w osoczu krwi matki.

Haloperydol ulega intensywnemu metabolizmowi w procesie oksydatywnej dealkilacji. Metabolity są sprzęgane z glicyną.

**5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie ma innych danych niż zamieszczone w poprzednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

**6. DANE FARMACEUTYCZNE****6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas mlekowy

Woda do wstrzykiwań

**6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Obecnie nieznane.

**6.3. Okres ważności**

3 lata.

**6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła. Nie zamrażać.

**6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

10 ampulek o pojemności 1 ml ze szkła bezbarwnego w tekturowym pudełku.

**6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Nie ma szczególnych wymagań, oprócz podanych w punkcie 4.2.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/3029

KOPIA

WERSJA 01

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO  
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

23.04.1976 r.

26.10.2005 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU  
LECZNICZEGO

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Młodowa 15

2008-03-03

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FENTANYL WZF, 50 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 50 mikrogramów fentanylu (*Fentanylum*) w postaci fentanylu cytrynianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Bezbarwny, przezroczysty płyn

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Fentanyl WZF jest opioidowym lekiem przeciwbólowym stosowanym:

- w małych dawkach w celu zniesienia bólu podczas krótkich zabiegów chirurgicznych,
- w dużych dawkach jako środek przeciwbólowy/hamujący oddychanie u pacjentów wymagających oddychania wspomagane,
- w celu wywołania analgezji chirurgicznej podczas znieczulenia ogólnego,
- w połączeniu ze środkami neuroleptycznymi w celu przeprowadzenia neuroleptoanalgezji,
- jako lek pojedynczy lub w skojarzeniu z innymi lekami (np. benzodiazepinami) w celu przeprowadzenia analgosedacji,
- w leczeniu silnych bólów, takich jak, np. ból pourazowy, ból towarzyszący zawałowi mięśnia sercowego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt nie zawiera środków konserwujących.

##### Sposób podawania

Fentanyl można stosować jedynie w oddziałach w pełni wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i wspomaganie czynności układu oddechowego oraz może być podawany jedynie przez osoby doświadczone w zapewnieniu i utrzymaniu drożności dróg oddechowych i prowadzeniu wentylacji wspomaganej (patrz punkt 4.4).

Fentanyl WZF można podawać:

- domięśniowo,
- dożylnie – w szybkim wstrzyknięciu (bolus), we wlewie ciągłym lub metodą PCA,
- podskórną – we wstrzyknięciu, we wlewie ciągłym,
- zewnątrzoponowo – podając dawkę jednorazową, we wlewie ciągłym lub metodą PCA,
- podpajęczynówkowo – podając dawkę jednorazową lub we wlewie ciągłym.



Podanie dożylnie – w bolusie lub we wlewie  
Podanie domięśniowe

Fentanyl WZF można podawać dożylnie dorosłym i dzieciom.

Dawki fentanylu należy dostosować do wieku, masy ciała, ogólnego stanu pacjenta, chorób towarzyszących, zastosowanych innych leków oraz rodzaju zabiegu operacyjnego i rodzaju znieczulenia.

### Dorośli

Zazwyczaj stosowane dawkowanie u dorosłych:

	Dawka początkowa	Dawka dodatkowa
Spontaniczne oddychanie	50 do 200 µg (mikrogramów)	50 µg
Oddychanie wspomagane	300 do 3500 µg	100 do 200 µg

Dawki powyżej 200 µg można stosować tylko w znieczuleniach.

W premedykacji można podać 1 do 2 ml (50 µg do 100 µg) fentanylu domięśniowo 45 minut przed indukcją znieczulenia.

Podanie dożylnie 2 ml (100 µg) fentanylu pacjentom dorosłym, nie poddanym premedykacji powinno zapewnić skuteczne zniesienie bólu na 10-20 minut w czasie zabiegu powodującego niewielkie dolegliwości bólowe.

Podanie 10 ml (500 µg) fentanylu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) daje zniesienie bólu przez około godzinę. Wywołana analgezja jest skuteczna w zabiegach ze średnim nasileniem bólowym.

Podanie dawki 50 µg/kg mc. fentanylu wywołuje zniesienie bólu przez 4 do 6 godzin w czasie operacji o dużym nasileniu bólu.

Fentanyl WZF można podawać również we wlewie dożylnym.

U pacjentów z oddechem kontrolowanym można podać dawkę nasycającą fentanylu w szybkim wlewie około 1 µg/kg mc./min przez pierwsze 10 minut, a następnie we wlewie około 0,1 µg/kg mc./min.

Dawkę nasycającą można podawać również w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus).

Szybkość wlewu należy dostosować do reakcji pacjenta na podawany fentanyl; zaleca się stosowanie możliwie najniższych dawek fentanylu.

Jeżeli nie planuje się zastosowania u pacjenta oddychania wspomagane w okresie pooperacyjnym, wlew należy zakończyć 40 minut przed końcem zabiegu operacyjnego.

Niższe dawki fentanylu, np. 0,05 do 0,08 µg/kg mc./min podaje się w przypadku podtrzymania spontanicznego oddychania. Wyższe dawki (do 3 µg/kg mc./min) są stosowane w kardiochirurgii.

Z powodu dużej różnicy pH, fentanyl wykazuje niezgodność chemiczną ze środkami stosowanymi w indukcji znieczulenia, takimi jak tiopental i metoheksytal.

### Dzieci i młodzież

*Dzieci w wieku od 12 do 17 lat:*

Należy stosować dawki przeznaczone dla dorosłych.

*Dzieci w wieku od 2 do 11 lat:*

Zazwyczaj stosowane dawkowanie u dzieci:

	Wiek	Dawka początkowa	Dawka dodatkowa
Spontaniczne oddychanie	2-11 lat	1 do 3 µg/kg mc.	1 do 1,25 µg/kg mc.
Oddychanie wspomagane	2-11 lat	1 do 3 µg/kg mc.	1 do 1,25 µg/kg mc.

#### *Stosowanie u dzieci*

Analgezya podczas zabiegu operacyjnego, pogłębienie znieczulenia z oddychaniem spontanicznym

Techniki, które obejmują analgezję u spontanicznie oddychających dzieci należy wyłącznie stosować jako część techniki anestezjologicznej lub jako część techniki sedacji/analgezji przez wykwalifikowany personel medyczny w warunkach, które pozwolą na natychmiastowe przeprowadzenie intubacji w przypadku wystąpienia sztywności klatki piersiowej lub w przypadku wystąpienia bezdechu – podania tlenu (patrz punkt 4.4).

#### *Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku oraz osłabionych*

Zaleca się zmniejszenie dawki początkowej fentanylu. Podczas podawania dawki początkowej należy wziąć pod uwagę reakcję pacjenta i jeśli zachodzi konieczność, dokonać korekty dawki dodatkowej.

Ponadto w leczeniu silnego bólu fentanyl można podawać:

#### *Podskórnie*

Dorośli: dawki dostosowuje się do stanu pacjenta; podaje się we wstrzyknięciu lub we wlewie ciągłym.

Dzieci o masie ciała poniżej 50 kg: początkowo 0,5 do 2,0 µg/kg mc./godz. we wstrzyknięciu lub we wlewie ciągłym.

Dla dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy dawka początkowa wynosi ¼ do ⅓ dawki podanej wyżej, następna jest modyfikowana zależnie od efektu.

Dzieci o masie ciała powyżej 50 kg: początkowo 25 do 75 µg co 1 godzinę.

#### *Zewnątrżoponowo*

Dawka jednorazowa: 50 do 100 µg (1 do 2 µg/kg mc.);

Wlew ciągły: 25 do 100 µg/godz.;

Metoda PCA: nasycenie – 75 do 100 µg; wlew zasadniczy: 30 do 75 µg/godz.; dawka na żądanie: 10 do 15 µg; czas blokady pompy – 6 minut.

#### *Podpajęczynówkowo*

Zaleca się podawanie fentanylu podpajęczynówkowo w odcinku lędźwiowym kręgosłupa.

Dawka jednorazowa: 5 do 25 µg/dawkę;

Wlew ciągły: 0,8 µg/kg mc./godz.

#### *Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku oraz osłabionych*

Zaleca się zmniejszenie dawki fentanylu. Podczas podawania dawki początkowej należy wziąć pod uwagę reakcję pacjenta i jeśli zachodzi konieczność, dokonać korekty dawki dodatkowej.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Depresja oddychania (z wyjątkiem przypadków wymienionych w punkcie 4.1)
- Choroby zaporowe płuc
- Nie stosować jednocześnie fentanylu i inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO)
- Nie stosować fentanylu przez 2 tygodnie od chwili zakończenia leczenia

- inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO)
- Nadwrażliwość na fentanyl lub związki o podobnej budowie chemicznej
- W przypadku zewnątrzoponowej i podpajęczynówkowej drogi podania – stany kliniczne, które mogą stanowić przeciwwskazanie do zastosowania zewnątrzoponowej lub podpajęczynówkowej drogi podania.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące podawania**

##### Ostrzeżenia

Podczas stosowania fentanylu może wystąpić uzależnienie oraz objawy tolerancji.

Po podaniu dożylnym fentanylu może dojść do przemijającego obniżenia ciśnienia tętniczego, szczególnie u pacjentów z hipowolemią. Należy podjąć odpowiednie działania mające na celu stabilizację ciśnienia tętniczego.

Po zastosowaniu dawki przekraczającej 200 µg fentanylu może dojść do depresji oddychania. Wymienione działanie, a także inne efekty farmakologiczne fentanylu można odwrócić podając antagonistę opioidowego, np. nalokson. Może okazać się konieczne podanie dodatkowych dawek, np. naloksonu, ponieważ zahamowanie ośrodka oddechowego może trwać dłużej niż czas działania antagonisty opioidowego.

Bradykardia, a nawet zatrzymanie akcji serca, mogą wystąpić w przypadku, jeśli pacjent otrzymał niewystarczającą dawkę środka cholinolitycznego lub jeśli fentanyl podawany jest łącznie z lekami zwiotczającymi mięśnie, nie mającymi działania wagołitycznego. Bradykardia ustępuje po podaniu atropiny.

Może wystąpić sztywność mięśniowa (podobnie jak po zastosowaniu morfiny). Sztywności obejmującej również mięśnie międzyżebrowe można zapobiec w następujący sposób:

- wstrzykując fentanyl wolno dożylnie (zwykle jest to skuteczne dla małych dawek),
- stosując premedykację z użyciem benzodiazepin,
- stosując leki zwiotczające mięśnie.

Mogą wystąpić drgawki kloniczne (miokloniczne) niepadaczkowe.

##### Środki ostrożności

Fentanyl można stosować jedynie w oddziałach w pełni wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i wspomaganie czynności układu oddechowego oraz może być podawany jedynie przez osoby doświadczone w zapewnieniu i utrzymaniu drożności dróg oddechowych i prowadzeniu wentylacji wspomaganej.

W przypadku pacjentów z miastenią należy szczegółowo rozważyć zastosowanie określonych środków cholinolitycznych oraz leków blokujących połączenia nerwowo-mięśniowe przed oraz podczas przeprowadzania znieczulenia ogólnego, które obejmuje dożylnie podawanie fentanylu.

U pacjentów w podeszłym wieku oraz osłabionych zaleca się zmniejszenie dawki.

U pacjentów z niekontrolowaną niedoczynnością tarczycy, chorobami płuc, zmniejszoną rezerwą oddechową, chorobą alkoholową, zaburzeniami czynności nerek lub wątroby po podaniu fentanylu należy obserwować reakcję na lek i przez dłuższy czas monitorować ich funkcje życiowe po operacji.

Pacjenci długotrwale leczeni lekami opioidowymi lub w przeszłości uzależnieni od opioidów mogą wymagać zastosowania większych dawek fentanylu.

W przypadku podawania fentanylu z lekiem neuroleptycznym, takim jak droperydol, podający powinien znać szczególne właściwości każdego z tych leków, a zwłaszcza znać różnice w czasie działania. W przypadku zastosowania takiego połączenia, częściej występuje hipotensja. Leki neuroleptyczne mogą wywoływać objawy pozapiramidowe, które można leczyć podając leki stosowane w chorobie Parkinsona.

Podobnie jak w przypadku innych leków opioidowych, w związku z działaniem cholinolitycznym, podawanie fentanylu może prowadzić do zwiększenia ciśnienia w drogach żółciowych i w odosobnionych przypadkach wystąpienia skurczu zwieracza Oddiego.

Podawanie fentanylu w okresie porodu może spowodować depresję oddychania u noworodka.

Podobnie jak w przypadku innych opioidów, po zastosowaniu fentanylu, głębokiej analgezji towarzyszy znaczne zahamowanie ośrodka oddechowego, które może utrzymywać się w okresie pooperacyjnym.

Należy zachować ostrożność, zwłaszcza w przypadku podawania fentanylu w dużych dawkach lub we wlewie, aby zapewnić odpowiednią kontrolę oddychania spontanicznego i jego podtrzymania przed przeniesieniem pacjenta na oddział.

Podczas stosowania fentanylu należy zapewnić dostęp do aparatury resuscytacyjnej i swoistej odtrutki – chlorowodoru naloksonu. Hiperwentylacja podczas znieczulenia może zmienić reakcję pacjenta na CO<sub>2</sub>, co może wpływać na czynność oddechową po zabiegu.

Nie zaleca się podawania opioidowych leków przeciwbólowych w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) u pacjentów z zaburzeniami czynności mózgu. W tej grupie pacjentów przejściowy spadek ciśnienia tętniczego może wywołać przemijające zmniejszenie przepływu mózgowego.

#### Zespół serotoninowy

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania fentanylu z lekami, które wpływają na system neuroprzekazników serotoninergicznych.

Podczas jednoczesnego stosowania leków serotoninergicznych, takich jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRIs) i inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRIs) oraz leków osłabiających metabolizm serotoniny (włącznie z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) może dojść do rozwinięcia się potencjalnie groźnego dla życia zespołu serotoninowego. Zespół ten może wystąpić podczas stosowania zalecanych dawek.

Zespół serotoninowy może obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), zaburzenia czynności autonomicznego układu nerwowego (np. tachykardia, wahania ciśnienia tętniczego, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, brak koordynacji, sztywność) i (lub) zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka).

Jeżeli podejrzewa się wystąpienie zespołu serotoninowego, należy rozważyć natychmiastowe zaprzestanie stosowania fentanylu.

#### Dzieci i młodzież

Techniki, które obejmują analgezję u spontanicznie oddychających dzieci należy wyłącznie stosować jako część techniki anestezjologicznej lub jako część techniki sedacji/analgezji przez wykwalifikowany personel medyczny w warunkach, które pozwolą na natychmiastowe przeprowadzenie intubacji w przypadku wystąpienia sztywności klatki piersiowej lub na wspomaganie oddychania w przypadku wystąpienia bezdechu.

Podanie zewnątrzoponowe i podpajęczynówkowe

Produkt może być stosowany zewnątrzoponowo i podpajęczynówkowo wyłącznie przez doświadczonego lekarza, dobrze znającego technikę podawania oraz działania niepożądane związane z tymi drogami podania. Po podaniu zewnątrzoponowym lub podpajęczynówkowym pacjenta należy obserwować przez 24 godziny od zastosowania ostatniej dawki produktu, ze względu na ryzyko wystąpienia depresji ośrodka oddechowego.

Podanie podpajęczynówkowe fentanylu obarczone jest większym ryzykiem wystąpienia wczesnej depresji oddychania niż podanie zewnątrzoponowe.

Fentanyl WZF w blokadach centralnych wstrzykiwany jest zgodnie z techniką metody.

#### **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Wpływ innych leków na fentanyl

Stosowanie opioidów w premedykacji, barbituranów, benzodiazepin, leków neuroleptycznych i innych środków działających nieselektywnie hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (np. alkoholu) może nasilić lub przedłużyć depresję ośrodka oddechowego spowodowaną przez fentanyl.

W przypadku, gdy pacjent otrzymuje leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, dawki fentanylu powinny być mniejsze niż zazwyczaj stosowane.

Fentanyl, charakteryzujący się wysokim klirenssem, jest szybko metabolizowany przede wszystkim przez izoenzym CYP3A4.

Itrakonazol (silny inhibitor CYP3A4) stosowany doustnie w dawce 200 mg/dobę przez 4 dni nie wykazuje znaczącego wpływu na farmakokinetykę fentanylu podanego dożylnie.

Rytonawir (jeden z silnych inhibitorów CYP3A4) stosowany doustnie zmniejsza klirens fentanylu podanego dożylnie o  $\frac{2}{3}$ . Jednak nie odnotowano wpływu na maksymalne stężenie w osoczu rytonawiru po podaniu jednorazowej dożylniej dawki fentanylu.

W przypadku jednoczesnego zastosowania pojedynczej dawki fentanylu i silnego inhibitora CYP3A4, takiego jak rytonawir, pacjenta należy uważnie obserwować.

Jednoczesne zastosowanie flukonazolu lub worikonazolu (zaliczanych do umiarkowanych inhibitorów CYP3A4) i fentanylu może spowodować zwiększenie ekspozycji na fentanyl.

W przypadku wielokrotnego stosowania fentanylu i jednoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę fentanylu, aby zapobiec jego kumulacji, która może wywołać długotrwałe lub opóźnione zahamowanie oddychania.

Bradykardia, a nawet zatrzymanie akcji serca mogą wystąpić w przypadku jednoczesnego stosowania fentanylu i leków zwiotczających mięśnie, które nie mają działania wagolitycznego.

Jednoczesne stosowanie droperydolu i fentanylu może wywołać obniżenie ciśnienia tętniczego.

Leki serotoninerгіczne

Jednoczesne podawanie fentanylu i leków serotoninerгіcznych, takich jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRIs) lub inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRIs) lub inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia potencjalnie groźnego dla życia zespołu serotoninowego.

#### Wpływ fentanylu na inne leki

Po podaniu fentanylu, należy zmniejszyć dawkę innych leków depresyjnie działających na ośrodkowy układ nerwowy.

Podczas jednoczesnego stosowania etomidatu i fentanylu znacząco zwiększa się stężenie etomidatu w osoczu (2-3 krotnie). Całkowity klirens osoczowy i objętość dystrybucji etomidatu zmniejsza się 2-3 krotnie, bez zmiany okresu półtrwania, jeśli jest on podawany jest z fentanylem.

Jednoczesne podawanie fentanylu i dożylnie midazolamu powoduje zwiększenie osoczowego okresu półtrwania w fazie końcowej i zmniejszenie klirensu osoczowego midazolamu. Gdy te leki są podawane jednocześnie z fentanylem, ich dawki należy zmniejszyć.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania fentanylu u kobiet w ciąży. Fentanyl może przenikać przez łożysko, jeśli jest stosowany we wczesnym okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały pewien toksyczny wpływ na płodność (patrz punkt 5.3). Nie ma danych dotyczących szkodliwego działania na organizm człowieka.

Nie zaleca się podawania fentanylu podczas porodu (w tym podczas cesarskiego cięcia), ponieważ fentanyl przenika przez łożysko i może wywołać depresję ośrodka oddechowego u płodu, który jest szczególnie wrażliwy na działanie opioidów. Jeżeli konieczne było zastosowanie fentanylu, należy zapewnić możliwość podania noworodkowi odtrutki (np. naloksonu).

#### Karmienie piersią

Fentanyl przenika do mleka kobiecego. Karmienie piersią można rozpocząć po 24 godzinach od zastosowania leku. Należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści wynikający z karmienia piersią po zastosowaniu fentanylu.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Po zastosowaniu fentanylu nie zaleca się prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn przez 24 godziny, nawet jeśli pacjent zostanie wcześniej wypisany ze szpitala.

### **4.8 Działania niepożądane**

Bezpieczeństwo dożylnego stosowania fentanylu zostało ocenione u 376 osób, które brały udział w 20 badaniach klinicznych, mających na celu ocenę fentanylu jako anestetyku. Osoby te otrzymywały dożylnie co najmniej 1 dawkę fentanylu i dostarczyły danych na temat bezpieczeństwa.

Zebrane dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z tych badań klinicznych wskazują, że najczęściej (z częstością  $\geq 5\%$ ) zgłaszano następujące działania niepożądane: nudności (26,1%), wymioty (18,6%), sztywność mięśniową (10,4%), niedociśnienie (8,8%), nadciśnienie (8,8%), bradykardię (6,1%) oraz sedację (5,3%).

Biorąc pod uwagę powyżej wymienione działania niepożądane, w tabeli 1. podano działania niepożądane, które występowały po dożylnym stosowaniu fentanylu, zgłoszone podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu.

Działania niepożądane zostały podzielone ze względu na częstość występowania: (bardzo często  $\geq 10$ , często  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ; niezbyt często  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ; rzadko  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ; bardzo rzadko  $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1.

Podział ze względu na układy	Działania niepożądane			
	Częstość występowania			
	bardzo często $\geq 10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ ;	częstość nieznana
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>				Nadwrażliwość (taka jak wstrząs anafilaktyczny, reakcje anafilaktyczne, pokrzywka)
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		Pobudzenie	Nastrój euforyczny	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Sztwność mięśniowa (która może również obejmować mięśnie międzyżebrowe)	Dyskinezja Sedacja Zawroty głowy	Ból głowy	Drgawki Utrata przytomności Mioklonie
<b>Zaburzenia oka</b>		Zaburzenia widzenia		
<b>Zaburzenia serca</b>		Bradykardia Tachykardia Arytmia		Zatrzymanie akcji serca
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Niedociśnienie Nadciśnienie Ból żył	Zapalenie żył Wahania ciśnienia tętniczego	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		Skurcz krtani Skurcz oskrzeli Bezdech	Hiperwentylacja Czkawka	Depresja oddychania
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Nudności Wymioty			
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Alergiczne zapalenie skóry		Świąd
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			Dreszcze Hipotermia	

<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>		Pooperacyjna dezorientacja	Powikłania związane z drogami oddechowymi wynikające ze znieczulenia	
--	--	----------------------------	--	--

W przypadku stosowania leków neuroleptycznych z fentanylem, odnotowano następujące działania niepożądane: dreszcze, niepokój ruchowy, epizody omamów w okresie pooperacyjnym i zaburzenia pozapiramidowe (patrz punkt 4.4).  
Po podaniu fentanylu zewnątrzoponowo lub podpajęczynówkowo może wystąpić wczesna lub późna (do 24 godzin) depresja ośrodka oddechowego.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Objawy przedawkowania fentanylu zasadniczo wynikają z jego działania farmakologicznego. W zależności od indywidualnej wrażliwości, obraz kliniczny zależy przede wszystkim od stopnia depresji oddechowej, która może przebiegać od spowolnienia oddechu do bezdechu.

### Leczenie

Hipowentylacja lub bezdech:	podawanie tlenu, mechaniczne lub kontrolowane wspomaganie oddychania.
Depresja ośrodka oddechowego:	podanie antagonisty receptorów opioidowych (np. naloksonu). Nie wyklucza to zastosowania innych środków zaradczych.  Depresja oddechowa może utrzymywać się dłużej niż działanie antagonisty; w takim przypadku należy podać dodatkowe dawki antagonisty leków opioidowych.
Sztynność mięśniowa:	podanie dożylnych leków blokujących połączenia nerwowo-mięśniowe w celu ułatwienia prowadzenia mechanicznego lub kontrolowanego wspomaganie oddychania.



Należy monitorować stan ogólny pacjenta; utrzymywać ciepłotę ciała oraz zapewnić właściwe nawodnienie. Jeżeli wystąpi lub utrzymuje się ciężkie niedociśnienie, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia hipowolemii; jeśli wystąpi, należy ją kontrolować podając parenteralnie właściwy płyn.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki do znieczulenia ogólnego; opioidy; pochodne piperydyny.  
Kod ATC: N01AH01, N02AB03

Fentanyl jest syntetycznym opioidowym lekiem przeciwbólowym 50 do 100 silniej działającym niż morfina.  
Początek działania jest szybki, a czas działania krótki. U ludzi podanie dożylnie jednorazowej dawki 0,5 mg do 1 mg/70 kg mc. powoduje natychmiastowe zniesienie bólu, zahamowanie ośrodka oddechowego, bradykardię i inne typowe działania podobne do morfiny. Czas maksymalnego działania fentanylu wynosi około 30 minut. Wszystkie leki o sile działania zbliżonej do morfiny działają przeciwbólowo, wpływają hamująco na oddychanie, powodują wymioty, zaparcia, zależność fizyczną, działają na nerw błędny i wywołują różny poziom sedacji. Wykazano, że fentanyl podany zwierzętom różni się od morfiny nie tylko krótkim czasem działania, ale też w minimalnym stopniu powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego i nie działa wymiotnie.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Parametry farmakokinetyczne:  
Wydalenie w moczu: 8%  
Stopień wiązania leku z białkami osocza: 80%  
Klirens:  $13 \pm 2$  ml/min/kg mc.  
Objętość dystrybucji:  $4 \pm 0,4$  l/kg mc.  
Końcowy okres półtrwania: od 141 min do 853 min.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania *in vitro* fentanylu wykazały, że podobnie jak w przypadku innych leków opioidowych, w przypadku komórek ssaków działanie mutagenne występuje jedynie po zastosowaniu stężeń cytotoksycznych wraz z aktywacją metaboliczną.  
Badania mutagenności na bakteriach i gryzoniach wykazały, że fentanyl nie ma właściwości mutagennych. Badaniach na szczurach, trwające 2 lata nie wykazały działania rakotwórczego fentanylu.

Niektóre testy przeprowadzone na samicach szczurów wykazały zmniejszenie płodności, jak również śmiertelność zarodków. Było to związane z działaniem toksycznym na samice i nie wynikało z bezpośredniego wpływu leku na rozwój zarodka. Nie stwierdzono działania teratogennego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu wodorotlenek 10% (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produkt wykazuje chemiczną niezgodność z tiopentalem i metoheksytalem, która wynika z dużej różnicy pH.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułki z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.

10 ampulek po 2 ml

10 ampulek po 10 ml

50 ampulek po 2 ml

50 ampulek po 10 ml

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Fentanyl WZF można podawać:

- domięśniowo,
- dożylnie – w szybkim wstrzyknięciu (bolus), we wlewie ciągłym lub metodą PCA,
- podskórnie – we wstrzyknięciu, we wlewie ciągłym,
- zewnątrzoponowo – podając dawkę jednorazową, we wlewie ciągłym lub metodą PCA,
- podpajęczynówkowo – podając dawkę jednorazową lub we wlewie ciągłym.

Produkt Fentanyl WZF może być podawany z 0,9% roztworem NaCl lub 5% roztworem glukozy. Jeżeli zachodzi konieczność, sporządzony roztwór można przechowywać, na odpowiedzialność użytkownika, maksymalnie przez 24 godziny, pod warunkiem, że rozcieńczenie przygotowuje się w kontrolowanych i walidowanych aseptycznych warunkach. Niewykorzystany w ciągu 24 godzin roztwór należy wyrzucić.

## **Instrukcja otwierania ampulki**

Przed otwarciem ampulki należy upewnić się, że cały roztwór znajduje się w dolnej części ampulki. Można delikatnie potrząsnąć ampulką lub postukać w nią palcem, aby ułatwić spłynięcie roztworu.

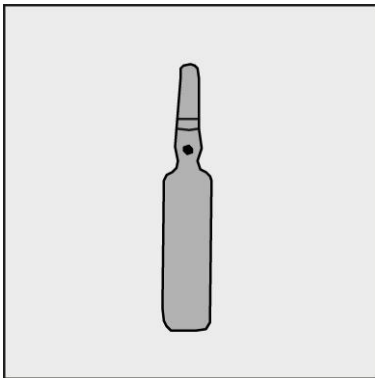
Na każdej ampulce umieszczono kolorową kropkę (patrz rysunek 1.) jako oznaczenie znajdującego się poniżej niej punktu nacięcia.

- Aby otworzyć ampulkę należy trzymać ją pionowo, w obu dłoniach, kolorową kropką do siebie - patrz rysunek 2. Górną część ampulki należy uchwycić w taki sposób, aby kciuk znajdował się powyżej kolorowej kropki.

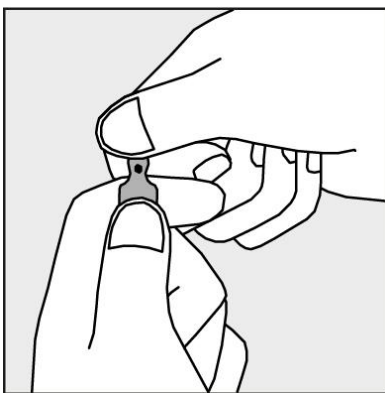
- Nacisnąć zgodnie ze strzałką umieszczoną na rysunku 3.

Ampułki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku, należy je otwierać bezpośrednio przed użyciem. Pozostałą zawartość niez użytogo produktu należy zniszczyć zgodnie z obowiązującymi przepisami.

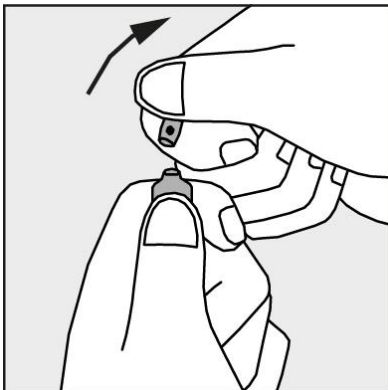
Rysunek 1.



Rysunek 2.



Rysunek 3.



**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/1039

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.01.1981 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.07.2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FENTANYL WZF, 50 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 50 mikrogramów fentanylu (*Fentanylum*) w postaci fentanylu cytrynianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Bezbarwny, przezroczysty płyn

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Fentanyl WZF jest opioidowym lekiem przeciwbólowym stosowanym:

- w małych dawkach w celu zniesienia bólu podczas krótkich zabiegów chirurgicznych,
- w dużych dawkach jako środek przeciwbólowy/hamujący oddychanie u pacjentów wymagających oddychania wspomagane,
- w celu wywołania analgezji chirurgicznej podczas znieczulenia ogólnego,
- w połączeniu ze środkami neuroleptycznymi w celu przeprowadzenia neuroleptoanalgezji,
- jako lek pojedynczy lub w skojarzeniu z innymi lekami (np. benzodiazepinami) w celu przeprowadzenia analgosedacji,
- w leczeniu silnych bólów, takich jak, np. ból pourazowy, ból towarzyszący zawałowi mięśnia sercowego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt nie zawiera środków konserwujących.

##### Sposób podawania

Fentanyl można stosować jedynie w oddziałach w pełni wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i wspomaganie czynności układu oddechowego oraz może być podawany jedynie przez osoby doświadczone w zapewnieniu i utrzymaniu drożności dróg oddechowych i prowadzeniu wentylacji wspomaganej (patrz punkt 4.4).

Fentanyl WZF można podawać:

- domięśniowo,
- dożylnie – w szybkim wstrzyknięciu (bolus), we wlewie ciągłym lub metodą PCA,
- podskórną – we wstrzyknięciu, we wlewie ciągłym,
- zewnątrzoponowo – podając dawkę jednorazową, we wlewie ciągłym lub metodą PCA,
- podpajęczynówkowo – podając dawkę jednorazową lub we wlewie ciągłym.

Podanie dożylnie – w bolusie lub we wlewie  
Podanie domięśniowe

Fentanyl WZF można podawać dożylnie dorosłym i dzieciom.

Dawki fentanylu należy dostosować do wieku, masy ciała, ogólnego stanu pacjenta, chorób towarzyszących, zastosowanych innych leków oraz rodzaju zabiegu operacyjnego i rodzaju znieczulenia.

### Dorośli

Zazwyczaj stosowane dawkovanie u dorosłych:

	Dawka początkowa	Dawka dodatkowa
Spontaniczne oddychanie	50 do 200 µg (mikrogramów)	50 µg
Oddychanie wspomagane	300 do 3500 µg	100 do 200 µg

Dawki powyżej 200 µg można stosować tylko w znieczuleniach.

W premedykacji można podać 1 do 2 ml (50 µg do 100 µg) fentanylu domięśniowo 45 minut przed indukcją znieczulenia.

Podanie dożylne 2 ml (100 µg) fentanylu pacjentom dorosłym, nie poddanym premedykacji powinno zapewnić skuteczne zniesienie bólu na 10-20 minut w czasie zabiegu powodującego niewielkie dolegliwości bólowe.

Podanie 10 ml (500 µg) fentanylu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) daje zniesienie bólu przez około godzinę. Wywołana analgezja jest skuteczna w zabiegach ze średnim nasileniem bólowym.

Podanie dawki 50 µg/kg mc. fentanylu wywołuje zniesienie bólu przez 4 do 6 godzin w czasie operacji o dużym nasileniu bólu.

Fentanyl WZF można podawać również we wlewie dożylnym.

U pacjentów z oddechem kontrolowanym można podać dawkę nasycającą fentanylu w szybkim wlewie około 1 µg/kg mc./min przez pierwsze 10 minut, a następnie we wlewie około 0,1 µg/kg mc./min.

Dawkę nasycającą można podawać również w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus).

Szybkość wlewu należy dostosować do reakcji pacjenta na podawany fentanyl; zaleca się stosowanie możliwie najniższych dawek fentanylu.

Jeżeli nie planuje się zastosowania u pacjenta oddychania wspomagane w okresie pooperacyjnym, wlew należy zakończyć 40 minut przed końcem zabiegu operacyjnego.

Niższe dawki fentanylu, np. 0,05 do 0,08 µg/kg mc./min podaje się w przypadku podtrzymania spontanicznego oddychania. Wyższe dawki (do 3 µg/kg mc./min) są stosowane w kardiochirurgii.

Z powodu dużej różnicy pH, fentanyl wykazuje niezgodność chemiczną ze środkami stosowanymi w indukcji znieczulenia, takimi jak tiopental i metoheksytal.

### Dzieci i młodzież

*Dzieci w wieku od 12 do 17 lat:*

Należy stosować dawki przeznaczone dla dorosłych.

*Dzieci w wieku od 2 do 11 lat:*

Zazwyczaj stosowane dawkowanie u dzieci:

	Wiek	Dawka początkowa	Dawka dodatkowa
Spontaniczne oddychanie	2-11 lat	1 do 3 µg/kg mc.	1 do 1,25 µg/kg mc.
Oddychanie wspomagane	2-11 lat	1 do 3 µg/kg mc.	1 do 1,25 µg/kg mc.

#### *Stosowanie u dzieci*

Analgezyja podczas zabiegu operacyjnego, pogłębienie znieczulenia z oddychaniem spontanicznym

Techniki, które obejmują analgezję u spontanicznie oddychających dzieci należy wyłącznie stosować jako część techniki anestezjologicznej lub jako część techniki sedacji/analgezji przez wykwalifikowany personel medyczny w warunkach, które pozwolą na natychmiastowe przeprowadzenie intubacji w przypadku wystąpienia sztywności klatki piersiowej lub w przypadku wystąpienia bezdechu – podania tlenu (patrz punkt 4.4).

#### *Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku oraz osłabionych*

Zaleca się zmniejszenie dawki początkowej fentanylu. Podczas podawania dawki początkowej należy wziąć pod uwagę reakcję pacjenta i jeśli zachodzi konieczność, dokonać korekty dawki dodatkowej.

Ponadto w leczeniu silnego bólu fentanyl można podawać:

#### *Podskórnie*

Dorośli: dawki dostosowuje się do stanu pacjenta; podaje się we wstrzyknięciu lub we wlewie ciągłym.

Dzieci o masie ciała poniżej 50 kg: początkowo 0,5 do 2,0 µg/kg mc./godz. we wstrzyknięciu lub we wlewie ciągłym.

Dla dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy dawka początkowa wynosi ¼ do ⅓ dawki podanej wyżej, następna jest modyfikowana zależnie od efektu.

Dzieci o masie ciała powyżej 50 kg: początkowo 25 do 75 µg co 1 godzinę.

#### *Zewnątrżoponowo*

Dawka jednorazowa: 50 do 100 µg (1 do 2 µg/kg mc.);

Wlew ciągły: 25 do 100 µg/godz.;

Metoda PCA: nasycenie – 75 do 100 µg; wlew zasadniczy: 30 do 75 µg/godz.; dawka na żądanie: 10 do 15 µg; czas blokady pompy – 6 minut.

#### *Podpajęczynówkowo*

Zaleca się podawanie fentanylu podpajęczynówkowo w odcinku lędźwiowym kręgosłupa.

Dawka jednorazowa: 5 do 25 µg/dawkę;

Wlew ciągły: 0,8 µg/kg mc./godz.

#### *Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku oraz osłabionych*

Zaleca się zmniejszenie dawki fentanylu. Podczas podawania dawki początkowej należy wziąć pod uwagę reakcję pacjenta i jeśli zachodzi konieczność, dokonać korekty dawki dodatkowej.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Depresja oddychania (z wyjątkiem przypadków wymienionych w punkcie 4.1)
- Choroby zaporowe płuc
- Nie stosować jednocześnie fentanylu i inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO)
- Nie stosować fentanylu przez 2 tygodnie od chwili zakończenia leczenia

- inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO)
- Nadwrażliwość na fentanyl lub związki o podobnej budowie chemicznej
- W przypadku zewnątrzoponowej i podpajęczynówkowej drogi podania – stany kliniczne, które mogą stanowić przeciwwskazanie do zastosowania zewnątrzoponowej lub podpajęczynówkowej drogi podania.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące podawania**

##### Ostrzeżenia

Podczas stosowania fentanylu może wystąpić uzależnienie oraz objawy tolerancji.

Po podaniu dożylnym fentanylu może dojść do przemijającego obniżenia ciśnienia tętniczego, szczególnie u pacjentów z hipowolemią. Należy podjąć odpowiednie działania mające na celu stabilizację ciśnienia tętniczego.

Po zastosowaniu dawki przekraczającej 200 µg fentanylu może dojść do depresji oddychania. Wymienione działanie, a także inne efekty farmakologiczne fentanylu można odwrócić podając antagonistę opioidowego, np. nalokson. Może okazać się konieczne podanie dodatkowych dawek, np. naloksonu, ponieważ zahamowanie ośrodka oddechowego może trwać dłużej niż czas działania antagonisty opioidowego.

Bradykardia, a nawet zatrzymanie akcji serca, mogą wystąpić w przypadku, jeśli pacjent otrzymał niewystarczającą dawkę środka cholinolitycznego lub jeśli fentanyl podawany jest łącznie z lekami zwiotczającymi mięśnie, nie mającymi działania wagołitycznego. Bradykardia ustępuje po podaniu atropiny.

Może wystąpić sztywność mięśniowa (podobnie jak po zastosowaniu morfiny). Sztywności obejmującej również mięśnie międzyżebrowe można zapobiec w następujący sposób:

- wstrzykując fentanyl wolno dożylnie (zwykle jest to skuteczne dla małych dawek),
- stosując premedykację z użyciem benzodiazepin,
- stosując leki zwiotczające mięśnie.

Mogą wystąpić drgawki kloniczne (miokloniczne) niepadaczkowe.

##### Środki ostrożności

Fentanyl można stosować jedynie w oddziałach w pełni wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i wspomaganie czynności układu oddechowego oraz może być podawany jedynie przez osoby doświadczone w zapewnieniu i utrzymaniu drożności dróg oddechowych i prowadzeniu wentylacji wspomaganej.

W przypadku pacjentów z miastenią należy szczegółowo rozważyć zastosowanie określonych środków cholinolitycznych oraz leków blokujących połączenia nerwowo-mięśniowe przed oraz podczas przeprowadzania znieczulenia ogólnego, które obejmuje dożylnie podawanie fentanylu.

U pacjentów w podeszłym wieku oraz osłabionych zaleca się zmniejszenie dawki.

U pacjentów z niekontrolowaną niedoczynnością tarczycy, chorobami płuc, zmniejszoną rezerwą oddechową, chorobą alkoholową, zaburzeniami czynności nerek lub wątroby po podaniu fentanylu należy obserwować reakcję na lek i przez dłuższy czas monitorować ich funkcje życiowe po operacji.



Pacjenci długotrwale leczeni lekami opioidowymi lub w przeszłości uzależnieni od opioidów mogą wymagać zastosowania większych dawek fentanylu.

W przypadku podawania fentanylu z lekiem neuroleptycznym, takim jak droperydol, podający powinien znać szczególne właściwości każdego z tych leków, a zwłaszcza znać różnice w czasie działania. W przypadku zastosowania takiego połączenia, częściej występuje hipotensja. Leki neuroleptyczne mogą wywoływać objawy pozapiramidowe, które można leczyć podając leki stosowane w chorobie Parkinsona.

Podobnie jak w przypadku innych leków opioidowych, w związku z działaniem cholinolitycznym, podawanie fentanylu może prowadzić do zwiększenia ciśnienia w drogach żółciowych i w odosobnionych przypadkach wystąpienia skurczu zwieracza Oddiego.

Podawanie fentanylu w okresie porodu może spowodować depresję oddychania u noworodka.

Podobnie jak w przypadku innych opioidów, po zastosowaniu fentanylu, głębokiej analgezji towarzyszy znaczne zahamowanie ośrodka oddechowego, które może utrzymywać się w okresie pooperacyjnym.

Należy zachować ostrożność, zwłaszcza w przypadku podawania fentanylu w dużych dawkach lub we wlewie, aby zapewnić odpowiednią kontrolę oddychania spontanicznego i jego podtrzymania przed przeniesieniem pacjenta na oddział.

Podczas stosowania fentanylu należy zapewnić dostęp do aparatury resuscytacyjnej i swoistej odtrutki – chlorowodoru naloksonu. Hiperwentylacja podczas znieczulenia może zmienić reakcję pacjenta na CO<sub>2</sub>, co może wpływać na czynność oddechową po zabiegu.

Nie zaleca się podawania opioidowych leków przeciwbólowych w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) u pacjentów z zaburzeniami czynności mózgu. W tej grupie pacjentów przejściowy spadek ciśnienia tętniczego może wywołać przemijające zmniejszenie przepływu mózgowego.

#### Zespół serotoninowy

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania fentanylu z lekami, które wpływają na system neuroprzebiegów serotoninergicznych.

Podczas jednoczesnego stosowania leków serotoninergicznych, takich jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRIs) i inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRIs) oraz leków osłabiających metabolizm serotoniny (włącznie z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) może dojść do rozwinięcia się potencjalnie groźnego dla życia zespołu serotoninowego. Zespół ten może wystąpić podczas stosowania zalecanych dawek.

Zespół serotoninowy może obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), zaburzenia czynności autonomicznego układu nerwowego (np. tachykardia, wahania ciśnienia tętniczego, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, brak koordynacji, sztywność) i (lub) zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka).

Jeżeli podejrzewa się wystąpienie zespołu serotoninowego, należy rozważyć natychmiastowe zaprzestanie stosowania fentanylu.

#### Dzieci i młodzież

Techniki, które obejmują analgezję u spontanicznie oddychających dzieci należy wyłącznie stosować jako część techniki anestezjologicznej lub jako część techniki sedacji/analgezji przez wykwalifikowany personel medyczny w warunkach, które pozwolą na natychmiastowe przeprowadzenie intubacji w przypadku wystąpienia sztywności klatki piersiowej lub na wspomaganie oddychania w przypadku wystąpienia bezdechu.

Podanie zewnątrzoponowe i podpajęczynówkowe

Produkt może być stosowany zewnątrzoponowo i podpajęczynówkowo wyłącznie przez doświadczonego lekarza, dobrze znającego technikę podawania oraz działania niepożądane związane z tymi drogami podania. Po podaniu zewnątrzoponowym lub podpajęczynówkowym pacjenta należy obserwować przez 24 godziny od zastosowania ostatniej dawki produktu, ze względu na ryzyko wystąpienia depresji ośrodka oddechowego.

Podanie podpajęczynówkowe fentanylu obarczone jest większym ryzykiem wystąpienia wczesnej depresji oddychania niż podanie zewnątrzoponowe.

Fentanyl WZF w blokadach centralnych wstrzykiwany jest zgodnie z techniką metody.

#### **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Wpływ innych leków na fentanyl

Stosowanie opioidów w premedykacji, barbituranów, benzodiazepin, leków neuroleptycznych i innych środków działających nieselektywnie hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (np. alkoholu) może nasilić lub przedłużyć depresję ośrodka oddechowego spowodowaną przez fentanyl.

W przypadku, gdy pacjent otrzymuje leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, dawki fentanylu powinny być mniejsze niż zazwyczaj stosowane.

Fentanyl, charakteryzujący się wysokim klirenssem, jest szybko metabolizowany przede wszystkim przez izoenzym CYP3A4.

Itrakonazol (silny inhibitor CYP3A4) stosowany doustnie w dawce 200 mg/dobę przez 4 dni nie wykazuje znaczącego wpływu na farmakokinetykę fentanylu podanego dożylnie.

Rytonawir (jeden z silnych inhibitorów CYP3A4) stosowany doustnie zmniejsza klirens fentanylu podanego dożylnie o  $\frac{2}{3}$ . Jednak nie odnotowano wpływu na maksymalne stężenie w osoczu rytonawiru po podaniu jednorazowej dożylniej dawki fentanylu.

W przypadku jednoczesnego zastosowania pojedynczej dawki fentanylu i silnego inhibitora CYP3A4, takiego jak rytonawir, pacjenta należy uważnie obserwować.

Jednoczesne zastosowanie flukonazolu lub worikonazolu (zaliczanych do umiarkowanych inhibitorów CYP3A4) i fentanylu może spowodować zwiększenie ekspozycji na fentanyl.

W przypadku wielokrotnego stosowania fentanylu i jednoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę fentanylu, aby zapobiec jego kumulacji, która może wywołać długotrwałe lub opóźnione zahamowanie oddychania.

Bradykardia, a nawet zatrzymanie akcji serca mogą wystąpić w przypadku jednoczesnego stosowania fentanylu i leków zwiotczających mięśnie, które nie mają działania wagolitycznego.

Jednoczesne stosowanie droperydolu i fentanylu może wywołać obniżenie ciśnienia tętniczego.

Leki serotoninerгіczne

Jednoczesne podawanie fentanylu i leków serotoninerгіcznych, takich jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRIs) lub inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRIs) lub inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia potencjalnie groźnego dla życia zespołu serotoninowego.

#### Wpływ fentanylu na inne leki

Po podaniu fentanylu, należy zmniejszyć dawkę innych leków depresyjnie działających na ośrodkowy układ nerwowy.

Podczas jednoczesnego stosowania etomidatu i fentanylu znacząco zwiększa się stężenie etomidatu w osoczu (2-3 krotnie). Całkowity klirens osoczowy i objętość dystrybucji etomidatu zmniejsza się 2-3 krotnie, bez zmiany okresu półtrwania, jeśli jest on podawany jest z fentanylem.

Jednoczesne podawanie fentanylu i dożylnie midazolamu powoduje zwiększenie osoczowego okresu półtrwania w fazie końcowej i zmniejszenie klirensu osoczowego midazolamu. Gdy te leki są podawane jednocześnie z fentanylem, ich dawki należy zmniejszyć.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania fentanylu u kobiet w ciąży. Fentanyl może przenikać przez łożysko, jeśli jest stosowany we wczesnym okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały pewien toksyczny wpływ na płodność (patrz punkt 5.3). Nie ma danych dotyczących szkodliwego działania na organizm człowieka.

Nie zaleca się podawania fentanylu podczas porodu (w tym podczas cesarskiego cięcia), ponieważ fentanyl przenika przez łożysko i może wywołać depresję ośrodka oddechowego u płodu, który jest szczególnie wrażliwy na działanie opioidów. Jeżeli konieczne było zastosowanie fentanylu, należy zapewnić możliwość podania noworodkowi odtrutki (np. naloksonu).

#### Karmienie piersią

Fentanyl przenika do mleka kobiecego. Karmienie piersią można rozpocząć po 24 godzinach od zastosowania leku. Należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści wynikający z karmienia piersią po zastosowaniu fentanylu.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Po zastosowaniu fentanylu nie zaleca się prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn przez 24 godziny, nawet jeśli pacjent zostanie wcześniej wypisany ze szpitala.

### **4.8 Działania niepożądane**

Bezpieczeństwo dożylnego stosowania fentanylu zostało ocenione u 376 osób, które brały udział w 20 badaniach klinicznych, mających na celu ocenę fentanylu jako anestetyku. Osoby te otrzymywały dożylnie co najmniej 1 dawkę fentanylu i dostarczyły danych na temat bezpieczeństwa.

Zebrane dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z tych badań klinicznych wskazują, że najczęściej (z częstością  $\geq 5\%$ ) zgłaszano następujące działania niepożądane: nudności (26,1%), wymioty (18,6%), sztywność mięśniową (10,4%), niedociśnienie (8,8%), nadciśnienie (8,8%), bradykardię (6,1%) oraz sedację (5,3%).

Biorąc pod uwagę powyżej wymienione działania niepożądane, w tabeli 1. podano działania niepożądane, które występowały po dożylnym stosowaniu fentanylu, zgłoszone podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu.

Działania niepożądane zostały podzielone ze względu na częstość występowania: (bardzo często  $\geq 10$ , często  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ; niezbyt często  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ; rzadko  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ; bardzo rzadko  $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1.

Podział ze względu na układy	Działania niepożądane			
	Częstość występowania			
	bardzo często $\geq 10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ ;	częstość nieznana
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>				Nadwrażliwość (taka jak wstrząs anafilaktyczny, reakcje anafilaktyczne, pokrzywka)
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		Pobudzenie	Nastrój euforyczny	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Sztwność mięśniowa (która może również obejmować mięśnie międzyżebrowe)	Dyskinezja Sedacja Zawroty głowy	Ból głowy	Drgawki Utrata przytomności Mioklonie
<b>Zaburzenia oka</b>		Zaburzenia widzenia		
<b>Zaburzenia serca</b>		Bradykardia Tachykardia Arytmia		Zatrzymanie akcji serca
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Niedociśnienie Nadciśnienie Ból żył	Zapalenie żył Wahania ciśnienia tętniczego	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		Skurcz krtani Skurcz oskrzeli Bezdech	Hiperwentylacja Czkawka	Depresja oddychania
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Nudności Wymioty			
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Alergiczne zapalenie skóry		Świąd
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			Dreszcze Hipotermia	

<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>		Pooperacyjna dezorientacja	Powikłania związane z drogami oddechowymi wynikające ze znieczulenia	
--	--	----------------------------	--	--

W przypadku stosowania leków neuroleptycznych z fentanylem, odnotowano następujące działania niepożądane: dreszcze, niepokój ruchowy, epizody omamów w okresie pooperacyjnym i zaburzenia pozapiramidowe (patrz punkt 4.4).  
Po podaniu fentanylu zewnątrzoponowo lub podpajęczynówkowo może wystąpić wczesna lub późna (do 24 godzin) depresja ośrodka oddechowego.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Objawy przedawkowania fentanylu zasadniczo wynikają z jego działania farmakologicznego. W zależności od indywidualnej wrażliwości, obraz kliniczny zależy przede wszystkim od stopnia depresji oddechowej, która może przebiegać od spowolnienia oddechu do bezdechu.

### Leczenie

Hipowentylacja lub bezdech:	podawanie tlenu, mechaniczne lub kontrolowane wspomaganie oddychania.
Depresja ośrodka oddechowego:	podanie antagonisty receptorów opioidowych (np. naloksonu). Nie wyklucza to zastosowania innych środków zaradczych.  Depresja oddechowa może utrzymywać się dłużej niż działanie antagonisty; w takim przypadku należy podać dodatkowe dawki antagonisty leków opioidowych.
Sztwywność mięśniowa:	podanie dożylnych leków blokujących połączenia nerwowo-mięśniowe w celu ułatwienia prowadzenia mechanicznego lub kontrolowanego wspomaganie oddychania.

Należy monitorować stan ogólny pacjenta; utrzymywać ciepłotę ciała oraz zapewnić właściwe nawodnienie. Jeżeli wystąpi lub utrzymuje się ciężkie niedociśnienie, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia hipowolemii; jeśli wystąpi, należy ją kontrolować podając parenteralnie właściwy płyn.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki do znieczulenia ogólnego; opioidy; pochodne piperydyny.  
Kod ATC: N01AH01, N02AB03

Fentanyl jest syntetycznym opioidowym lekiem przeciwbólowym 50 do 100 silniej działającym niż morfina.

Początek działania jest szybki, a czas działania krótki. U ludzi podanie dożylnie jednorazowej dawki 0,5 mg do 1 mg/70 kg mc. powoduje natychmiastowe zniesienie bólu, zahamowanie ośrodka oddechowego, bradykardię i inne typowe działania podobne do morfiny. Czas maksymalnego działania fentanylu wynosi około 30 minut. Wszystkie leki o sile działania zbliżonej do morfiny działają przeciwbólowo, wpływają hamująco na oddychanie, powodują wymioty, zaparcia, zależność fizyczną, działają na nerw błędny i wywołują różny poziom sedacji. Wykazano, że fentanyl podany zwierzętom różni się od morfiny nie tylko krótkim czasem działania, ale też w minimalnym stopniu powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego i nie działa wymiotnie.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Parametry farmakokinetyczne:

Wydalenie w moczu: 8%

Stopień wiązania leku z białkami osocza: 80%

Klirens:  $13 \pm 2$  ml/min/kg mc.

Objętość dystrybucji:  $4 \pm 0,4$  l/kg mc.

Końcowy okres półtrwania: od 141 min do 853 min.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania *in vitro* fentanylu wykazały, że podobnie jak w przypadku innych leków opioidowych, w przypadku komórek ssaków działanie mutagenne występuje jedynie po zastosowaniu stężeń cytotoksycznych wraz z aktywacją metaboliczną.

Badania mutagenności na bakteriach i gryzoniach wykazały, że fentanyl nie ma właściwości mutagennych. Badaniach na szczurach, trwające 2 lata nie wykazały działania rakotwórczego fentanylu.

Niektóre testy przeprowadzone na samicach szczurów wykazały zmniejszenie płodności, jak również śmiertelność zarodków. Było to związane z działaniem toksycznym na samice i nie wynikało z bezpośredniego wpływu leku na rozwój zarodka. Nie stwierdzono działania teratogennego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu wodorotlenek 10% (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produkt wykazuje chemiczną niezgodność z tiopentalem i metoheksytalem, która wynika z dużej różnicy pH.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułki z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.

10 ampulek po 2 ml

10 ampulek po 10 ml

50 ampulek po 2 ml

50 ampulek po 10 ml

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Fentanyl WZF można podawać:

- domięśniowo,
- dożylnie – w szybkim wstrzyknięciu (bolus), we wlewie ciągłym lub metodą PCA,
- podskórnie – we wstrzyknięciu, we wlewie ciągłym,
- zewnątrzoponowo – podając dawkę jednorazową, we wlewie ciągłym lub metodą PCA,
- podpajęczynówkowo – podając dawkę jednorazową lub we wlewie ciągłym.

Produkt Fentanyl WZF może być podawany z 0,9% roztworem NaCl lub 5% roztworem glukozy. Jeżeli zachodzi konieczność, sporządzony roztwór można przechowywać, na odpowiedzialność użytkownika, maksymalnie przez 24 godziny, pod warunkiem, że rozcieńczenie przygotowuje się w kontrolowanych i walidowanych aseptycznych warunkach. Niewykorzystany w ciągu 24 godzin roztwór należy wyrzucić.

## **Instrukcja otwierania ampulki**

Przed otwarciem ampulki należy upewnić się, że cały roztwór znajduje się w dolnej części ampulki. Można delikatnie potrząsnąć ampulką lub postukać w nią palcem, aby ułatwić spłynięcie roztworu.

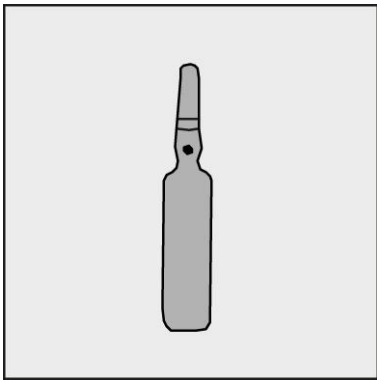
Na każdej ampulce umieszczono kolorową kropkę (patrz rysunek 1.) jako oznaczenie znajdującego się poniżej niej punktu nacięcia.

- Aby otworzyć ampulkę należy trzymać ją pionowo, w obu dłoniach, kolorową kropką do siebie - patrz rysunek 2. Górną część ampulki należy uchwycić w taki sposób, aby kciuk znajdował się powyżej kolorowej kropki.

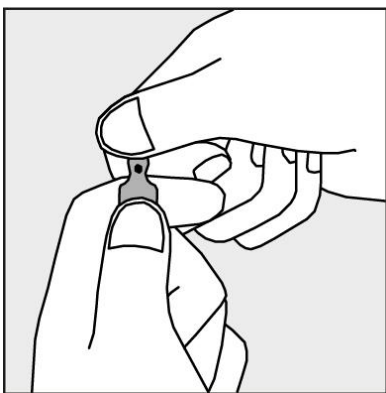
- Nacisnąć zgodnie ze strzałką umieszczoną na rysunku 3.

Ampułki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku, należy je otwierać bezpośrednio przed użyciem. Pozostałą zawartość niez użytkego produktu należy zniszczyć zgodnie z obowiązującymi przepisami.

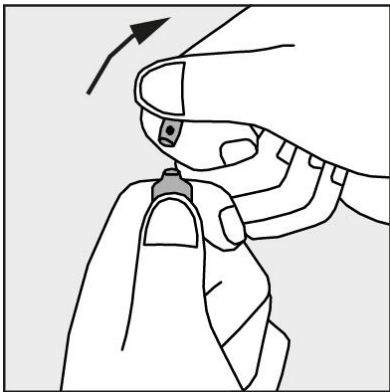
Rysunek 1.



Rysunek 2.



Rysunek 3.



**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/1039



**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.01.1981 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.07.2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MORPHINI SULFAS WZF, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

MORPHINI SULFAS WZF, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

MORPHINI SULFAS WZF, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

1 ml roztworu zawiera 10,0 mg morfiny siarczanu (*Morphini sulfas*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sodu pirosiarczyny (E 223) oraz sól. 1 ml roztworu zawiera 1,0 mg sodu pirosiarczyny oraz 0,148 mmol (3,40 mg) sodu.

MORPHINI SULFAS WZF, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

1 ml roztworu zawiera 20,0 mg morfiny siarczanu (*Morphini sulfas*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sodu pirosiarczyny (E 223) oraz sól. 1 ml roztworu zawiera 1,0 mg sodu pirosiarczyny oraz 0,130 mmol (2,99 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Bezbarwny lub jasnożółty przezroczysty płyn

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Morfina jest wskazana w bólu ostrym i przewlekłym o nasileniu od umiarkowanego do silnego, który nie ustępuje po zastosowaniu leków przeciwbólowych innych niż opioidowe. Morfina jest stosowana we wszystkich rodzajach bólu, w tym pooperacyjnych i przewlekłych, najczęściej pochodzenia nowotworowego, z wyjątkiem bólu spowodowanego skurczem mięśni gładkich, np. dróg żółciowych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta.

Dawkowanie zwykle stosowane:

##### **Dorośli:**

- w ostrym bólu zwykle
  - 10 mg do 15 mg (0,1 do 0,15 mg/kg mc.) podskórnie lub domięśniowo,
  - albo
  - 2 mg do 8 mg dożylnie (z szybkością 2 mg/min).

W razie potrzeby dawki można powtarzać co 4 godziny.

- w bólu przewlekłym 5 mg do 20 mg doustnie, podskórnie lub domięśniowo co 4 godziny.

Pacjentom w podeszłym wieku zazwyczaj podaje się połowę dawki przeznaczonej dla młodszych osób dorosłych.

**Dzieci:**

- zwykle stosuje się podskórnie lub domięśniowo 0,1 do 0,2 mg/kg mc., w razie potrzeby co 4 godziny; nie należy przekraczać 15 mg na dawkę;
  - nie zaleca się podawania morfiny doustnie;
  - u noworodków zalecana dawka to 0,1 mg/kg mc. podskórnie, w razie potrzeby co 4 do 6 godzin.
- W przypadku stosowania produktu u noworodków lub niemowląt zaleca się stałą obserwację.

Produkt należy stosować systematycznie. Jeśli zachodzi taka potrzeba, lekarz może dokonać zmian w dawkowaniu.

**Przerwanie leczenia**

Wystąpienie zespołu abstynencyjnego może zostać przyspieszone, jeśli nagle zaprzestanie się podawania leku opioidowego. Dlatego przed planowanym odstawieniem leku, jego dawkę należy zmniejszać stopniowo.

**Sposób podawania**

Produkt podaje się podskórnie, domięśniowo lub dożylnie.  
Dorosłym pacjentom lekarz może zalecić rozcieńczenie zawartości ampułki wodą i zażycie doustne.

Morphini sulfas WZF 10 mg/ml i Morphini sulfas WZF 20 mg/ml można rozcieńczać – sposób rozcieńczania podano w punkcie 6.6.

**4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Upośledzenie oddychania lub choroba obturacyjna górnych dróg oddechowych
- Kolka wątrobowa
- Ostre zatrucie alkoholem
- Stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy i okres 2 tygodni po ich odstawieniu
- Stany chorobowe przebiegające z drgawkami
- Urazy głowy
- Zespół ostrego brzucha
- Guz chromochłonny nadnerczy
- Podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe
- Śpiączka

**4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produktu nie należy podawać podpajęczynówkowo i nadtwardówkowo.

Opioidowe leki przeciwbólowe należy podawać ostrożnie lub w zmniejszonych dawkach pacjentom z niedoczynnością tarczycy, astmą, zmniejszoną rezerwą oddechową, przerostem gruczołu krokowego, niedociśnieniem, wstrząsem, chorobami zapalnymi lub upośledzeniem drożności jelit, miastenią, a także pacjentom nadużywającym leków.

Niewydolność nadnerczy:

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą spowodować nieodwracalną niewydolność nadnerczy i konieczność obserwowania pacjenta oraz zastosowania terapii zastępczej glikokortykosteroidami. Objawy niewydolności nadnerczy mogą obejmować np. nudności, wymioty, utratę apetytu, zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub niskie ciśnienie krwi.

Zmniejszone wydzielanie hormonów płciowych i zwiększone wydzielanie prolaktyny:  
Długotrwałe stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może wiązać się ze zmniejszeniem wydzielania hormonów płciowych i zwiększeniem wydzielania prolaktyny. Objawy obejmują zmniejszenie popędu seksualnego, impotencję lub brak miesiączki.

Morfina może powodować wzrost ciśnienia w drogach żółciowych, co wynika z wpływu na zwieracz Oddiego. Dlatego u pacjentów z kolką wątrobową lub innymi zaburzeniami dróg żółciowych morfina może nasilić dolegliwości bólowe. Morfina podawana pacjentom po zabiegu usunięcia pęcherzyka żółciowego, powodowała wystąpienie bólu.

Podczas podawania morfiny pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby zaleca się ostrożność, ponieważ metabolizm morfiny przebiega w wątrobie.

U osób z zaburzeniem czynności nerek, po podaniu morfiny, stwierdzano długotrwałe zahamowanie czynności oddechowej o ciężkim przebiegu.

U pacjentów w podeszłym wieku oraz osłabionych należy zmniejszyć dawki morfiny.

Potencjał nadużycia morfiny jest podobny jak w przypadku innych silnych leków opioidowych, dlatego morfinę należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali alkoholu lub leków.

Uzależnienie i zespół odstawienny (abstynencyjny):

Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może prowadzić do rozwoju fizycznego i (lub) psychicznego uzależnienia bądź tolerancji. Związane z tym ryzyko wzrasta w miarę stosowania leku oraz podczas stosowania w większych dawkach. Objawy można ograniczyć poprzez dostosowanie dawki lub postaci leku oraz stopniowe odstawianie morfiny. U chorych otrzymujących morfinę ze wskazań medycznych uzależnienie występuje rzadko. Informacje na temat poszczególnych objawów - patrz punkt 4.8.

W trakcie leczenia, zwłaszcza podczas stosowania w dużych dawkach, może wystąpić hiperalgezia, która nie reaguje na dalsze zwiększenie dawki morfiny. Może być konieczne zmniejszenie dawki morfiny lub zmiana leku opioidowego.

Ostry zespół klatki piersiowej (ang. *acute chest syndrome*, ACS) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową:

Ze względu na możliwe powiązanie między ostrym zespołem klatki piersiowej a podawaniem morfiny pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową otrzymującym morfinę w czasie kryzysu naczyniowo-okluzyjnego, należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy ostrego zespołu klatki piersiowej.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych:

Jednoczesne stosowanie leku Morphini sulfas WZF i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, może prowadzić do wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci. Z tego względu leczenie skojarzone z takimi lekami uspokajającymi należy stosować wyłącznie u pacjentów, u których nie są dostępne alternatywne metody leczenia. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu leku Morphini sulfas WZF w skojarzeniu z lekami uspokajającymi, należy podać najmniejszą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy związane z depresją oddechową i nadmierne uspokojenie. W tym kontekście zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

Ryfampicyna może zmniejszać stężenie morfiny w osoczu. Należy obserwować działanie przeciwbólowe morfiny oraz odpowiednio dostosować dawkowanie morfiny w trakcie i po zakończeniu leczenia ryfampicyną.

Produkt zawiera sodu pirosiarczyn (E 223) - rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

Morphini sulfas WZF 10 mg/ml zawiera 0,148 mmol/ml (3,40 mg/ml) sodu, czyli mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 1 ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Morphini sulfas WZF 20 mg/ml zawiera 0,130 mmol/ml (2,99 mg/ml) sodu, czyli mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 1 ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Produkt może być rozcieńczany w: 0,9% roztworze NaCl lub w wodzie do wstrzykiwań. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika, powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Leki uspokajające, np. benzodiazepiny lub leki pochodne:

Jednoczesne stosowanie leków opioidowych i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, zwiększa ryzyko wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci na skutek addytywnego działania depresyjnego na OUN. Należy ograniczyć dawkę leku i czas trwania leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

W przypadku stosowania midazolamu i opioidów zwiększa się ryzyko wystąpienia depresji oddechowej, dlatego takie przypadki wymagają obserwacji.

Działanie uspokajające morfiny (także innych opioidowych leków przeciwbólowych) nasilają substancje działające na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak alkohol, leki znieczulające, nasenne, uspokajające, przeciwłękowe, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz pochodne fenotiazyny. Morfina nasila działanie hipotensyjne leków uspokajających, leków przeciwpsychotycznych i innych leków obniżających ciśnienie tętnicze. Nasila również działanie alkoholu.

Leki cholinolityczne, takie jak atropina, mogą jedynie częściowo odwrócić skurcz dróg żółciowych, lecz wywierają wpływ na przewod pokarmowy i drogi moczowe, w wyniku czego mogą wystąpić ciężkie zaparcia i zatrzymanie moczu.

Opioidowe leki przeciwbólne zmniejszają stężenie cyprofloksacyny w osoczu. Nie zaleca się stosowania opioidowych leków przeciwbólowych w premedykacji, jeśli stosowana jest cyprofloksacyna.

Podczas stosowania z morfiną może wystąpić hamowanie działania na układ pokarmowy cyzaprydu, metoklopramidu i domperidonu.

Stwierdzano wysoką temperaturę ciała oraz działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy podczas stosowania morfiny i leków dopaminergicznych, także selegiliny.

Morfina opóźnia wchłanianie meksyletyny.

Cymetydyna (antagonista receptora H<sub>2</sub>) może hamować metabolizm opioidowych leków przeciwbólowych, szczególnie petydyny (zwiększa się stężenie w osoczu).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Stosowanie produktu u kobiet w ciąży wymaga zachowania szczególnej ostrożności. Morfina może być stosowana u kobiet w ciąży wyłącznie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Nie zaleca się stosowania morfiny w czasie porodu, niezależnie od drogi podania.

Należy obserwować, czy u noworodków, których matki przyjmowały w trakcie ciąży opioidowe leki przeciwbólowe, nie występują objawy noworodkowego zespołu odstawiennego (abstynencyjnego). Leczenie może obejmować zastosowanie leków opioidowych oraz leczenie objawowe.

U noworodków urodzonych przez matki przyjmujące długotrwale morfinę mogą wystąpić objawy zespołu odstawiennego, w tym nadpobudliwość, zaburzenia czynności żołądka i jelit, ciężkie zaburzenia oddychania, ziewanie, kichanie, osutka plamista, podwyższona temperatura ciała.

#### Karmienie piersią

Morfina przenika do mleka kobiecego. Nie ustalono, jaki ma to wpływ na niemowlę karmione piersią. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u kobiet karmiących piersią.

#### Płodność

W badaniach na zwierzętach wykazano, że morfina może powodować zmniejszenie płodności (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Morfina zmniejsza sprawność psychofizyczną. Podczas stosowania produktu nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane podano według klasyfikacji układ/narząd i częstości: rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktyczne po dożylnym podaniu morfiny

Częstość nieznana: reakcje anafilaktoidalne

#### Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: niepokój, nastrój dysforyczny, omamy, uzależnienie

Morfina stosowana długotrwale może prowadzić do uzależnienia psychicznego i fizycznego, a przy nagłym przerwaniu długotrwałego leczenia, do wystąpienia zespołu abstynencyjnego.

#### Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: senność, stan splątania, podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, zawroty głowy, allodynia, hiperalgezia (patrz punkt 4.4), nadmierna potliwość

#### Zaburzenia oka

Częstość nieznana: zwężenie źrenic

#### Zaburzenia serca

Częstość nieznana: bradykardia, kołatanie serca

#### Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: suchość w ustach, zaparcia, nudności, wymioty

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: skurcz dróg żółciowych

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: pokrzywka, świąd

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: sztywność mięśniowa

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: trudności w oddawaniu moczu, skurcz moczowodów, działanie antydiuretyczne

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: zaczerwienienie twarzy, potliwość, kontaktowe zapalenie skóry, ból i podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, zespół odstawienny (abstynencyjny)

Uzależnienie od leku i zespół odstawienny (abstynencyjny)

Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może prowadzić do rozwoju fizycznego i (lub) psychicznego uzależnienia bądź tolerancji. Wystąpienie zespołu abstynencyjnego może zostać przyspieszone, jeśli nagle zaprzestanie się podawania leku opioidowego lub antagonistów receptorów opioidowych, a czasami może do niego dojść między kolejnymi dawkami. Informacje dotyczące postępowania - patrz punkt 4.4.

Fizjologiczne objawy odstawienia obejmują: bóle ciała, drgawki, zespół niespokojnych nóg, biegunka, kolka brzuszna, nudności, objawy grypopodobne, tachykardia i rozszerzenie źrenic. Do objawów psychicznych należą: nastrój dysforyczny, niepokój i drażliwość. U osób uzależnionych od leków często występuje „głód lekowy”.

Tolerancja na produkt rozwija się przy dłuższym stosowaniu.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

Oznakami przedawkowania są: bardzo silne zwężenie źrenic („szpilkowate źrenice”), śpiączka, płytki oddech, sinica, chłodna skóra, wiotkość kończyn. Może dojść do zahamowania czynności oddechowej - niewydolność układu oddechowego może prowadzić do śmierci, niedociśnienia z niewydolnością serca, obniżenia temperatury ciała, drgawek (szczególnie u niemowląt i dzieci), rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych prowadzącego do niewydolności nerek. Może wystąpić zachłystowe zapalenie płuc.

Postępowanie w przypadku przedawkowania: przywrócenie drożności dróg oddechowych i wentylacji płuc, poprzez wdrożenie tlenoterapii. Równocześnie należy podać dożylnie nalokson w dawce 5 µg/kg mc. oraz w razie potrzeby inne leki działające objawowo. Wstrzyknięcia naloksonu można w miarę potrzeby powtarzać co 2-3 minuty. Brak poprawy po naloksonie wskazuje na inną przyczynę zatrucia i śpiączki.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: naturalne alkaloidy opium; morfina,  
kod ATC: N02AA01

Morfina jest alkaloidem opium. Jest silnym opioidowym lekiem przeciwbólowym, skutecznym w leczeniu bólów pochodzenia nocyceptywnego. Działa poprzez receptory opioidowe rozmieszczone w ośrodkowym układzie nerwowym. Szczególne powinowactwo wykazuje do receptorów  $\mu$ . Morfina działa przeciwbólowo poprzez ośrodkowy układ nerwowy. Wywołuje także sennność, zmiany nastroju, obniżenie temperatury ciała, zależne od dawki zahamowanie czynności oddechowej. Działanie przeciwbólowe powodowane jest również przez modyfikację uwalniania substancji neuroprzekaznikowych z włókien nerwowych aferentnych. Do migracji i zwiększonej koncentracji receptorów opioidowych dochodzi w tkankach zmienionych zapalnie, co wpływa na obwodowe działanie przeciwbólowe morfiny.

Morfina wywiera również działania obwodowe: rozszerza naczynia krwionośne, początkowo zwiększa, a następnie obniża napięcie mięśniówki gładkiej przewodu pokarmowego i dróg moczowych, przy zachowanym skurczu zwieraczy. Działanie to może powodować opóźnienie opróżniania żołądka i przedłużenie przebywania w nim treści pokarmowej, zahamowanie perystaltyki jelit, zaparcia, zwiększenie ciśnienia w drogach żółciowych, zaburzenia oddawania moczu. Morfina hamuje czynność wydzielniczą kory nadnerczy pod wpływem czynników stresowych. Morfina zmniejsza duszność w niewydolności lewej komory serca i obrzęku płuc. Morfina nie wpływa na odruchy ścięgnięte (np. rzepkowy oraz ze ścięgna Achillesa) oraz autonomiczne. Opioidowe leki przeciwbólowe mogą powodować uwalnianie histaminy, co u pacjentów z astmą może wywołać skurcz oskrzeli.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Wchłanianie jest zmienne po podaniu doustnym; szybkie po podaniu podskórnym lub domięśniowym.

### ***Stężenie we krwi***

Po podaniu doustnym dawki 10 mg morfiny w postaci siarczanu, maksymalne stężenie we krwi występuje w czasie 15 do 60 minut.

Po podaniu domięśniowym dawki 10 mg, maksymalne stężenie w surowicy obserwowano po 10 do 20 min.

Po podaniu dożylnym dawki 10 mg, maksymalne stężenie w surowicy wynoszące 60 ng/ml występuje w czasie 15 minut i zmniejsza się o połowę po 30 minutach; po 3 godzinach wynosi 10 ng/ml.

Po podaniu podskórnym stężenia po 15 minutach podobne są do stężeń uzyskiwanych po podaniu domięśniowym, lecz pozostają większe w czasie następnych 3 godzin.

Stężenia morfiny w surowicy zmierzone wkrótce po podaniu wykazują ścisły związek z wiekiem pacjenta i są większe u osób w podeszłym wieku.

### ***Okres półtrwania***

Okres półtrwania morfiny po podaniu domięśniowym lub dożylnym wynosi 1,5 do 4,5 godz.

### Dystrybucja

Morfina jest rozmieszczana w całym organizmie, głównie w nerkach, wątrobie, tkance płucnej i śledzionie. Mniejsze stężenia stwierdzane są w tkance mózgowej i mięśniowej. Morfina przenika przez barierę łożyska, a jej śladowe ilości wydzielane są w pocie i mleku.

W terapeutycznym zakresie stężeń morfina wiąże się w 35% z białkami - albuminami i immunoglobulinami.

### Metabolizm

Polega głównie na sprzęganiu z kwasem glukuronowym (z wytworzeniem 3- i 6-glukuronidów) oraz z siarczanami. Procesy *N*-demetylacji, *O*-metylacji i tworzenia *N*-tlenków glukuronidów zachodzą w błonie śluzowej jelit i w wątrobie, przy czym *N*-demetylacja zachodzi w większym stopniu po podaniu doustnym niż pozajelitowym.

### Eliminacja

Po podaniu doustnym, około 60% produktu ulega wydaleniu z moczem w ciągu 24 godzin; około 3% ulega wydaleniu jako wolna morfina w ciągu 48 godzin.



Po podaniu pozajelitowym, około 90% ulega wydaleniu w ciągu 24 godzin, przy czym około 10% w postaci wolnej morfiny, 65 do 70% w postaci sprzężonej, 1% jako normorfina i 3% jako glukuronid normorfiny.

Morfina jest wydalana z moczem - wraz ze wzrostem kwasowości moczu więcej morfiny ulega wydaleniu w postaci wolnej, zaś wraz ze wzrostem zasadowości moczu więcej morfiny ulega wydaleniu w postaci sprzężonej z glukuronidem. Około 10% dawki może być wydalone z żółcią.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach, dotyczących działania rakotwórczego i mutagennego morfiny.

U samców szczurów stwierdzono zmniejszenie płodności i uszkodzenia chromosomów w gametach.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek

Sodu pirosiarczyn (E 223)

Disodu edetynian

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Wykazano niezgodność fizykochemiczną (powstawanie osadów) między roztworami siarczanu morfiny i 5-fluorouracylu.

Morfina tworzy nierozpuszczalne połączenia z heparyną. Nie należy mieszać roztworów morfiny i heparyny w jednej strzykawce.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu ampułki

Zużyć natychmiast po otwarciu.

Okres ważności rozcieńczonego produktu Morphini sulfas WZF o mocach 10 mg/ml i 20 mg/ml po rozcieńczeniu (przygotowanie rozcieńczeń - patrz punkt 6.6)

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny w 25°C.

Roztwór należy przygotować bezpośrednio przed podaniem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik. Jeżeli zachodzi konieczność, sporządzony roztwór można przechowywać maksymalnie przez 24 godziny w temperaturze 25°C, pod warunkiem, że rozcieńczenie przygotowuje się w kontrolowanych i walidowanych aseptycznych warunkach. Niewykorzystany w ciągu 24 godzin roztwór należy wyrzucić.

Okres ważności mieszaniny produktu Morphini sulfas WZF 20 mg/ml z produktem Midanium 5 mg/ml - 24 godziny (przygotowanie mieszaniny – patrz punkt 6.6).

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny w 25°C.

Mieszaninę należy przygotować bezpośrednio przed podaniem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowaną mieszaninę należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyta natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik. Jeżeli zachodzi konieczność, sporządzoną mieszaninę można przechowywać maksymalnie przez 24 godziny w temperaturze 25°C, pod warunkiem, że mieszaninę przygotowuje się

w kontrolowanych i walidowanych aseptycznych warunkach. Niewykorzystaną w ciągu 24 godzin mieszaninę należy wyrzucić. Przygotowana mieszanina nie wymaga ochrony przed światłem.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła. Nie zamrażać.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu i po rozcieńczeniu produktu oraz po zmieszaniu Morphini sulfas WZF 20 mg/ml z midazolamem (produktem Midanium 5 mg/ml) - patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułki szklane w tekturowym pudełku.

10 ampulek po 1 ml

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Rozcieńczanie:

Produkt Morphini sulfas WZF, 10 mg/ml i Morphini sulfas WZF, 20 mg/ml może być podawany bez rozcieńczenia lub po rozcieńczeniu:

- w 0,9% roztworze NaCl do wstrzykiwań
- w wodzie do wstrzykiwań

w stosunku 1:10.

Stężenie siarczanu morfiny w roztworze otrzymanym po rozcieńczeniu wynosi odpowiednio:

1 mg/ml (Morphini sulfas WZF, 10 mg/ml);

2 mg/ml (Morphini sulfas WZF, 20 mg/ml).

Okres ważności rozcieńczonego produktu Morphini sulfas WZF, 10 mg/ml i Morphini sulfas WZF, 20 mg/ml – patrz punkt 6.3.

Mieszanie Morphini sulfas WZF 20 mg/ml z midazolamem (produktem Midanium 5 mg/ml) (patrz ostrzeżenie w punkcie 4.5):

Wykazano, że produkt Morphini sulfas WZF 20 mg/ml można mieszać z produktem Midanium 5 mg/ml w zakresie podanych niżej proporcji substancji czynnych:

10 mg morfiny siarczanu z midazolamem w dawce od 1,66 mg do 10 mg.

W celu uzyskania mieszaniny 10 mg morfiny siarczanu : 1,66 mg midazolamu należy zmieszać 2,1 ml produktu Morphini sulfas WZF 20 mg/ml z 1,4 ml produktu Midanium 5 mg/ml.

W celu uzyskania mieszaniny 10 mg morfiny siarczanu : 10 mg midazolamu należy zmieszać 1,0 ml produktu Morphini sulfas WZF 20 mg/ml z 4,0 ml produktu Midanium 5 mg/ml.

Okres ważności mieszaniny – patrz punkt 6.3.

#### **Instrukcja otwierania ampulki**

Przed otwarciem ampulki należy upewnić się, że cały roztwór znajduje się w dolnej części ampulki.

Można delikatnie potrząsnąć ampulką lub postukać w nią palcem, aby ułatwić spłynięcie roztworu.

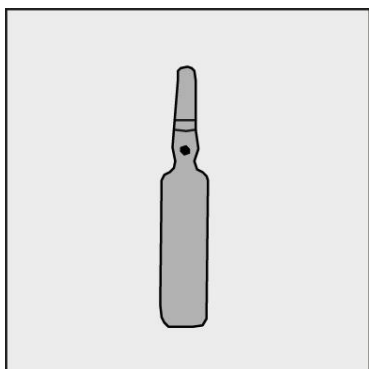
Na każdej ampulce umieszczono kolorową kropkę (patrz rysunek 1.) jako oznaczenie znajdującego się poniżej niej punktu nacięcia.

- Aby otworzyć ampulkę należy trzymać ją pionowo, w obu dłoniach, kolorową kropką do siebie patrz rysunek 2. Górną część ampulki należy uchwycić w taki sposób, aby kciuk znajdował się powyżej kolorowej kropki.

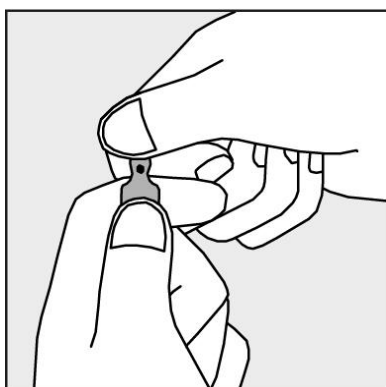
- Nacisnąć zgodnie ze strzałką umieszczoną na rysunku 3.

Ampułki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku, należy je otwierać bezpośrednio przed użyciem. Pozostałą zawartość niez użytogo produktu należy zniszczyć zgodnie z obowiązującymi przepisami.

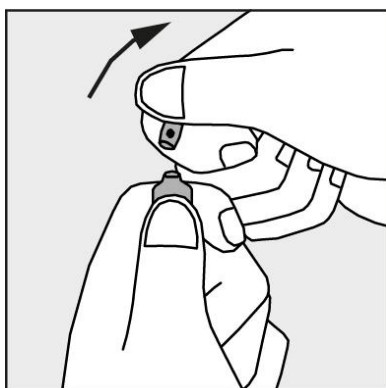
Rysunek 1.



Rysunek 2.



Rysunek 3.



**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

10 mg/ml – Pozwolenie nr 4049  
20 mg/ml – Pozwolenie nr 4050

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

10 mg/ml:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.03.1998 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.07.2012 r.

20 mg/ml:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.03.1998 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.07.2012 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MORPHINI SULFAS WZF, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

MORPHINI SULFAS WZF, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

MORPHINI SULFAS WZF, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

1 ml roztworu zawiera 10,0 mg morfiny siarczanu (*Morphini sulfas*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sodu pirosiarczyny (E 223) oraz sól. 1 ml roztworu zawiera 1,0 mg sodu pirosiarczyny oraz 0,148 mmol (3,40 mg) sodu.

MORPHINI SULFAS WZF, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

1 ml roztworu zawiera 20,0 mg morfiny siarczanu (*Morphini sulfas*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sodu pirosiarczyny (E 223) oraz sól. 1 ml roztworu zawiera 1,0 mg sodu pirosiarczyny oraz 0,130 mmol (2,99 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Bezbarwny lub jasnożółty przezroczysty płyn

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Morfina jest wskazana w bólu ostrym i przewlekłym o nasileniu od umiarkowanego do silnego, który nie ustępuje po zastosowaniu leków przeciwbólowych innych niż opioidowe. Morfina jest stosowana we wszystkich rodzajach bólu, w tym pooperacyjnych i przewlekłych, najczęściej pochodzenia nowotworowego, z wyjątkiem bólu spowodowanego skurczem mięśni gładkich, np. dróg żółciowych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta.

Dawkowanie zwykle stosowane:

##### **Dorośli:**

- w ostrym bólu zwykle
  - 10 mg do 15 mg (0,1 do 0,15 mg/kg mc.) podskórnie lub domięśniowo,
  - albo
  - 2 mg do 8 mg dożylnie (z szybkością 2 mg/min).

W razie potrzeby dawki można powtarzać co 4 godziny.

- w bólu przewlekłym 5 mg do 20 mg doustnie, podskórnie lub domięśniowo co 4 godziny.

Pacjentom w podeszłym wieku zazwyczaj podaje się połowę dawki przeznaczonej dla młodszych osób dorosłych.

**Dzieci:**

- zwykle stosuje się podskórnie lub domięśniowo 0,1 do 0,2 mg/kg mc., w razie potrzeby co 4 godziny; nie należy przekraczać 15 mg na dawkę;
  - nie zaleca się podawania morfiny doustnie;
  - u noworodków zalecana dawka to 0,1 mg/kg mc. podskórnie, w razie potrzeby co 4 do 6 godzin.
- W przypadku stosowania produktu u noworodków lub niemowląt zaleca się stałą obserwację.

Produkt należy stosować systematycznie. Jeśli zachodzi taka potrzeba, lekarz może dokonać zmian w dawkowaniu.

**Przerwanie leczenia**

Wystąpienie zespołu abstynencyjnego może zostać przyspieszone, jeśli nagle zaprzestanie się podawania leku opioidowego. Dlatego przed planowanym odstawieniem leku, jego dawkę należy zmniejszać stopniowo.

**Sposób podawania**

Produkt podaje się podskórnie, domięśniowo lub dożylnie.  
Dorosłym pacjentom lekarz może zalecić rozcieńczenie zawartości ampułki wodą i zażycie doustne.

Morphini sulfas WZF 10 mg/ml i Morphini sulfas WZF 20 mg/ml można rozcieńczać – sposób rozcieńczania podano w punkcie 6.6.

**4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Upośledzenie oddychania lub choroba obturacyjna górnych dróg oddechowych
- Kolka wątrobowa
- Ostre zatrucie alkoholem
- Stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy i okres 2 tygodni po ich odstawieniu
- Stany chorobowe przebiegające z drgawkami
- Urazy głowy
- Zespół ostrego brzucha
- Guz chromochłonny nadnerczy
- Podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe
- Śpiączka

**4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produktu nie należy podawać podpajęczynówkowo i nadtwardówkowo.

Opioidowe leki przeciwbólowe należy podawać ostrożnie lub w zmniejszonych dawkach pacjentom z niedoczynnością tarczycy, astmą, zmniejszoną rezerwą oddechową, przerostem gruczołu krokowego, niedociśnieniem, wstrząsem, chorobami zapalnymi lub upośledzeniem drożności jelit, miastenią, a także pacjentom nadużywającym leków.

Niewydolność nadnerczy:

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą spowodować nieodwracalną niewydolność nadnerczy i konieczność obserwowania pacjenta oraz zastosowania terapii zastępczej glikokortykosteroidami. Objawy niewydolności nadnerczy mogą obejmować np. nudności, wymioty, utratę apetytu, zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub niskie ciśnienie krwi.

Zmniejszone wydzielanie hormonów płciowych i zwiększone wydzielanie prolaktyny:  
Długotrwałe stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może wiązać się ze zmniejszeniem wydzielania hormonów płciowych i zwiększeniem wydzielania prolaktyny. Objawy obejmują zmniejszenie popędu seksualnego, impotencję lub brak miesiączki.

Morfina może powodować wzrost ciśnienia w drogach żółciowych, co wynika z wpływu na zwieracz Oddiego. Dlatego u pacjentów z kolką wątrobową lub innymi zaburzeniami dróg żółciowych morfina może nasilić dolegliwości bólowe. Morfina podawana pacjentom po zabiegu usunięcia pęcherzyka żółciowego, powodowała wystąpienie bólu.

Podczas podawania morfiny pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby zaleca się ostrożność, ponieważ metabolizm morfiny przebiega w wątrobie.

U osób z zaburzeniem czynności nerek, po podaniu morfiny, stwierdzano długotrwałe zahamowanie czynności oddechowej o ciężkim przebiegu.

U pacjentów w podeszłym wieku oraz osłabionych należy zmniejszyć dawki morfiny.

Potencjał nadużycia morfiny jest podobny jak w przypadku innych silnych leków opioidowych, dlatego morfinę należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali alkoholu lub leków.

Uzależnienie i zespół odstawienny (abstynencyjny):

Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może prowadzić do rozwoju fizycznego i (lub) psychicznego uzależnienia bądź tolerancji. Związane z tym ryzyko wzrasta w miarę stosowania leku oraz podczas stosowania w większych dawkach. Objawy można ograniczyć poprzez dostosowanie dawki lub postaci leku oraz stopniowe odstawianie morfiny. U chorych otrzymujących morfinę ze wskazań medycznych uzależnienie występuje rzadko. Informacje na temat poszczególnych objawów - patrz punkt 4.8.

W trakcie leczenia, zwłaszcza podczas stosowania w dużych dawkach, może wystąpić hiperalgezia, która nie reaguje na dalsze zwiększenie dawki morfiny. Może być konieczne zmniejszenie dawki morfiny lub zmiana leku opioidowego.

Ostry zespół klatki piersiowej (ang. *acute chest syndrome*, ACS) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową:

Ze względu na możliwe powiązanie między ostrym zespołem klatki piersiowej a podawaniem morfiny pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową otrzymującym morfinę w czasie kryzysu naczyniowo-okluzyjnego, należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy ostrego zespołu klatki piersiowej.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych:

Jednoczesne stosowanie leku Morphini sulfas WZF i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, może prowadzić do wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci. Z tego względu leczenie skojarzone z takimi lekami uspokajającymi należy stosować wyłącznie u pacjentów, u których nie są dostępne alternatywne metody leczenia. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu leku Morphini sulfas WZF w skojarzeniu z lekami uspokajającymi, należy podać najmniejszą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy związane z depresją oddechową i nadmierne uspokojenie. W tym kontekście zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

Ryfampicyna może zmniejszać stężenie morfiny w osoczu. Należy obserwować działanie przeciwbólowe morfiny oraz odpowiednio dostosować dawkowanie morfiny w trakcie i po zakończeniu leczenia ryfampicyną.

Produkt zawiera sodu pirosiarczyn (E 223) - rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

Morphini sulfas WZF 10 mg/ml zawiera 0,148 mmol/ml (3,40 mg/ml) sodu, czyli mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 1 ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Morphini sulfas WZF 20 mg/ml zawiera 0,130 mmol/ml (2,99 mg/ml) sodu, czyli mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 1 ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Produkt może być rozcieńczany w: 0,9% roztworze NaCl lub w wodzie do wstrzykiwań. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika, powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Leki uspokajające, np. benzodiazepiny lub leki pochodne:

Jednoczesne stosowanie leków opioidowych i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, zwiększa ryzyko wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci na skutek addytywnego działania depresyjnego na OUN. Należy ograniczyć dawkę leku i czas trwania leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

W przypadku stosowania midazolamu i opioidów zwiększa się ryzyko wystąpienia depresji oddechowej, dlatego takie przypadki wymagają obserwacji.

Działanie uspokajające morfiny (także innych opioidowych leków przeciwbólowych) nasilają substancje działające na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak alkohol, leki znieczulające, nasenne, uspokajające, przeciwłękowe, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz pochodne fenotiazyny. Morfina nasila działanie hipotensyjne leków uspokajających, leków przeciwpsychotycznych i innych leków obniżających ciśnienie tętnicze. Nasila również działanie alkoholu.

Leki cholinolityczne, takie jak atropina, mogą jedynie częściowo odwrócić skurcz dróg żółciowych, lecz wywierają wpływ na przewód pokarmowy i drogi moczowe, w wyniku czego mogą wystąpić ciężkie zaparcia i zatrzymanie moczu.

Opioidowe leki przeciwbólne zmniejszają stężenie cyprofloksacyny w osoczu. Nie zaleca się stosowania opioidowych leków przeciwbólowych w premedykacji, jeśli stosowana jest cyprofloksacyna.

Podczas stosowania z morfiną może wystąpić hamowanie działania na układ pokarmowy cyzaprydu, metoklopramidu i domperidonu.

Stwierdzano wysoką temperaturę ciała oraz działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy podczas stosowania morfiny i leków dopaminergicznych, także selegiliny.

Morfina opóźnia wchłanianie meksyletyny.

Cymetydyna (antagonista receptora H<sub>2</sub>) może hamować metabolizm opioidowych leków przeciwbólowych, szczególnie petydyny (zwiększa się stężenie w osoczu).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Stosowanie produktu u kobiet w ciąży wymaga zachowania szczególnej ostrożności. Morfina może być stosowana u kobiet w ciąży wyłącznie w przypadku zdecydowanej konieczności.



Nie zaleca się stosowania morfiny w czasie porodu, niezależnie od drogi podania.

Należy obserwować, czy u noworodków, których matki przyjmowały w trakcie ciąży opioidowe leki przeciwbólowe, nie występują objawy noworodkowego zespołu odstawiennego (abstynencyjnego). Leczenie może obejmować zastosowanie leków opioidowych oraz leczenie objawowe.

U noworodków urodzonych przez matki przyjmujące długotrwale morfinę mogą wystąpić objawy zespołu odstawiennego, w tym nadpobudliwość, zaburzenia czynności żołądka i jelit, ciężkie zaburzenia oddychania, ziewanie, kichanie, osutka plamista, podwyższona temperatura ciała.

#### Karmienie piersią

Morfina przenika do mleka kobiecego. Nie ustalono, jaki ma to wpływ na niemowlę karmione piersią. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u kobiet karmiących piersią.

#### Płodność

W badaniach na zwierzętach wykazano, że morfina może powodować zmniejszenie płodności (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Morfina zmniejsza sprawność psychofizyczną. Podczas stosowania produktu nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane podano według klasyfikacji układ/narząd i częstości: rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktyczne po dożylnym podaniu morfiny

Częstość nieznana: reakcje anafilaktoidalne

#### Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: niepokój, nastrój dysforyczny, omamy, uzależnienie

Morfina stosowana długotrwale może prowadzić do uzależnienia psychicznego i fizycznego, a przy nagłym przerwaniu długotrwałego leczenia, do wystąpienia zespołu abstynencyjnego.

#### Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: senność, stan splątania, podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, zawroty głowy, allodynia, hiperalgezia (patrz punkt 4.4), nadmierna potliwość

#### Zaburzenia oka

Częstość nieznana: zwężenie źrenic

#### Zaburzenia serca

Częstość nieznana: bradykardia, kołatanie serca

#### Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: suchość w ustach, zaparcia, nudności, wymioty

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: skurcz dróg żółciowych

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: pokrzywka, świąd

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: sztywność mięśniowa

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: trudności w oddawaniu moczu, skurcz moczowodów, działanie antydiuretyczne

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: zaczerwienienie twarzy, potliwość, kontaktowe zapalenie skóry, ból i podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, zespół odstawienny (abstynencyjny)

Uzależnienie od leku i zespół odstawienny (abstynencyjny)

Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może prowadzić do rozwoju fizycznego i (lub) psychicznego uzależnienia bądź tolerancji. Wystąpienie zespołu abstynencyjnego może zostać przyspieszone, jeśli nagle zaprzestanie się podawania leku opioidowego lub antagonistów receptorów opioidowych, a czasami może do niego dojść między kolejnymi dawkami. Informacje dotyczące postępowania - patrz punkt 4.4.

Fizjologiczne objawy odstawienia obejmują: bóle ciała, drgawki, zespół niespokojnych nóg, biegunka, kolka brzuszna, nudności, objawy grypopodobne, tachykardia i rozszerzenie źrenic. Do objawów psychicznych należą: nastrój dysforyczny, niepokój i drażliwość. U osób uzależnionych od leków często występuje „głód lekowy”.

Tolerancja na produkt rozwija się przy dłuższym stosowaniu.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

Oznakami przedawkowania są: bardzo silne zwężenie źrenic („szpilkowate źrenice”), śpiączka, płytki oddech, sinica, chłodna skóra, wiotkość kończyn. Może dojść do zahamowania czynności oddechowej - niewydolność układu oddechowego może prowadzić do śmierci, niedociśnienia z niewydolnością serca, obniżenia temperatury ciała, drgawek (szczególnie u niemowląt i dzieci), rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych prowadzącego do niewydolności nerek. Może wystąpić zachłystowe zapalenie płuc.

Postępowanie w przypadku przedawkowania: przywrócenie drożności dróg oddechowych i wentylacji płuc, poprzez wdrożenie tlenoterapii. Równocześnie należy podać dożylnie nalokson w dawce 5 µg/kg mc. oraz w razie potrzeby inne leki działające objawowo. Wstrzyknięcia naloksonu można w miarę potrzeby powtarzać co 2-3 minuty. Brak poprawy po naloksonie wskazuje na inną przyczynę zatrucia i śpiączki.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: naturalne alkaloidy opium; morfina,  
kod ATC: N02AA01

Morfina jest alkaloidem opium. Jest silnym opioidowym lekiem przeciwbólowym, skutecznym w leczeniu bólów pochodzenia nocyceptywnego. Działa poprzez receptory opioidowe rozmieszczone w ośrodkowym układzie nerwowym. Szczególne powinowactwo wykazuje do receptorów  $\mu$ . Morfina działa przeciwbólowo poprzez ośrodkowy układ nerwowy. Wywołuje także senność, zmiany nastroju, obniżenie temperatury ciała, zależne od dawki zahamowanie czynności oddechowej. Działanie przeciwbólowe powodowane jest również przez modyfikację uwalniania substancji neuroprzekaźnikowych z włókien nerwowych aferentnych. Do migracji i zwiększonej koncentracji receptorów opioidowych dochodzi w tkankach zmienionych zapalnie, co wpływa na obwodowe działanie przeciwbólowe morfiny.

Morfina wywiera również działania obwodowe: rozszerza naczynia krwionośne, początkowo zwiększa, a następnie obniża napięcie mięśniówki gładkiej przewodu pokarmowego i dróg moczowych, przy zachowanym skurczu zwieraczy. Działanie to może powodować opóźnienie opróżniania żołądka i przedłużenie przebywania w nim treści pokarmowej, zahamowanie perystaltyki jelit, zaparcia, zwiększenie ciśnienia w drogach żółciowych, zaburzenia oddawania moczu. Morfina hamuje czynność wydzielniczą kory nadnerczy pod wpływem czynników stresowych. Morfina zmniejsza duszność w niewydolności lewej komory serca i obrzęku płuc. Morfina nie wpływa na odruchy ścięgna (np. rzepkowy oraz ze ścięgna Achillesa) oraz autonomiczne. Opioidowe leki przeciwbólowe mogą powodować uwalnianie histaminy, co u pacjentów z astmą może wywołać skurcz oskrzeli.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Wchłanianie jest zmienne po podaniu doustnym; szybkie po podaniu podskórnym lub domięśniowym.

### ***Stężenie we krwi***

Po podaniu doustnym dawki 10 mg morfiny w postaci siarczanu, maksymalne stężenie we krwi występuje w czasie 15 do 60 minut.

Po podaniu domięśniowym dawki 10 mg, maksymalne stężenie w surowicy obserwowano po 10 do 20 min.

Po podaniu dożylnym dawki 10 mg, maksymalne stężenie w surowicy wynoszące 60 ng/ml występuje w czasie 15 minut i zmniejsza się o połowę po 30 minutach; po 3 godzinach wynosi 10 ng/ml.

Po podaniu podskórnym stężenia po 15 minutach podobne są do stężeń uzyskiwanych po podaniu domięśniowym, lecz pozostają większe w czasie następnych 3 godzin.

Stężenia morfiny w surowicy zmierzone wkrótce po podaniu wykazują ścisły związek z wiekiem pacjenta i są większe u osób w podeszłym wieku.

### ***Okres półtrwania***

Okres półtrwania morfiny po podaniu domięśniowym lub dożylnym wynosi 1,5 do 4,5 godz.

### Dystrybucja

Morfina jest rozmieszczana w całym organizmie, głównie w nerkach, wątrobie, tkance płucnej i śledzionie. Mniejsze stężenia stwierdzane są w tkance mózgowej i mięśniowej. Morfina przenika przez barierę łożyska, a jej śladowe ilości wydzielane są w pocie i mleku.

W terapeutycznym zakresie stężeń morfina wiąże się w 35% z białkami - albuminami i immunoglobulinami.

### Metabolizm

Polega głównie na sprzęganiu z kwasem glukuronowym (z wytworzeniem 3- i 6-glukuronidów) oraz z siarczanami. Procesy *N*-demetylacji, *O*-metylacji i tworzenia *N*-tlenków glukuronidów zachodzą w błonie śluzowej jelit i w wątrobie, przy czym *N*-demetylacja zachodzi w większym stopniu po podaniu doustnym niż pozajelitowym.

### Eliminacja

Po podaniu doustnym, około 60% produktu ulega wydaleniu z moczem w ciągu 24 godzin; około 3% ulega wydaleniu jako wolna morfina w ciągu 48 godzin.

Po podaniu pozajelitowym, około 90% ulega wydaleniu w ciągu 24 godzin, przy czym około 10% w postaci wolnej morfiny, 65 do 70% w postaci sprzężonej, 1% jako normorfina i 3% jako glukuronid normorfiny.

Morfina jest wydalana z moczem - wraz ze wzrostem kwasowości moczu więcej morfiny ulega wydaleniu w postaci wolnej, zaś wraz ze wzrostem zasadowości moczu więcej morfiny ulega wydaleniu w postaci sprzężonej z glukuronidem. Około 10% dawki może być wydalone z żółcią.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach, dotyczących działania rakotwórczego i mutagennego morfiny.

U samców szczurów stwierdzono zmniejszenie płodności i uszkodzenia chromosomów w gametach.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek

Sodu pirosiarczyn (E 223)

Disodu edetynian

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Wykazano niezgodność fizykochemiczną (powstawanie osadów) między roztworami siarczanu morfiny i 5-fluorouracylu.

Morfina tworzy nierozpuszczalne połączenia z heparyną. Nie należy mieszać roztworów morfiny i heparyny w jednej strzykawce.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu ampułki

Zużyć natychmiast po otwarciu.

Okres ważności rozcieńczonego produktu Morphini sulfas WZF o mocach 10 mg/ml i 20 mg/ml po rozcieńczeniu (przygotowanie rozcieńczeń - patrz punkt 6.6)

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny w 25°C.

Roztwór należy przygotować bezpośrednio przed podaniem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik. Jeżeli zachodzi konieczność, sporządzony roztwór można przechowywać maksymalnie przez 24 godziny w temperaturze 25°C, pod warunkiem, że rozcieńczenie przygotowuje się w kontrolowanych i walidowanych aseptycznych warunkach. Niewykorzystany w ciągu 24 godzin roztwór należy wyrzucić.

Okres ważności mieszaniny produktu Morphini sulfas WZF 20 mg/ml z produktem Midanium 5 mg/ml - 24 godziny (przygotowanie mieszaniny – patrz punkt 6.6).

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny w 25°C.

Mieszaninę należy przygotować bezpośrednio przed podaniem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowaną mieszaninę należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyta natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik. Jeżeli zachodzi konieczność, sporządzoną mieszaninę można przechowywać maksymalnie przez 24 godziny w temperaturze 25°C, pod warunkiem, że mieszaninę przygotowuje się

w kontrolowanych i walidowanych aseptycznych warunkach. Niewykorzystaną w ciągu 24 godzin mieszaninę należy wyrzucić. Przygotowana mieszanina nie wymaga ochrony przed światłem.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła. Nie zamrażać.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu i po rozcieńczeniu produktu oraz po zmieszaniu Morphini sulfas WZF 20 mg/ml z midazolamem (produktem Midanium 5 mg/ml) - patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułki szklane w tekturowym pudełku.

10 ampulek po 1 ml

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Rozcieńczanie:

Produkt Morphini sulfas WZF, 10 mg/ml i Morphini sulfas WZF, 20 mg/ml może być podawany bez rozcieńczenia lub po rozcieńczeniu:

- w 0,9% roztworze NaCl do wstrzykiwań
- w wodzie do wstrzykiwań

w stosunku 1:10.

Stężenie siarczanu morfiny w roztworze otrzymanym po rozcieńczeniu wynosi odpowiednio:

1 mg/ml (Morphini sulfas WZF, 10 mg/ml);

2 mg/ml (Morphini sulfas WZF, 20 mg/ml).

Okres ważności rozcieńczonego produktu Morphini sulfas WZF, 10 mg/ml i Morphini sulfas WZF, 20 mg/ml – patrz punkt 6.3.

Mieszanie Morphini sulfas WZF 20 mg/ml z midazolamem (produktem Midanium 5 mg/ml) (patrz ostrzeżenie w punkcie 4.5):

Wykazano, że produkt Morphini sulfas WZF 20 mg/ml można mieszać z produktem Midanium 5 mg/ml w zakresie podanych niżej proporcji substancji czynnych:

10 mg morfiny siarczanu z midazolamem w dawce od 1,66 mg do 10 mg.

W celu uzyskania mieszaniny 10 mg morfiny siarczanu : 1,66 mg midazolamu należy zmieszać 2,1 ml produktu Morphini sulfas WZF 20 mg/ml z 1,4 ml produktu Midanium 5 mg/ml.

W celu uzyskania mieszaniny 10 mg morfiny siarczanu : 10 mg midazolamu należy zmieszać 1,0 ml produktu Morphini sulfas WZF 20 mg/ml z 4,0 ml produktu Midanium 5 mg/ml.

Okres ważności mieszaniny – patrz punkt 6.3.

#### **Instrukcja otwierania ampulki**

Przed otwarciem ampulki należy upewnić się, że cały roztwór znajduje się w dolnej części ampulki.

Można delikatnie potrząsnąć ampulką lub postukać w nią palcem, aby ułatwić spłynięcie roztworu.

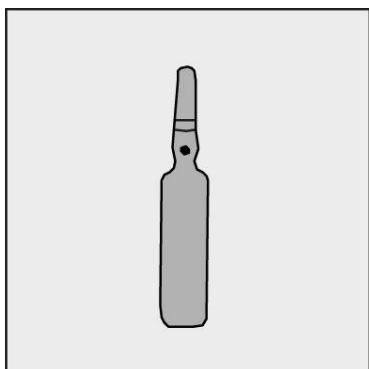
Na każdej ampulce umieszczono kolorową kropkę (patrz rysunek 1.) jako oznaczenie znajdującego się poniżej niej punktu nacięcia.

- Aby otworzyć ampulkę należy trzymać ją pionowo, w obu dłoniach, kolorową kropką do siebie patrz rysunek 2. Górną część ampulki należy uchwycić w taki sposób, aby kciuk znajdował się powyżej kolorowej kropki.

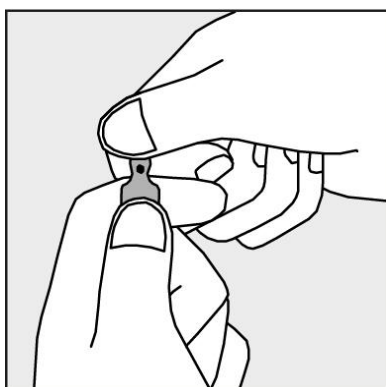
- Nacisnąć zgodnie ze strzałką umieszczoną na rysunku 3.

Ampułki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku, należy je otwierać bezpośrednio przed użyciem. Pozostałą zawartość niez użytogo produktu należy zniszczyć zgodnie z obowiązującymi przepisami.

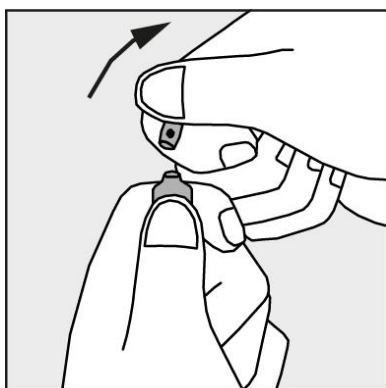
Rysunek 1.



Rysunek 2.



Rysunek 3.



**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

10 mg/ml – Pozwolenie nr 4049  
20 mg/ml – Pozwolenie nr 4050

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

10 mg/ml:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.03.1998 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.07.2012 r.

20 mg/ml:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.03.1998 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.07.2012 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Morphine Kalceks, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Morfiny chlorowodorek 10 mg/ml co odpowiada 7,6 mg/ml morfiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Klarowny, bezbarwny lub żółtawy płyn o pH 3-5.

Osmolarność 0,035-0,055 Osmol/l.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Silne stany bólowe, które mogą być odpowiednio łagodzone wyłącznie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Dawkowanie i sposób podawania uzależnione jest od charakteru i nasilenia bólu a także od ogólnego stanu pacjenta. Indywidualne kryteria dawkowania zależą od wieku pacjenta, masy ciała, nasilenia bólu i historii choroby i stosowanych wcześniej leków przeciwbólowych

Dorośli: 1-1,5 ml roztworu do wstrzykiwań (10-15 mg chlorowodoru morfiny) podskórnie lub domięśniowo 1-3 razy na dobę. W nagłych przypadkach, morfinę można podawać powoli dożylnie.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Należy zachować ostrożność oraz zmniejszyć początkową dawkę morfiny.

##### *Pacjenci z niewydolnością wątroby i nerek*

Należy zachować ostrożność oraz zmniejszyć początkową dawkę morfiny

Zmniejszenie dawki produktu leczniczego może być konieczne u pacjentów z astmą oskrzelową, niedrożnością górnych dróg oddechowych, pacjentów z urazami czaszki, pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej, pacjentów z niedociśnieniem związanym z hipowolemią, pacjentów z niedoczynnością tarczycy, pacjentów z chorobami zapalnymi jelit, zapaleniem trzustki oraz skurczami dróg żółciowych lub moczowodów.

##### *Monitorowanie leczenia*

Nudnościom, wymiotom i zaparciom można czasami przeciwdziałać poprzez podskórne podanie 0,25-0,5 mg atropiny. Depresja oddechowa może być odwrócona poprzez podanie naloksonu.



### *Przerwanie leczenia*

Wystąpienie zespołu abstynencyjnego może zostać przyspieszone, jeśli nagle zaprzestanie się podawania leku opioidowego. Dlatego przed planowanym odstawieniem leku, jego dawkę należy zmniejszać stopniowo.

### Sposób podawania

Podawać dożylnie, domięśniowo lub podskórnie.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- zastój śluzu w drogach oddechowych;
- depresja oddechowa;
- ostra choroba wątroby;
- stany lękowe występujące podczas równoczesnego picia alkoholu lub przyjmowania leków nasennych.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy zachować ostrożność u pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego i pacjentów chorych na miastenię.

Morfina nie powinna być stosowana w łagodzeniu bólu idiopatycznego lub bólu o cechach psychopatologicznych (w odniesieniu do bólu niemożliwego do złagodzenia).

Morfiny nie należy podawać w monoterapii podczas napadów kolki żółciowej lub nerkowej, ponieważ może zwiększać siłę skurczu. W takich przypadkach morfinę należy podawać w skojarzeniu z lekami rozkurczowymi. Działanie morfiny może być zwiększone po przebytych zapaleniu mózgu.

Leczenie inhibitorami monoaminooksydazy (MAO), patrz punkt 4.5.

W trakcie leczenia, zwłaszcza podczas stosowania w dużych dawkach, może wystąpić hiperalgezia, która nie reaguje na dalsze zwiększenie dawki morfiny. Może być konieczne zmniejszenie dawki morfiny lub zmiana leku opioidowego.

Potencjał nadużycia morfiny jest podobny jak w przypadku innych silnych leków opioidowych, dlatego morfinę należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali alkoholu lub leków.

Ryfampicyna może zmniejszać stężenie morfiny w osoczu. Należy obserwować działanie przeciwbólowe morfiny oraz odpowiednio dostosować dawkowanie morfiny w trakcie i po zakończeniu leczenia ryfampiciną.

### *Uzależnienie i zespół odstawienny (abstynencyjny)*

Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może prowadzić do rozwoju fizycznego i (lub) psychicznego uzależnienia bądź tolerancji. Związane z tym ryzyko wzrasta w miarę stosowania leku oraz podczas stosowania w większych dawkach. Objawy można ograniczyć poprzez dostosowanie dawki lub postaci leku oraz stopniowe odstawianie morfiny. Informacje na temat poszczególnych objawów – patrz punkt 4.8.

### *Ostry zespół klatki piersiowej (ACS, ang. acute chest syndrome) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową*

Ze względu na możliwe powiązanie między ostrym zespołem klatki piersiowej a podawaniem morfiny pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową otrzymującym morfinę w czasie kryzysu naczyniowo-okluzyjnego, należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy ostrego zespołu klatki piersiowej.

### *Niewydolność nadnerczy*

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą spowodować nieodwracalną niewydolność nadnerczy i konieczność obserwowania pacjenta oraz zastosowania terapii zastępczej glikokortykosteroidami. Objawy niewydolności nadnerczy mogą obejmować np. nudności, wymioty, utratę apetytu, zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub niskie ciśnienie krwi.

#### *Zmniejszone wydzielanie hormonów płciowych i zwiększone wydzielanie prolaktyny*

Długotrwałe stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może wiązać się ze zmniejszeniem wydzielania hormonów płciowych i zwiększeniem wydzielania prolaktyny. Objawy obejmują zmniejszenie popędu seksualnego, impotencję lub brak miesiączki.

#### *Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych:*

Jednoczesne stosowanie leku Morphine Kalceks i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, może prowadzić do wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci. Z tego względu leczenie skojarzone z takimi lekami uspokajającymi należy stosować wyłącznie u pacjentów, u których nie są dostępne alternatywne metody leczenia. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu leku Morphine Kalceks w skojarzeniu z lekami uspokajającymi, należy podać najmniejszą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy związane z depresją oddechową i nadmierne uspokojenie. W tym kontekście zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Skojarzenia, których należy unikać

##### *Barbiturany*

Barbiturany zwiększają depresję oddechową wywołaną opiatami i opioidami. Powinno się zatem unikać takiego skojarzenia.

##### *Niewielkie ilości alkoholu*

Niewielkie ilości alkoholu mogą znacząco zwiększyć słabą depresję oddechową wywołaną morfiną. Powinno się zatem unikać takiego skojarzenia.

##### *Inhibitory MAO*

Inhibitory MAO mogą nasilać działanie morfiny (depresję oddechową i niedociśnienie tętnicze). Podczas jednoczesnego leczenia inhibitorami MAO i petydyną zgłaszano zespół serotoninowy. Nie można wykluczyć pojawienia się tej samej reakcji podczas jednoczesnego leczenia morfiną i inhibitorami MAO.

#### Skojarzenia, które mogą wymagać dostosowania dawki

##### *Gabapentyna*

Dokonując wyboru sposobu leczenia należy zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Jeżeli te dwa produkty są stosowane jednocześnie, należy rozważyć zmniejszenie dawki gabapentyny. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów hamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego, takich jak senność, a dawkę gabapentyny lub morfiny należy odpowiednio zmniejszyć.

##### *Ryfampicyna*

Ryfampicyna zmniejsza stężenie morfiny w osoczu po podaniu doustnym na tyle mocno, że dla uzyskania działania przeciwbólowego wymagane są większe dawki niż normalnie stosowane.

##### *Amitryptylina, klomipramina i nortryptylina*

Amitriptylina, klomipramina, nortryptylina zwiększają działanie przeciwbólowe morfiny, prawdopodobnie jest to spowodowane zwiększoną biodostępnością. Konieczne może okazać się dostosowanie dawki.

#### *Skojarzenie morfiny i częściowych agonistów*

Skojarzenie morfiny i częściowych agonistów (buprenorfina, nalbuina, pentazocyna) zmniejsza działanie przeciwbólowe poprzez konkurencyjne hamowanie receptorów, co zwiększa ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych.

#### Skojarzenia o niejasnym znaczeniu klinicznym

##### *Bakoflen*

Połączenie morfiny i Lioresalu w podaniu dooponowym powodowało zmniejszenie ciśnienia krwi u jednego pacjenta. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia bezdechu lub innych objawów ze strony OUN po podaniu tego skojarzenia.

##### *Hydroksyzyna*

Jednoczesne stosowanie hydroksyzyny i morfiny może, poprzez addytywny wpływ, powodować nasiloną depresję OUN oraz senność. Z tego względu należy rozważyć przejście na niesedatywne leki przeciwhistaminowe.

##### *Metylofenidat*

Metylofenidat może nasilać działanie przeciwbólowe morfiny. Podczas jednoczesnego podawania należy rozważyć zmniejszenie dawki morfiny.

##### *Nimodypina*

Nimodypina może nasilać działanie przeciwbólowe morfiny. Podczas jednoczesnego podawania należy rozważyć zmniejszenie dawki morfiny.

##### *Rytonawir*

Stężenia morfiny może ulec zmniejszeniu z powodu indukcji glukuronidacji po jednoczesnym podaniu rytonawiru stosowanego jako przeciwwretrowirusowy produkt leczniczy, lub poprzez farmakokinetyczny efekt wzmocnienia innych inhibitorów proteazy.

#### *Leki uspokajające, np. benzodiazepiny lub leki pochodne:*

Jednoczesne stosowanie leków opioidowych i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, zwiększa ryzyko wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci na skutek addytywnego działania depresyjnego na OUN. Należy ograniczyć dawkę leku i czas trwania leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym

Ze względu na właściwości mutagenne morfiny, produktu Morphine Kalceks nie należy stosować u mężczyzn i kobiet w wieku reprodukcyjnym/w wieku rozrodczym, chyba, że zapewniona jest skuteczna antykoncepcja (patrz punkt 5.3).

#### Ciąża

Dane dotyczące stosowania morfiny u kobiet w ciąży są ograniczone. Morfina przechodzi przez barierę łożyskową. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Z tego względu morfina może być stosowana w czasie ciąży wyłącznie, jeśli korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

U noworodków urodzonych przez matki przyjmujące długotrwale morfinę mogą wystąpić objawy zespołu odstawiennego. Morfina może wydłużyć lub skrócić czas trwania porodu. Podawanie morfiny w trakcie porodu może spowodować depresję oddechową u noworodka. Należy obserwować, czy

u noworodków, których matki przyjmowały w trakcie ciąży opioidowe leki przeciwbólowe, nie występują objawy noworodkowego zespołu odstawiennego (abstynencyjnego). Leczenie może obejmować zastosowanie leków opioidowych oraz leczenie objawowe. W okresie 2 do 3 godzin przed spodziewanym porodem produkt Morphine Kalceks należy podawać wyłącznie w ściśle określonych wskazaniach medycznych oraz po dokonaniu analizy stosunku korzyści dla matki i ryzyka dla płodu.

#### Karmienie piersią

Morfina przenika do mleka kobiecego, gdzie osiąga wyższe stężenie niż w osoczu matki. U niemowląt karmionych piersią mogą zostać osiągnięte klinicznie istotne stężenia morfiny, z tego względu nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety przyjmujące morfinę (patrz punkt 5.2).

#### Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu morfiny na płodność mężczyzn i kobiet. W badaniach na zwierzętach wykazano, że morfina może powodować zmniejszenie płodności (patrz punkt 5.3. Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Morphine Kalceks wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

U około 20% pacjentów występują nudności i wymioty. Większość działań niepożądanych jest zależna od dawki.

Działania niepożądane zostały przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość reakcji niepożądanych została określona w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### *Zaburzenia układu odpornościowego*

*Częstość nieznana:* reakcje anafilaktoidalne

#### *Zaburzenia endokrynologiczne:*

*Często:* zwiększone wydzielanie hormonu antydiuretycznego (ADH).

#### *Zaburzenia psychiczne:*

*Niezbyt często:* dysforia.

*Nie znana:* euforia, senność, zaburzenia koncentracji i pamięci, uzależnienie.

#### *Zaburzenia układu nerwowego:*

*Często:* sedacja, zawroty głowy.

*Niezbyt często:* depresja oddechowa, dezorientacja.

*Nie znana:* allodynia, hiperalgezia (patrz punkt 4.4), nadmierna potliwość, drgawki, mioklonie.

#### *Zaburzenia oka:*

*Częste:* zwężenie źrenic.

#### *Zaburzenia serca:*

*Rzadko:* kołatanie serca, tachykardia, omdlenia.

#### *Zaburzenia naczyń:*

*Rzadko:* niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, obrzęk obwodowy.

*Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:*  
*Niezbyt często:* skurcz oskrzeli.

*Zaburzenia żołądka i jelit:*  
*Często:* zaparcia, nudności, wymioty.  
*Nie znana:* suchość w jamie ustnej.

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:*  
*Niezbyt często:* skurcz dróg żółciowych.

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*  
*Niezbyt często:* świąd.  
*Nie znana:* pokrzywka.

*Zaburzenia nerek i dróg moczowych:*  
*Często:* zatrzymanie moczu.  
*Niezbyt często:* skurcz dróg moczowych.

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*  
*Niezbyt często:* uczucie pustki w głowie.  
*Nie znana:* zespół odstawienny (abstynencyjny)

Sedacja zwykle maleje po kilku dniach stosowania produktu leczniczego. Nudności i wymioty zwykle zmniejszają się podczas długotrwałego leczenia. U osób predysponowanych mogą wystąpić skurcze dróg żółciowych i moczowych. Depresja oddechowa jest zwykle zależna od dawki i rzadko bywa problemem klinicznym.

Uzależnienie i tolerancja zwykle nie stanowią problemu w leczeniu silnego bólu nowotworowego.

Uzależnienie od leku i zespół odstawienny (abstynencyjny)

Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może prowadzić do rozwoju fizycznego i (lub) psychicznego uzależnienia bądź tolerancji. Wystąpienie zespołu abstynencyjnego może zostać przyspieszone, jeśli nagle zaprzestanie się podawania leku opioidowego lub antagonistów receptorów opioidowych, a czasami może do niego dojść między kolejnymi dawkami. Informacje dotyczące postępowania - patrz punkt 4.4.

Fizjologiczne objawy odstawienia obejmują: bóle ciała, drgawki, zespół niespokojnych nóg, biegunka, kolka brzuszna, nudności, objawy grypopodobne, tachykardia i rozszerzenie źrenic. Do objawów psychicznych należą: nastrój dysforyczny, niepokój i drażliwość. U osób uzależnionych od leków często występuje „głód lekowy”.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy przedawkowania

Objawami przedawkowania są szpilkowate źrenice, depresja oddechowa i niskie ciśnienie tętnicze, zachłystowe zapalenie płuc.

W ciężkich przypadkach mogą wystąpić zaburzenia krążenia i śpiączka. Niewydolność układu oddechowego może prowadzić do śmierci.

#### Leczenie przedawkowania

W uzasadnionych przypadkach, po podaniu doustnym, stosuje się płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego bądź podanie środka przeczyszczającego. Depresję oddechową spowodowaną zatruciem morfiny można odwrócić stosując nalokson, rozpoczynając od dawki 0,4 mg dla dorosłych (0,01 mg/kg dla dzieci) podawanej powoli, dożylnie, stopniowo zwiększając dawkę, jeśli jest to konieczne.

Czasami alternatywą może być podanie naloksonu w ciągłym wlewie dożylnym. Jeśli wskazane, należy zastosować leczenie przy użyciu respiratora (w obrzęku płuc z dodatnim ciśnieniem końcowo-wydechowym). W przypadku poważnych zatruc, nalokson nie może zastąpić leczenia przy użyciu respiratora. Stosuje się również podanie płynu dożylnego (roztworu elektrolitów, glukozy), kontrolę gazometrii, korekcję kwasicy, leczenie objawowe.

#### Toksyczność

Potencjalna dawka śmiertelna dla dorosłych (bez rozwoju tolerancji) zwykle mieści się w zakresie 40-60 mg, podawana doustnie, (30 mg, podawana pozajelitowo). Skopolamina, leki nasenne i alkohol nasilają działanie toksyczne.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Naturalne alkaloidy opium, kod ATC: N02AA01.

Morfina jest silnym opioidowym lekiem przeciwbólowym. Działanie przeciwbólowe wynika częściowo z powodu zmienionego odczuwania bólu, a częściowo z podwyższenia progu odczuwania bólu. Morfina prawdopodobnie wywiera działanie przeciwbólowe na różnym poziomie w obrębie OUN. U pacjentów w podeszłym wieku zauważyć można zwiększenie przeciwbólowego działania morfiny. Oddziałując na centralny układ nerwowy morfina powoduje depresję oddechową, objawy psychiczne, nudności, wymioty, zwężenie źrenic i wydzielanie hormonu antydiuretycznego. Morfina powoduje depresję oddechową poprzez hamowanie stymulującego wpływu dwutlenku węgla na ośrodki oddechowe w rdzeniu przedłużonym. Efekt ten może prowadzić do niewydolności oddechowej u pacjentów z zaburzoną wentylacją płuc spowodowaną chorobami płuc lub innymi lekami. Osoby w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwe na działania niepożądane. Zatrucie morfiną wymaga wspomagania oddychania przy pomocy respiratora i podania antidotum.

Morfina jest metabolizowana poprzez sprzęganie do dwóch głównych metabolitów: morfino-6-glukuronianu (M6G) i morfino-3-glukuronianu (M3G). Mogą tworzyć się również małe ilości morfino-3,6-diglukuronianu. M3G wykazuje małe powinowactwo do receptorów opioidowych, co oznacza brak udokumentowanego działania przeciwbólowego. Może jednak przyczyniać się do wywołania działania pobudzającego. M6G stosowany ogólnoustrojowo jest dwukrotnie silniejszy od morfiny, a jego działania farmakologiczne nie mogą być odróżnione od działań farmakologicznych morfiny. Podczas długotrwałego podawania wpływa znacząco na działanie przeciwbólowe morfiny.

W wyniku stymulacji receptorów dopaminy w tzw. „strefie wyzwalającej” w rdzeniu przedłużonym u pacjenta mogą wystąpić nudności i wymioty. Morfina powoduje zwiększone uwalnianie hormonu antydiuretycznego, co przyczynia się do zmniejszenia ilości moczu. Morfina zwiększa również napięcie mięśni gładkich w przewodzie pokarmowym, co powoduje zaparcia spowodowane spowolnieniem pasażu jelitowego. W związku ze wzrostem ciśnienia w drogach żółciowych i drogach moczowych pod wpływem morfiny jej podawanie jest mniej odpowiednie w przypadku skurczów dróg żółciowych lub dróg moczowych.

Morfina posiada właściwości uzależniające i może rozwinać się tolerancja na jej działanie. Jednakże, na ogół nie powoduje to żadnych problemów w leczeniu ciężkiego bólu nowotworowego.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka morfiny nie wykazuje zależności od dawki.

### Wchłanianie

Maksymalne stężenie we krwi jest osiągane w ciągu 10-20 minut.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji morfiny wynosi około 3 l/kg, a wiązanie z białkami osocza wynosi około 35%. Morfina jest rozmieszczana w całym organizmie, głównie w nerkach, wątrobie, płucach i śledzionie. Mniejsze stężenia stwierdzone są w tkance mózgowej i mięśniowej. Morfina przechodzi przez barierę łożyska i przenika do mleka kobiecego (patrz punkt 4.6).

### Metabolizm

Morfina jest metabolizowana w wątrobie do dwóch głównych metabolitów: morfino-3-glukuronianu (nie wykazuje działania przeciwbólowego ale może wpływać na wystąpienie działania pobudzającego) i morfino-6-glukuronianu (M6G) (wykazuje działanie silniejsze niż sama morfina). Mogą tworzyć się również małe ilości morfino-3,6-diglukuronianu. Morfina i jej metabolity podlegają krążeniu wątrobowo-jelitowemu.

### Eliminacja

Morfina jest eliminowana głównie poprzez glukuronidację a jej wydalanie w niezmienionej formie z moczem wynosi 5-10%. Klirens wynosi około 24 ml/ min•kg, a okres półtrwania wynosi około 2-3 godzin.

Do 10% dawki może zostać wydalone z żółcią w kale.

M6G jest wydalany z moczem, co może powodować jego kumulację u pacjentów z niewydolnością nerek.

### Populacje szczególne

U pacjentów z chorobą nowotworową wątroby biodostępność morfiny może się zwiększyć.

### Niewydolność wątroby

Zaburzenia czynności wątroby wpływają na eliminację morfiny.

### Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek wpływają na eliminację morfiny. M6G jest wydalany z moczem.

U pacjentów z niewydolnością nerek występuje kumulacja czynnego metabolitu M6G.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i toksyczności po podaniu wielokrotnym nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi. Nie przeprowadzono długotrwałych badań właściwości rakotwórczych morfiny u zwierząt. W badaniach nieklinicznych stwierdzono genotoksyczność morfiny oraz jej toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój.

### Potencjał mutageny i rakotwórczy

Dostępne są wyniki badań w zakresie mutagenności, wskazujące na klastogenne działanie morfiny, co w rezultacie wiąże się z wpływem na komórki rozrodcze. W związku z powyższym morfina jest uznawana za substancję mutagenną i wystąpienie takiego działania można również zakładać u ludzi.

### Toksyczność reprodukcyjna

W badaniach na zwierzętach wykazano właściwości teratogenne ujawniające się przez cały okres ciąży (wady ośrodkowego układu nerwowego, opóźnienie wzrostu, zanik jąder, zmiany w systemie

neuroprzekazników i wzorców zachowań, uzależnienie). Ponadto, morfina ma wpływ na męskie zachowania seksualne i płodność u różnych gatunków zwierząt. U samców szczurów stwierdzono zmniejszenie płodności i uszkodzenia chromosomów w gametach.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas solny  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Sole morfiny są wrażliwe na zmiany pH i mogą wytrącać się w środowisku zasadowym. Związki niezgodne z solami morfiny to: aminofilina, sole sodowe barbituranów, fenytoina i chlorowoderek ranitydyny.

Wykazano niezgodność fizykochemiczną (powstawanie osadów) między roztworami siarczanu morfiny i 5-fluoruracylu.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułka z bezbarwnego szkła typu I. 10 ampułek po 1 ml.  
2 x po 5 ampułek owiniętych folią z polietylenu.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

W kontakcie ze skórą i oczami może powodować piekący ból, zaczerwienienie i świąd. Unikać bezpośredniego kontaktu z produktem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AS KALCEKS  
Krustpils iela 53  
Rīga, LV-1057  
Łotwa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

23730



**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.02.2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2018

MK

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

MORPHINI SULFAS WZF 0,1% SPINAL 1 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ml roztworu zawiera 1 mg morfiny siarczanu (*Morphini sulfas*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

## 4.1. Wskazania do stosowania

Morfina bez środków konserwujących wskazana jest do stosowania dożylnego, zewnątrzoponowego i podpajęczynówkowego w leczeniu bólów o dużym nasileniu, nie ustępujących po podaniu nieopiodowych leków przeciwbólowych. Zastosowanie podania zewnątrzoponowego i podpajęczynówkowego zapewnia długotrwałe działanie przeciwbólowe, pozbawione zaburzeń czucia, zaburzeń ruchowych oraz zaburzeń układu współczulnego.

## 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Preparat nie zawiera środków konserwujących i można go stosować dożylnie, zewnątrzoponowo i podpajęczynówkowo.

Ze względu na większe ryzyko wystąpienia wczesnych oraz późnych działań niepożądanych po podaniu podpajęczynówkowym morfiny, należy, jeśli to możliwe, stosować podanie zewnątrzoponowe. Wstrzyknięcia zewnątrzoponowe i podpajęczynówkowe zaleca się wykonywać w odcinku lędźwiowym kręgosłupa.

Preparat może być stosowany zewnątrzoponowo i podpajęczynówkowo, wyłącznie przez doświadczonego lekarza, dobrze znającego technikę oraz działania niepożądane związane z tą drogą podania. Po podaniu zewnątrzoponowym lub podpajęczynówkowym, pacjenta należy obserwować przez 24 godziny od podania ostatniej dawki preparatu, ze względu na ryzyko wystąpienia zahamowania ośrodka oddechowego (zarówno wczesnego jak i późnego). Należy zapewnić dostęp do aparatury resuscytacyjnej, tlenu i specyficznego antidotum - chlorowodoru naloksonu. Zahamowanie ośrodka oddechowego lub inne działania niepożądane mogą również wystąpić po niezamierzonym podaniu podpajęczynówkowym lub dożylnym zbyt dużej dawki (podpajęczynówkowo stosuje się 1/10 dawki zewnątrzoponowej). Przed zewnątrzoponowym podaniem morfiny konieczne jest sprawdzenie prawidłowego położenia igły lub cewnika. W celu wykluczenia obecności igły lub cewnika w naczyniu lub przestrzeni podpajęczynówkowej należy dokonać aspiracji i sprawdzić czy w strzykawce nie pojawiła się krew lub płyn mózgowo-rdzeniowy.

U pacjentów z bólem przewlekłym, leczonych morfiną podawaną zewnątrzoponowo lub podpajęczynówkowo, po rozpoczęciu terapii w warunkach szpitalnych, leczenie może być kontynuowane ambulatoryjnie lub w domu. Nadzór nad stosowaniem morfiny może prowadzić lekarz lub pielęgniarka. U pacjentów leczonych w ośrodkach opieki paliatywno-



hospicyjnej oraz w domu, powinna być prowadzona dokumentacja, uwzględniająca występowanie działań niepożądanych oraz postępowanie w przypadku ich wystąpienia.

#### Dawkowanie

Dawkowanie ustala się indywidualnie, uwzględniając wskazania kliniczne, rodzaj bólu (ostry czy przewlekły), stosowane dotychczas leki przeciwbólowe, stan pacjenta.

Podanie dożylne - dawka początkowa u dorosłych wynosi od 2 mg do 10 mg/70 kg mc. Brak danych dotyczących stosowania preparatu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Podanie zewnątrzoponowe - u dorosłych dawka początkowa 5 mg, podana we wstrzyknięciu w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, może zapewnić działanie przeciwbólowe przez 24 godziny. Jeżeli działanie przeciwbólowe nie zostanie osiągnięte w ciągu 1 godziny, można z zachowaniem ostrożności podać dawkę uzupełniającą 1 mg do 2 mg.

Nie należy stosować dawki większej niż 10 mg na dobę.

We wlewie ciągłym stosuje się dawkę początkową – 2 mg do 4 mg na dobę. Jeśli dawka początkowa jest niewystarczająca, można podać dawkę uzupełniającą 1 mg do 2 mg.

Podanie zewnątrzoponowe w odcinku piersiowym kręgosłupa nawet dawki 1 mg do 2 mg może spowodować wystąpienie wczesnych lub późnych objawów zahamowania ośrodka oddechowego.

U osób w wieku podeszłym oraz wyniszczonych preparat należy stosować szczególnie ostrożnie. Dawki mniejsze niż 5 mg mogą zapewnić wystarczające działanie przeciwbólowe przez 24 godziny.

Podanie podpajęczynówkowe – u dorosłych pojedyncza dawka 0,2 mg do 1 mg, podana we wstrzyknięciu może zapewnić działanie przeciwbólowe przez 24 godziny. Nie należy stosować podpajęczynówkowo więcej niż 1 ml roztworu.

Zaleca się podawanie preparatu wyłącznie w odcinku lędźwiowym kręgosłupa.

Nie zaleca się powtarzania wstrzyknięcia podpajęczynówkowego. Ciągły wlew dożylny chlorowodoru naloksonu w dawce 0,6 mg/h przez 24 godziny po podaniu podpajęczynówkowym zmniejsza możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

Jeżeli działanie przeciwbólowe jest niewystarczające należy rozważyć inne drogi podania preparatu, ponieważ możliwość powtarzania wstrzyknięć podpajęczynówkowych jest ograniczona.

U osób w wieku podeszłym oraz wyniszczonych preparat należy stosować szczególnie ostrożnie. Zazwyczaj wystarczające jest zmniejszenie dawki.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania morfiny zewnątrzoponowo i podpajęczynówkowo u dzieci.

#### **4.3. Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na morfinę lub inne opioidowe leki przeciwbólowe.

Ostry napad astmy oskrzelowej lub choroba obturacyjna górnych dróg oddechowych.

Ogólne przeciwwskazania do stosowania preparatu podpajęczynówkowo i zewnątrzoponowo, np. stan zapalny w miejscu wkłucia, jednoczesne leczenie lekami przeciwwkrzepowymi, skaza krwotoczna i inne stany kliniczne, które mogą stanowić przeciwwskazanie do zastosowania zewnątrzoponowej lub podpajęczynówkowej drogi podawania morfiny.



#### 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Ostrzeżenia dotyczące podania podpajęczynówkowego i zewnątrzoponowego morfiny

Preparat może być stosowany zewnątrzoponowo i podpajęczynówkowo wyłącznie przez lekarza posiadającego doświadczenie w podawaniu zewnątrzoponowym i podpajęczynówkowym leków oraz znającego metody postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, np. zahamowania ośrodka oddechowego. Podczas stosowania preparatu MORPHINI SULFAS WZF 0,1% SPINAL należy zapewnić dostęp do sprzętu do resuscytacji krążeniowo-oddechowej oraz do tlenu i naloksonu. Pacjenci, którym podano morfinę zewnątrzoponowo lub podpajęczynówkowo, muszą przez 24 godziny pozostawać pod ścisłym nadzorem wyszkolonego personelu medycznego ze względu na możliwość wystąpienia objawów zahamowania ośrodka oddechowego. Podanie podpajęczynówkowe obarczone jest większym ryzykiem wystąpienia zahamowania oddychania niż podanie zewnątrzoponowe. Zaleca się ograniczenie stosowania preparatu do odcinka lędźwiowego kręgosłupa.

Wzmoczone napięcie mięśni gładkich, które występuje po przeniknięciu do krążenia ogólnego znaczących ilości morfiny podanej zewnątrzoponowo lub podpajęczynówkowo pacjentom poddanym zabiegom chirurgicznym w obrębie dróg żółciowych lub osobom z zaburzeniami czynności dróg żółciowych może wywołać kolikę żółciową.

##### Ostrzeżenia dotyczące podania dożylnego morfiny

MORPHINI SULFAS WZF 0,1% SPINAL należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, wyniszczonych, po urazach głowy, w przypadku zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego lub śródgałkowego. Zwężenie źrenic wywołane podaniem morfiny może utrudniać diagnostykę pacjentów z patologią śródczaszkową.

Bardzo starannej obserwacji wymagają pacjenci ze zmniejszoną rezerwą oddechową (np. rozedmą płuc, kifoskoliozą, znaczną otyłością).

Zastosowanie dużych dawek morfiny może wywołać drgawki. Z tego powodu preparat należy stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką lub drgawkami w wywiadzie.

Zwiększone napięcie mięśni gładkich występujące po zastosowaniu morfiny, może spowodować wystąpienie kolki wątrobowej lub nerkowej oraz trudności w oddawaniu moczu. U chorych z przerostem gruczołu krokowego morfina może spowodować zatrzymanie moczu, wymagające stałego cewnikowania.

U pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi, zaburzoną czynnością wątroby lub nerek oraz niedoczynnością tarczycy eliminacja morfiny jest opóźniona. Podawanie morfiny w tej grupie pacjentów wymaga zachowania szczególnej ostrożności.

U pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej, zaburzeniami czynności serca oraz leczonych lekami adrenolitycznymi istnieje ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej.

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz u pacjentów w ostrym napadzie astmy oskrzelowej podanie morfiny może spowodować ostrą niewydolność oddechową.

#### 4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Działanie morfiny mogą nasilać leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, tj. leki uspokajające, przeciwhistaminowe, psychotropowe (np. inhibitory



monoaminooksydazy, pochodne fenotiazyny, butyrofenu oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) oraz alkohol. Neuroleptyki stosowane w premedykacji i w okresie śródoperacyjnym mogą nasilać hamujące działanie morfiny na ośrodek oddechowy.

#### **4.6. Ciąża lub laktacja**

##### Ciąża

Nie wykazano teratogenicznego działania siarczanu morfiny po podaniu szczurom 35 mg/kg mc. na dobę (dawka 35 razy większa od dawki zwykle stosowanej u ludzi), natomiast odnotowano zwiększenie śmiertelności i zahamowanie wzrostu młodych osobników po zastosowaniu dawki większej niż 10 mg/kg mc. na dobę (dawka 10 razy większa od dawki zwykle stosowanej u ludzi).

Nie wiadomo, czy morfina stosowana u kobiet w ciąży może wpływać na zdolność do rozrodu i powodować uszkodzenia płodu. Stosowanie preparatu u kobiet ciężarnych wymaga zachowania szczególnej ostrożności. Morfina może być stosowana u kobiet w ciąży wyłącznie w przypadku zdecydowanej konieczności. U noworodków urodzonych przez matki stosujące morfinę długotrwale w czasie ciąży mogą wystąpić objawy zespołu odstawiennego.

##### Okres porodu

Morfina podana dożylnie łatwo przenika do krążenia płodowego i może powodować zaburzenia oddychania u noworodka. Hamuje czynność skurczową macicy, wydłużając czas trwania porodu. Z tego powodu nie zaleca się stosowania morfiny dożylnie w celu łagodzenia bólu podczas porodu.

Morfina podana zewnątrzoponowo lub podpajęczynówkowo łatwo przenika przez łożysko, co może powodować wystąpienie zaburzeń oddychania u noworodka. Badania kliniczne wykazały, że morfina podana zewnątrzoponowo podczas porodu łagodzi ból porodowy w niewielkim stopniu lub nie działa przeciwbólowo.

##### Okres karmienia piersią

Morfina przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Nie ustalono jaki wpływ wywiera morfina zawarta w mleku kobiecym na karmione przez nią niemowlę.

#### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Morfina zaburza sprawność psychofizyczną. Podczas stosowania preparatu nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8. Działania niepożądane**

Najpoważniejszym działaniem niepożądanym jest zahamowanie ośrodka oddechowego, które może wystąpić po podaniu morfiny dożylnie, zewnątrzoponowo albo podpajęczynówkowo. Po jednorazowym podaniu morfiny zewnątrzoponowo lub podpajęczynówkowo może wystąpić wczesne lub późne (do 24 godzin) zahamowanie ośrodka oddechowego. Objawy takie obserwowano częściej po podaniu podpajęczynówkowym niż zewnątrzoponowym i podczas stosowania dawek większych niż zwykle zalecane. Zahamowanie czynności oddechowej może wymagać interwencji lekarza.

W związku z opóźnionym działaniem morfiny na ośrodkowy układ nerwowy, zbyt szybkie podanie dożylnie może spowodować wystąpienie objawów przedawkowania.

Małe dawki morfiny nie mają dużego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, duże natomiast mogą działać pobudzająco. Jest to związane z pobudzeniem aktywności układu współczulnego i zwiększeniem stężenia katecholamin we krwi. Duże dawki morfiny mogą



powodować pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego, drgawki, zaburzenia nastroju, psychozy.

Po podaniu zewnątrzoponowym lub podpajęczynówkowym pojedynczej dawki morfiny często może wystąpić świąd, nie tylko w miejscu wstrzyknięcia. Występowanie świądu po podaniu morfiny zewnątrzoponowo lub podpajęczynówkowo we wlewie ciągłym jest sporadycznie odnotowywane w literaturze; nie wyjaśniono przyczyn występowania tych reakcji.

Zatrzymanie moczu, które może utrzymywać się przez 10 do 20 godzin po pojedynczym zewnątrzoponowym i podpajęczynówkowym podaniu preparatu jest działaniem niepożądanym występującym często i można się go spodziewać przede wszystkim u mężczyzn (u kobiet występuje rzadziej). Również często odnotowywano w literaturze występowanie zatrzymania moczu podczas kilku dni hospitalizacji z powodu rozpoczęcia ciągłego podawania morfiny podpajęczynówkowo lub zewnątrzoponowo.

U pacjentów, u których wystąpi zatrzymanie moczu należy zastosować leczenie z użyciem leków cholinomimetycznych i (lub) cewnikowanie pęcherza moczowego.

Świąd, nudności, wymioty, zatrzymanie moczu mogą zostać zniesione przez dożylną podawanie małej dawki naloksonu (0,2 mg).

Inne działania niepożądane: zaparcia, bóle głowy, zawroty głowy, euforia, stany lękowe, zniesienie odruchu kaszlu, zaburzenia ośrodka termoregulacji, skąpomocz. Reakcje związane z wydzielaniem histaminy, takie jak pokrzywka, bąbel pokrzywkowy i (lub) miejscowe podrażnienia tkanek.

U niektórych pacjentów podczas leczenia może rozwijać się tolerancja na morfinę, dlatego może być konieczne podawanie coraz większych dawek dla uzyskania tego samego działania przeciwbólowego.

Morfina stosowana długotrwale, niezależnie od drogi podania, może prowadzić do wystąpienia uzależnienia psychicznego i fizycznego, a po nagłym odstawieniu do wystąpienia objawów zespołu odstawiennego. Jednak u chorych, otrzymujących morfinę ze wskazań medycznych uzależnienie jest rzadkością.

#### 4.9. Przedawkowanie

Do wystąpienia objawów przedawkowania morfiny może dojść w wyniku podania zbyt dużej dawki preparatu, niezamierzonego podania podpajęczynówkowego lub jednoczesnego stosowania innych opioidowych leków przeciwbólowych.

Objawami przedawkowania są: zahamowanie oddychania, senność przechodząca w śpiączkę, zwężone, nie reagujące na światło (szpilkowate) źrenice. Zahamowanie czynności układu oddechowego może wystąpić do 24 godzin po podaniu podpajęczynówkowym i spowodować niedotlenienie narządów i tkanek.

Należy zastosować oddech wspomagany lub zastępczy, podać tlen. Specyficzną odtrutką jest nalokson. Ponieważ czas działania naloksonu jest krótszy niż morfiny podanej zewnątrzoponowo lub podpajęczynówkowo, należy stosować powtarzane wstrzyknięcia lub ciągły wlew dożylny, aby zapobiec nawrotowi objawów zatrucia. Jednocześnie należy prowadzić ogólne leczenie objawowe, zabezpieczyć pacjenta przed utratą ciepła i uzupełniać płyny.



## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe; naturalne alkaloidy opium.

Kod ATC: N02AA01

Morfina jest alkaloidem opium. Jest silnym opioidowym lekiem przeciwbólowym, skutecznym w leczeniu bólów pochodzenia nocyceptywnego. Działa poprzez receptory opioidowe rozmieszczone w ośrodkowym układzie nerwowym. Szczególne powinowactwo wykazuje do receptorów  $\mu$ .

Zastosowanie drogi zewnątrzoponowej lub podpajęczynówkowej zapewnia długotrwałe działanie przeciwbólowe bez zaburzenia czynności motorycznych, czucia i czynności układu współczulnego.

Morfina działa przeciwbólowo poprzez ośrodkowy układ nerwowy oraz na narządy zawierające mięśnie gładkie, wywołując także senność, zmiany nastroju, obniżenie temperatury ciała, zależne od dawki zahamowanie czynności oddechowej. Działanie przeciwbólowe powodowane jest również przez modyfikację uwalniania substancji neuroprzekaznikowych z włókien nerwowych aferentnych. Do migracji i zwiększonej koncentracji receptorów opioidowych dochodzi w tkankach zmienionych zapalnie, co wpływa na obwodowe działanie przeciwbólowe morfiny.

Morfina wywiera też działania obwodowe: rozszerza naczynia krwionośne, zwiększa napięcie mięśniówki gładkiej przewodu pokarmowego i dróg moczowych. Działanie to może powodować opóźnienie opróżniania żołądka, przedłużenie przebywania treści pokarmowej w żołądku, zahamowanie perystaltyki jelit, zaparcia, zwiększenie ciśnienia w drogach żółciowych, zaburzenia oddawania moczu. Morfina hamuje czynność wydzielniczą kory nadnerczy pod wpływem czynników stresowych. Nie wpływa natomiast na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych i macicy.

Morfina nie wpływa na odruchy ścięgniste (np. rzepkowy oraz ze ścięgna Achillesa) oraz autonomiczne. Opioidowe leki przeciwbólowe mogą powodować uwalnianie histaminy, co u pacjentów z astmą może wywołać skurcz oskrzeli.

### 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

Morfina podana zewnątrzoponowo, szybko przenika do krążenia ogólnego. Wchłanianie jest tak szybkie, że zależność stężenia od czasu w osoczu jest bardzo zbliżona do wartości uzyskanych po podaniu dożylnym i domięśniowym.

#### Stężenie we krwi

Po podaniu dożylnym maksymalne stężenie morfiny w surowicy występuje po 30 sekundach, a po 15-30 minutach w płynie mózgowo-rdzeniowym. Maksymalne działanie przeciwbólowe występuje po 30-45 minutach od podania.

Po podaniu zewnątrzoponowym i podpajęczynówkowym maksymalne stężenie morfiny w surowicy występuje po 30 minutach i zmniejsza się do bardzo małych wartości w okresie 2-4 godzin. Działanie przeciwbólowe występuje po 15-60 minutach od podania i utrzymuje się do 24 godzin, dlatego wystarczające jest podawanie morfiny 1 lub 2 razy na dobę.



Okres półtrwania

Okres półtrwania wynosi odpowiednio 2-2,5 godziny po podaniu doustnym i 1,5-2 godzin po podaniu parenteralnym.

Dystrybucja

Około 30% morfiny wiąże się z białkami surowicy. Nie związana część morfiny ulega szybkiej redystrybucji do tkanek.

Metabolizm

W wątrobie morfina ulega przemianom do 6-glukuronianu morfiny (aktywna postać) oraz 3-glukuronianu morfiny (postać nieaktywna).

Eliminacja

Około 90% podanej morfiny jest wydalane w czasie 24 godzin z moczem, a 10% w postaci glukuronianów z kałem. W niewydolności nerek dochodzi do kumulacji metabolitów, co może powodować wystąpienie objawów niepożądanych.

Szczegółowe dane na temat farmakokinetyki morfiny podanej zewnątrzoponowo i podpajęczynówkowo

Morfina podana do przestrzeni zewnątrzoponowej szybko przenika do krążenia ogólnego. Wchłanianie jest tak szybkie, że zależność stężenia od czasu w osoczu jest bardzo zbliżona do wartości uzyskanych po podaniu dożylnym i domięśniowym. Po podaniu 3 mg morfiny maksymalne stężenie w osoczu wynosi średnio 33-40 ng/ml (zakres 5-62 ng/ml) i jest osiągane w ciągu 10 do 15 minut. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 39 do 249 minut (średnio  $90 \pm 34,3$  min) i choć krótszy, rząd wielkości jest zbliżony do wartości odnotowywanych po podaniu dożylnym lub domięśniowym (1,5 do 4,5 godz). Po zewnątrzoponowym podaniu morfiny w dawce 2 do 6 mg pacjentom po zabiegu chirurgicznym, stężenie morfiny w płynie mózgowo-rdzeniowym jest 50 do 250 razy większe niż stężenie stwierdzane w osoczu. Stężenie morfiny stwierdzane w płynie mózgowo-rdzeniowym przewyższa stężenie stwierdzane w osoczu tylko przez 15 min i jest możliwe do oznaczenia przez 20 godzin po podaniu 2 mg morfiny zewnątrzoponowo. Około 4% dawki podanej zewnątrzoponowo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego. Koreponduje to ze względnie minimalną skuteczną dawką morfiny (5 mg i 0,25 mg) podawaną zewnątrzoponowo lub podpajęczynówkowo. Dane dotyczące morfiny w odniesieniu do płynu mózgowo-rdzeniowego wynikają z fazy eliminacji ( $t_{0,5}$  – ok. 1,5 godz.) i późniejszej fazy eliminacji wynoszącej około 6 godzin. Morfina przenika przez oponę twardą powoli z okresem połowicznego wchłaniania średnio 22 minuty. Maksymalne stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym morfiny występowało w ciągu 60-90 minut po iniekcji. Minimalne skuteczne stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym w przypadku pooperacyjnej analgezji wynosiło 150 ng/ml (zakres 1-380 ng/ml).

Po podaniu podpajęczynówkowym morfina przenika barierę krew-mózg i w wyniku tego, małe dawki morfiny podane tą drogą wywołują porównywalne działanie przeciwbólowe jak po podaniu zewnątrzoponowym. Po wstrzyknięciu morfiny w bolusie jednorazowej dawki morfiny, szybka faza dystrybucji trwająca 15-30 minut i okres półtrwania w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi 42-136 min ( $90 \pm 16$  min). Biorąc pod uwagę ograniczone dane wydaje się, że obecność morfiny w płynie mózgowo-rdzeniowym od 15 minut po podaniu podpajęczynówkowym do końca trwającej 6 godzin obserwacji jest wypadkową faz dystrybucji i eliminacji. Stężenie morfiny w płynie mózgowo-rdzeniowym po podaniu



jednorazowej dawki 0,3 mg morfiny wynosi średnio  $332 \pm 137$  ng/ml w 6 godzin. Objętość dystrybucji morfiny podanej podpajęczynówkowo wynosi około  $22 \pm 8$  ml.

Zależność maksymalnego stężenia w osoczu od czasu jest podobna (5-10 minut) zarówno po podaniu morfiny w bolusie zewnątrzoponowo, jak i podpajęczynówkowo. Maksymalne stężenie morfiny w osoczu po podaniu podpajęczynówkowym 0,3 mg morfiny wynosiło poniżej 7,8 ng/ml. Minimalne stężenie morfiny, które działało przeciwbólowo podczas podawania metodą PCA wynosiło 20-40 ng/ml, co sugeruje że działanie przeciwbólowe wynikające z redystrybucji systemowej było minimalne przez pierwsze 30-60 minut po podaniu zewnątrzoponowym i niedostrzegalne po podpajęczynówkowym podaniu morfiny.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

### 6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Morfina tworzy nierozpuszczalne kompleksy z heparyną. Nie należy mieszać morfiny z heparyną w jednym roztworze.

### 6.3. Okres ważności

2 lata

### 6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie zamrażać. Przechowywać w opakowaniu oryginalnym w celu ochrony przed światłem.

### 6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki ze szkła bezbarwnego w tekturowym pudełku.

10 ampulek o pojemności 2 ml.

### 6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Preparatu MORPHINI SULFAS WZF 0,1% SPINAL nie należy wyjaławiać termicznie.

Preparat nie zawiera środków konserwujących.

Nie stosować w przypadku widocznej zmiany barwy. Zawartość otwartej, nie zużytej ampułki należy zniszczyć.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

## 8. NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10401

KOPIA

WERSJA 02

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO  
OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

15.04.2004 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -12- 08

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RELANIUM, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 5 mg diazepamu (*Diazepamum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 100 mg etanolu 96% i 15 mg alkoholu benzylowego w 1 ml oraz benzoesan sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Bezbarwny lub żółtozielony, przezroczysty płyn

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Ostre stany lękowe lub pobudzenie; *delirium tremens*
- Ostre stany spastyczne mięśni; tężec
- Ostre stany drgawkowe, w tym stan padaczkowy, stany drgawkowe w przebiegu zatrucia, drgawki gorączkowe
- Premedykacja przedoperacyjna lub premedykacja przed zabiegami diagnostycznymi (zabiegi stomatologiczne, chirurgiczne, radiologiczne, endoskopowe, cewnikowanie serca, kardiowersja)

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

W celu uzyskania optymalnego działania produktu, należy starannie określić dawkowanie indywidualnie dla każdego pacjenta.

##### **Dorośli:**

*Ostre stany lękowe lub pobudzenie:* 10 mg we wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym; wstrzyknięcie można powtórzyć nie wcześniej niż po czterech godzinach.

*Delirium tremens:* 10 do 20 mg we wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym. Konieczne może być podanie większych dawek w zależności od nasilenia objawów.

*Ostre stany spastyczne mięśni:* 10 mg we wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym; wstrzyknięcie można powtórzyć nie wcześniej niż po czterech godzinach.

*Tężec:* dawka początkowa podawana dożylnie wynosi od 0,1 mg/kg mc. do 0,3 mg/kg mc., powtarzana co 1 - 4 godziny. Można także podawać w ciągłym wlewie dożylnym trwającym

24 godziny w dawce od 3 mg/kg mc. do 10 mg/kg mc. Wybrana dawka powinna zależeć od nasilenia objawów, w bardzo ciężkich przypadkach można stosować większe dawki.

*Stan padaczkowy, drgawki w przebiegu zatrucia:* 10 do 20 mg dożylnie lub domięśniowo; dawkę można powtórzyć po 30 - 60 minutach. Jeśli jest to wskazane, można zastosować powolny wlew dożylny (maksymalna dawka 3 mg/kg mc. w ciągu 24 godzin).

*Premedykacja przedoperacyjna lub przed zabiegami diagnostycznymi:* 0,2 mg/kg mc. Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych wynosi 10 do 20 mg, lecz może być konieczne podawanie większych dawek w zależności od reakcji klinicznej.

#### **Pacjenci w podeszłym wieku lub osłabieni:**

Podawane dawki nie powinny być większe niż połowa dawek zazwyczaj zalecanych.

Pacjenci w tej grupie powinni być regularnie monitorowani na początku leczenia w celu minimalizacji podawanych dawek i (lub) częstości ich podawania, aby uniknąć przedawkowania w wyniku kumulacji leku.

#### **Dzieci:**

*Stan padaczkowy, drgawki w przebiegu zatrucia, drgawki gorączkowe:* 0,2 mg/kg mc. do 0,3 mg/kg mc. dożylnie lub domięśniowo lub 1 mg na każdy rok życia.

*Tężec:* dawkowanie jak u dorosłych.

*Premedykacja przedoperacyjna lub przed zabiegami diagnostycznymi:* 0,2 mg/kg mc.

Leczenie należy ograniczyć do niezbędnego minimum, lek podawać wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania benzodiazepin podczas długotrwałego leczenia są ograniczone.

W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych podczas dożylniej sedacji, należy lek wstrzykiwać powoli (0,5 ml roztworu w ciągu pół minuty) do wystąpienia senności u pacjenta, opadnięcia powiek i niewyraźnej mowy, przy czym pacjent powinien wciąż być zdolny do spełniania poleceń.

Stanowczo zaleca się wykonywanie wstrzyknięć dożylnych produktu do dużej żyły w dole łokciowym, przy czym przez cały czas trwania zabiegu pacjent powinien być ułożony na plecach.

Podczas przestrzegania powyższych zaleceń dotyczących podawania dożylnego produktu, ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego lub bezdechu jest znacznie zmniejszone.

Z wyjątkiem stanów nagłych, podczas podawania dożylnego leku powinna zawsze być obecna druga osoba; zawsze powinien być też dostępny zestaw do resuscytacji. Zaleca się, aby pacjenci pozostawali pod nadzorem lekarza co najmniej godzinę od podania leku.

W domu pacjentowi powinna zawsze towarzyszyć odpowiedzialna osoba dorosła; należy poinformować pacjenta o zakazie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych przez 24 godziny po podaniu leku.

Zazwyczaj nie należy rozcieńczać roztworu produktu Relanium. Wyjątek stanowi podawanie produktu w powolnym wlewie dożylnym w dużej objętości 0,9% roztworu NaCl lub glukozy w leczeniu tężca i stanu padaczkowego. Nie należy rozcieńczać więcej niż 40 mg diazepamu (8 ml roztworu) w 500 ml roztworu do wlewu. Roztwór należy przygotowywać bezpośrednio przed podaniem i zużyć w ciągu 6 godzin.

Produktu nie należy mieszać z innymi lekami w roztworze do wlewu lub w jednej strzykawce, ponieważ nie można zagwarantować stabilności leku w przypadku nieprzestrzegania powyższego zalecenia.

Produkt przeznaczony jest do podawania dożylnego lub domięśniowego.

#### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- *Myasthenia gravis*
- Ciężka niewydolność oddechowa, depresja oddechowa
- Zespół bezdechu sennego
- Ciężka niewydolność wątroby
- Fobie lub natręctwa
- Przewlekłe psychozy
- Nie stosować u noworodków i wcześniaków – patrz punkt 4.4

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zazwyczaj nie należy stosować produktu pozajelitowo u pacjentów ze zmianami organicznymi mózgu (szczególnie miażdżycą naczyń) lub z przewlekłą niewydolnością płuc. Jednak w stanach nagłych lub w przypadku, gdy tacy pacjenci są leczeni w warunkach szpitalnych, produkt można podawać pozajelitowo w mniejszej dawce. W przypadku podawania dożylnego, lek należy wstrzykiwać powoli.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością płuc i pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby, może być konieczne zmniejszenie dawek. W niewydolności nerek okres półtrwania diazepamu jest niezmienny, dlatego nie ma konieczności zmniejszenia dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Diazepamu nie należy stosować w monoterapii w leczeniu pacjentów z depresją lub stanami lękowymi w przebiegu depresji, ponieważ mogą ujawnić się skłonności samobójcze.

Po kilku godzinach od zastosowania produktu może wystąpić amnezja. Aby zmniejszyć ryzyko jej wystąpienia, pacjenci powinni mieć zapewnione warunki do nieprzerwanego snu przez 7 do 8 godzin.

W przypadkach utraty bliskich osób i żałoby, przystosowanie psychologiczne może być hamowane podczas stosowania benzodiazepin.

Podczas stosowania benzodiazepin, szczególnie u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku, opisywano reakcje paradoksalne, takie jak niepokój ruchowy, pobudzenie, drażliwość, agresywność, urojenia, napady złości, koszmary nocne, omamy, psychozy, nieodpowiednie zachowanie i inne zaburzenia zachowania. W przypadku wystąpienia takich objawów, należy zaprzestać stosowania produktu.

Podczas leczenia produktami z grupy benzodiazepin może wystąpić uzależnienie. Ryzyko wystąpienia uzależnienia jest większe u pacjentów leczonych długotrwale i (lub) stosujących duże dawki, szczególnie u predysponowanych pacjentów nadużywających alkoholu lub leków w wywiadzie. Po wystąpieniu uzależnienia fizycznego od benzodiazepin, przerwanie leczenia może prowadzić do wystąpienia objawów odstawiennych. Należą do nich bóle głowy, bóle mięśni, silny lęk, napięcie, niepokój ruchowy, stan splątania i drażliwość. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić objawy, takie jak: utrata poczucia rzeczywistości lub własnej realności, mrowienie i drętwienie kończyn, nadwrażliwość na światło, dźwięk i dotyk, omamy lub napady drgawkowe.

Po długotrwałym podawaniu dożylnym, nagłemu odstawieniu leku mogą towarzyszyć objawy odstawienne, dlatego zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując diazepam we wstrzyknięciach, szczególnie dożylnych, u pacjentów w podeszłym wieku, w ciężkim stanie oraz u osób o ograniczonej rezerwie sercowej lub płucnej, ze względu na możliwość wystąpienia bezdechu i (lub) zatrzymania czynności serca. Równoczesne stosowanie diazepamu i barbituranów, alkoholu lub innych substancji o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy zwiększa ryzyko depresji krążeniowej lub oddechowej oraz ryzyko bezdechu. Należy zapewnić dostęp do zestawu resuscytacyjnego, włącznie ze sprzętem do wentylacji wspomaganej.

Alkohol benzylowy, będący substancją pomocniczą produktu, jest przeciwwskazany u wcześniaków i noworodków. Jedna ampłka zawiera 30 mg alkoholu benzylowego, który może powodować zatrucia i reakcje rzekomoanafilaktyczne u niemowląt i dzieci w wieku do 3 lat.

Produkt zawiera 100 mg etanolu w 1 ml - należy wziąć to pod uwagę podczas stosowania u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią, dzieci i u osób z grupy dużego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub z padaczką. Szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową.

Ze względu na zawartość benzoesu sodu, lek może zwiększać ryzyko wystąpienia żółtaczki u noworodków.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując benzodiazepiny u pacjentów nadużywających alkoholu lub leków w wywiadzie.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jeżeli produkt podawany jest jednocześnie z innymi lekami o działaniu ośrodkowym, takimi jak leki przeciwpyschotyczne, przeciwlękowe, uspokajające, przeciwdepresyjne, nasenne, przeciwdrgawkowe, opioidowe leki przeciwbólowe, leki do znieczulenia ogólnego i leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym, prawdopodobne jest nasilenie działania uspokajającego. W przypadku opioidowych leków przeciwbólowych może dojść do nasilenia działania euforyzującego, co może prowadzić do nasilenia uzależnienia psychicznego. Ponadto w przypadku, gdy leki o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy podawane są pozajelitowo w skojarzeniu z dożylnie podawanym diazepamem, może wystąpić ciężka depresja oddechowa i krążeniowa. Pacjenci w podeszłym wieku wymagają specjalnego nadzoru.

Podczas dożylnego podawania produktu Relanium jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi, np. w stomatologii, zaleca się podawanie diazepamu po podaniu leku przeciwbólowego oraz staranne dostosowanie dawki do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Nie zaleca się równoczesnego stosowania produktu i spożywania alkoholu ze względu na nasilenie działania uspokajającego. Wpływa to na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Wyniki badań farmakokinetycznych dotyczących potencjalnych interakcji diazepamu z lekami przeciwpadaczkowymi (włącznie z kwasem walproinowym) są sprzeczne. Obserwowano zarówno zmniejszenie jak i zwiększenie, a także brak zmian stężenia leku.

W przypadku równoczesnego stosowania produktu z lekami przeciwpadaczkowymi może dojść do nasilenia działań niepożądanych i toksyczności, szczególnie w przypadku leków z grupy pochodnych hydantoiny lub barbituranów, a także produktów złożonych zawierających te substancje. Dlatego też wymagana jest szczególna ostrożność podczas ustalania dawkowania w początkowym okresie leczenia.

Wykazano, że leki o znanym działaniu hamującym enzymy wątrobowe, np. cymetydyna, fluwoksamina, fluoksetyna i omeprazol, powodują zmniejszenie klirensu benzodiazepin i mogą nasilać ich działanie; leki o znanym działaniu indukującym enzymy wątrobowe, np. ryfampicyna, mogą zwiększać klirens benzodiazepin. Istnieją doniesienia o wpływie diazepamu na eliminację fenytoiny.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie ma doniesień potwierdzających bezpieczeństwo stosowania leku u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach nie uzyskano też dowodów na bezpieczeństwo tego leczenia. Nie należy stosować leku w ciąży, szczególnie w pierwszym i ostatnim trymestrze, o ile okoliczności bezwzględnie tego nie wymagają.

W przypadku przepisywania leku kobietom w wieku rozrodczym, należy poinformować pacjentkę o konieczności skontaktowania się z lekarzem w celu przerwania leczenia w przypadkach, gdy pacjentka planuje ciążę bądź podejrzewa, że jest w ciąży.

Stwierdzono, że stosowanie dużych dawek lub długotrwałe stosowanie niewielkich dawek benzodiazepin w ostatnim trymestrze ciąży lub podczas porodu powodowało zaburzenia rytmu serca płodu, niedociśnienie tętnicze, zaburzenia ssania, obniżenie temperatury ciała i umiarkowaną depresję oddechową u noworodków. Należy pamiętać, że u noworodków, szczególnie u wcześniaków, układ enzymatyczny uczestniczący w metabolizmie leku nie jest w pełni rozwinięty. Ponadto noworodki urodzone przez matki, które stosowały długotrwałe benzodiazepiny w ostatnim okresie ciąży mogą wykazywać zależność fizyczną i mogą u nich wystąpić objawy odstawienne w okresie pourodzeniowym.

### Karmienie piersią

Diazepam przenika do mleka kobiecego, dlatego nie należy stosować diazepamu w okresie karmienia piersią.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Pacjentów należy pouczyć, że podobnie jak w przypadku wszystkich leków z tej grupy, stosowanie diazepamu może prowadzić do zaburzeń zdolności pacjenta do wykonywania czynności złożonych. Uspokojenie, niepamięć, zaburzenia koncentracji i czynności mięśni mogą niekorzystnie wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. W przypadku niedostatecznej ilości snu, prawdopodobieństwo zaburzeń czujności może być zwiększone. Należy dodatkowo poinformować pacjentów, że alkohol nasila zaburzenia oraz zalecić unikanie jego spożywania podczas leczenia (patrz punkt 4.5).

## **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane pogrupowane są według częstości występowania.

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Rzadko: zmiany w obrazie krwi.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rzadko: reakcje skórne.

Zaburzenia psychiczne:

reakcje paradoksalne, takie jak niepokój ruchowy, pobudzenie, drażliwość, agresywność, urojenia, napady wściekłości, koszmary nocne, omamy (niektóre o typie seksualnym), psychozy, niewłaściwe zachowanie oraz inne zaburzenia zachowania (patrz punkt 4.4).

W czasie stosowania leków z grupy benzodiazepin może dojść do ujawnienia istniejącej wcześniej depresji.

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko: splątanie, osłabienie reakcji emocjonalnych, obniżenie poziomu czuwania, niepamięć następca, ataksja, drżenie, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia mowy lub niewyraźna mowa,



senność (występuje najczęściej na początku leczenia i zazwyczaj ustępuje w trakcie dalszego leczenia).

Pacjenci w podeszłym wieku są szczególnie wrażliwi na działanie leków hamujących ośrodkowy układ nerwowy i może u nich wystąpić splątanie, szczególnie w przypadku zmian organicznych w mózgu. Dawka produktu w tej grupie pacjentów nie powinna być większa niż połowa dawki zalecanej innym osobom dorosłym.

Zaburzenia oka:

Rzadko: podwójne lub niewyraźne widzenie.

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe:

Rzadko: niedociśnienie tętnicze, zmiany częstości tętna.

Bardzo rzadko: przypadki zatrzymania czynności serca.

Może wystąpić depresja krążeniowa (po szybkim podaniu dożylnym produktu).

Zakrzepowe zapalenie żył i zakrzepica żylna może wystąpić po dożylnym podaniu produktu. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia takich objawów, należy wstrzykiwać produkt do dużej żyły w dole łokciowym. Nie należy podawać leku do małych żył. W szczególności należy bezwzględnie unikać podawania dotętniczego oraz wynaczynienia leku.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Rzadko: zaburzenia oddychania, bezdech, depresja oddechowa (po szybkim podaniu dożylnym produktu).

Częstość występowania takich powikłań można zmniejszyć przez ścisłe przestrzeganie zalecanej prędkości podawania produktu. Przez cały czas trwania wstrzyknięcia lub wlewu należy zawsze utrzymywać pacjenta w pozycji leżącej na plecach.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Rzadko: zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego, nudności, suchość błony śluzowej jamy ustnej lub nadmierne wydzielanie śliny, zwiększenie łaknienia, zaparcia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadko: zwiększenie aktywności transaminaz i fosfatazy zasadowej, żółtaczką.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Oslabienie mięśni – zależy zazwyczaj od zastosowanej dawki (występuje najczęściej na początku leczenia i zwykle ustępuje w trakcie dalszego leczenia).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Rzadko: nietrzymanie lub zatrzymanie moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Rzadko: zwiększenie bądź zmniejszenie popędu płciowego.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Rzadko: zmęczenie (występuje najczęściej na początku leczenia i zazwyczaj ustępuje w trakcie dalszego leczenia).

Ból, a w niektórych przypadkach rumień po podaniu domięśniowym produktu.

Stosunkowo często występuje bolesność w miejscu podania.

Osoby w podeszłym wieku oraz pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby są szczególnie narażeni na wystąpienie wymienionych powyżej działań niepożądanych. Zaleca się regularne kontrolowanie przebiegu leczenia i odstawienie leku tak szybko, jak to możliwe.

Obserwowano nadużywanie leków z grupy benzodiazepin.

Stosowanie produktu (nawet w dawkach leczniczych) może prowadzić do rozwoju zależności fizycznej i psychicznej (patrz punkt 4.4).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie leków z grupy benzodiazepin zazwyczaj charakteryzuje się objawami depresji ośrodkowego układu nerwowego, o nasileniu od senności do śpiączki. W łagodnych przypadkach, objawy mogą obejmować sennosc, splątanie i letarg. W cięższych przypadkach do objawów należą: ataksja, niedociśnienie tętnicze, depresja oddechowa, śpiączka (rzadko) i zgon (bardzo rzadko). Nie ustalono dotychczas znaczenia dializy. Należy zwracać szczególną uwagę na czynność układu krążenia i oddechowego w oddziale intensywnej terapii.

Flumazenil jest specyficzną odtrutką podawaną dożylnie w stanach nagłych. Pacjenci wymagający takiego postępowania powinni podlegać ścisłemu monitorowaniu w warunkach szpitalnych. Należy zachować ostrożność podczas podawania flumazenilu pacjentom z padaczką, leczonym produktami z grupy benzodiazepin. W przypadku wystąpienia pobudzenia nie należy stosować barbituranów.

### **5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne; anksjolityki; pochodne benzodiazepiny  
Kod ATC: N 05 BA 01

Diazepam wykazuje działanie przeciwlękowe, przeciwdrgawkowe, miorelaksacyjne, uspokajające i nasenne. Wykazuje niewielki wpływ na autonomiczny układ nerwowy.

Miejszem działania benzodiazepin jest makromolekularny kompleks obejmujący receptory GABA<sub>A</sub>, receptory benzodiazepinowe i kanały chlorkowe. Receptory benzodiazepinowe poprzez allosteryczną reakcję z receptorami GABA<sub>A</sub> powodują otwarcie kanałów chlorkowych i zwiększają przenikanie jonów chlorkowych do wnętrza neuronów. Wynikiem jest nasilenie hamującego działania GABA w ośrodkowym układzie nerwowym.

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

##### Wchłanianie

Po podaniu domięśniowym, wchłanianie jest całkowite, lecz nie zawsze szybsze niż po podaniu doustnym.

##### Dystrybucja

Diazepam i jego metabolity w dużym stopniu wiążą się z białkami osocza (diazepam w 98%). Diazepam i jego metabolity przenikają przez barierę krew-mózg i barierę łożyskową; wykrywano je także w mleku kobiecym w stężeniach około dziesięciokrotnie mniejszych niż stężenia w osoczu kobiety. Objętość dystrybucji wynosi 1-2 l/kg.

##### Metabolizm

Diazepam jest głównie metabolizowany do farmakologicznie czynnych metabolitów, takich jak N-demetylodiazepam, temazepam i oksazepam.

##### Eliminacja

Zależność stężenia diazepam w osoczu od czasu po podaniu dożylnym jest dwufazowa, z początkową szybką i znaczną fazą dystrybucji i przedłużoną fazą końcowej eliminacji (okres półtrwania do 48 godzin). Okres półtrwania w fazie eliminacji czynnego metabolitu N-demetylodiazepam wynosi do 100 godzin. Diazepam i jego metabolity wydalone są głównie w moczu, przede wszystkim w postaci sprzężonej. Klirens diazepam wynosi 20-30 ml/min.

Wielokrotne podawanie dawek prowadzi do kumulacji diazepam i jego metabolitów. Stan równowagi dynamicznej metabolitów osiągany jest nawet po dwóch tygodniach; metabolity mogą osiągać większe stężenia niż lek macierzysty.

#### Farmakokinetyka w szczególnych przypadkach klinicznych

Okres półtrwania w fazie eliminacji może ulec wydłużeniu u noworodków, pacjentów w podeszłym wieku i u osób z chorobami wątroby. U pacjentów z niewydolnością nerek okres półtrwania diazepam nie ulega zmianie.

Podawanie domięśniowe produktu może prowadzić do zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy, z maksymalnym stężeniem występującym pomiędzy 12 i 24 godziną po wykonaniu wstrzyknięcia. Należy to uwzględnić podczas diagnostyki różnicowej zawału serca.

Wchłanianie po wstrzyknięciu domięśniowym produktu może być zmienne, szczególnie po wstrzyknięciu do mięśni pośladkowych. Tę drogę podania można stosować wyłącznie w przypadkach, gdy podawanie doustne lub dożylnie jest niemożliwe lub niezalecane.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie określono.

## **6 DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Glikol propylenowy  
Etanol 96%  
Alkohol benzylový  
Sodu benzoatan  
Kwas octowy lodowaty  
Kwas octowy 10%  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu nie należy mieszać z innymi lekami w roztworze do wlewu lub w jednej strzykawce. Nie można zapewnić stabilności roztworu w przypadku nieprzestrzegania powyższego zalecenia.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.  
Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.  
Nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułki ze szkła oranżowego lub szkła bezbarwnego w tekturowym pudełku  
5 ampulek po 2 ml  
50 ampulek po 2 ml

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Zazwyczaj nie należy rozcieńczać produktu Relanium. Wyjątek stanowi podawanie produktu w powolnym wlewie dożylnym w dużej objętości 0,9% roztworu NaCl lub glukozy w leczeniu tężca i stanu padaczkowego. Nie należy rozcieńczać więcej niż 40 mg diazepam (8 ml roztworu) w 500 ml roztworu do wlewu. Roztwór należy przygotowywać bezpośrednio przed podaniem i zużyć w ciągu 6 godzin.

Podawanie produktu we wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) pozwala na dokładniejsze i szybsze dostosowanie dawkowania niż powolny wlew dożylny. Dlatego też jest to sposób podawania preferowany w leczeniu stanów ostrych.

Produktu nie należy mieszać z innymi lekami w roztworze do wlewu lub w jednej strzykawce. Nie można zapewnić stabilności roztworu w przypadku nieprzestrzegania powyższego zalecenia.

Ponad 50% roztworu diazepam może ulec adsorpcji na ściankach plastikowych pojemników z roztworem do wlewu; dlatego też nie należy stosować takich pojemników do podawania roztworów diazepam. Adsorpcja na plastikowych rurkach zestawu do wlewu dożylnego może także powodować początkowe znaczne zmniejszenie stężenia podawanego diazepam, które następnie powoli zwiększa się w ciągu kilku godzin. Prędkość wlewu należy często dostosowywać do aktualnego stanu pacjenta.

## **7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

## **8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/0937

## **9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.11.1986 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.11.2007 r.

## **10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10.06.2015 r.

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NEORELIUM, 5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 5 mg diazepamum (*Diazepamum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna, barwnik żółci chinolinowej (E104).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Żółte, okrągłe, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- krótkotrwałe leczenie stanów lękowych (przez 2 do 4 tygodni), które mogą być także związane z bezsennością;
- leczenie objawów nagłego odstawienia alkoholu;
- leczenie stanów zwiększonego napięcia mięśniowego;
- jako lek uspakajający i środek do premedykacji;
- pomocniczo jako lek przeciwdrgawkowy w leczeniu niektórych typów padaczki, np. drgawki kloniczne mięśni.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie i czas trwania leczenia należy określić dla każdego pacjenta indywidualnie.

##### Dorośli

Stany lękowe i niepokoju – 5 do 10 mg na dobę w 1 do 2 dawkach podzielonych.

Objawy alkoholowego zespołu abstynencyjnego - do 30 mg na dobę w dawkach podzielonych, przeciętnie 10 mg 3 razy dziennie. W uzasadnionych przypadkach, szczególnie w psychozach alkoholowych, dawkę można zwiększyć do 60 mg na dobę (konieczna jest kontrola ewentualnych zaburzeń oddechowych).

Bezsenna – 5 do 10 mg, 30 minut przed snem.

Stany spastyczne mięśni - 5 do 15 mg na dobę w dawkach podzielonych, w ciężkich przypadkach dawkę dobową można zwiększyć do 60 mg.

Jako środek do premedykacji – 5 mg do 20 mg.

Jako lek przeciwdrgawkowy – 2 mg do 10 mg 2 do 4 razy na dobę.

#### Dzieci powyżej 3 lat

W stanach lękowych, stanach zwiększonego napięcia mięśniowego lub jako lek przeciwdrgawkowy – 1 mg do 2,5 mg 3 do 4 razy na dobę lub 0,12 mg do 0,8 mg/kg masy ciała lub 3,5 mg do 24 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na dobę w 3 – 4 dawkach podzielonych, następnie dawkę można stopniowo zwiększyć w zależności od skuteczności i nasilenia działań niepożądanych.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku są bardziej wrażliwi na leki działające na ośrodkowy układ nerwowy. Stosowane dawki nie powinny przekraczać połowy dawki zalecanej dla pacjentów dorosłych.

#### Pacjenci z niewydolnością wątroby i (lub) nerek

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki leku.

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od stopnia niewydolności chorego narządu.

#### Czas leczenia

Czas leczenia diazepamem należy ograniczyć do minimum i nie powinno być dłuższe niż 4 tygodnie w przypadku bezsenności lub 8 do 12 tygodni w przypadku stanów lękowych, wliczając w to czas stopniowego odstawienia produktu leczniczego. Nie należy wydłużać tych okresów bez ponownej oceny stanu pacjenta.

#### Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie popijając niewielką ilością wody.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na pochodne 1,4-benzodiazepiny lub którykolwiek składnik produktu.

Ciężka niewydolność oddechowa, niezależnie od przyczyny.

Zespół bezdechu sennego.

*Myasthenia gravis*.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Ogólne informacje dotyczące efektów obserwowanych po leczeniu benzodiazepinami i innymi lekami działającymi podobnie do benzodiazepin, które należy brać pod uwagę przepisując diazepam.

#### Tolerancja

Regularne stosowanie przez kilka tygodni może prowadzić do zmniejszenia skuteczności uspokajającego działania benzodiazepin.

#### Uzależnienie

Stosowanie benzodiazepin może prowadzić do uzależnienia psychicznego i fizycznego. Ryzyko uzależnienia wzrasta wraz z dawką i czasem trwania leczenia i jest większe u pacjentów uzależnionych od alkoholu lub leków w wywiadzie lub u pacjentów z zaburzeniami osobowości. Bardzo ważne jest regularne monitorowanie takich pacjentów, unikanie rutynowego powtórnego przepisywania leków, oraz stopniowe zmniejszanie dawki.

#### Objawy odstawienia

W przypadku rozwinięcia się uzależnienia, nagłe odstawienie produktu leczniczego powoduje pojawienie się objawów odstawiennych, takich jak: bóle głowy, bóle mięśniowe, zwiększony niepokój, napięcie, podniecenie, splatanie, zaburzenia snu, drażliwość. W cięższych przypadkach mogą pojawić się następujące objawy: utrata poczucia rzeczywistości, zaburzenia osobowości, nadwrażliwość na dźwięk, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas, dotyk, omamy, drgawki padaczkowe.

### Zjawisko „z odbicia” i niepokój

Podczas odstawiania leczenia przejściowo może pojawić się zjawisko „z odbicia” – nasilenie objawów, które były przyczyną zastosowania benzodiazepin. Mogą temu towarzyszyć inne objawy takie jak: zmiany nastroju, niepokój, zaburzenia snu i bezsenność. Zjawisko to jest związane z nagłym odstawieniem produktu leczniczego, dlatego zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki produktu.

Dobrze jest poinformować pacjenta na początku leczenia, że leczenie trwa krótko i wyjaśnić konieczność stopniowego zmniejszania dawki. Ważne jest aby pacjent był świadomy możliwości pojawienia się efektu „z odbicia”, aby zmniejszyć niepokój związany z pojawieniem się takich objawów podczas odstawiania leczenia.

W przypadku benzodiazepin o krótkim czasie działania, efekt odstawienny może się pojawić w przerwie między dawkami zwłaszcza wtedy, gdy dawka jest duża. W przypadku benzodiazepin o długim czasie działania należy ostrzec pacjenta przed zmianą na leki krótko działające ze względu na możliwość wystąpienia objawów odstawiennych (patrz punkt 4.8).

### Niepamięć następcza

Diazepam, tak jak benzodiazepiny, może wywołać niepamięć następczą, która może pojawić się po zastosowaniu dawek terapeutycznych, a ryzyko jej pojawienia jest większe przy wyższych dawkach. Objawom niepamięci może towarzyszyć zachowanie nieadekwatne do sytuacji. Niepamięć następcza występuje najczęściej po kilku godzinach od przyjęcia produktu leczniczego i dlatego, aby zmniejszyć ryzyko związane z jej wystąpieniem, pacjent powinien mieć zapewniony 7-8 godzinny nieprzerwany sen (patrz punkt 4.8).

### Reakcje psychiczne i paradoksalne

Podczas stosowania benzodiazepin obserwowano reakcje, takie jak: niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresja, złość, wściekłość, urojenia, koszmary senne, halucynacje, psychozy, zaburzenia osobowości i inne niepożądane skutki dotyczące zachowania. Jeśli pojawi się którykolwiek z powyższych objawów należy przerwać leczenie. Prawdopodobieństwo pojawienia się takich objawów jest większe u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.8).

### Specyficzne grupy pacjentów

U dzieci benzodiazepin nie należy stosować bez starannej oceny konieczności ich zastosowania. Czas trwania leczenia należy ograniczyć do minimum. Ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy, w tej grupie diazepam należy stosować ze szczególną ostrożnością i tylko wtedy, gdy niemożliwe jest zastosowanie alternatywnych metod leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku i osłabieni powinni otrzymywać mniejszą dawkę (patrz punkt 4.2) ze względu na możliwość nasilenia się działań niepożądanych, głównie zaburzeń orientacji i koordynacji ruchowej (upadki, urazy).

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością oddechową powinni również otrzymywać mniejszą dawkę ze względu na możliwość wystąpienia depresji oddechowej.

Stosowanie benzodiazepin nie jest wskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby w związku z ryzykiem wystąpienia encefalopatii.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy podjąć typowe środki ostrożności. Okres półtrwania diazepam u tych osób nie ulega zmianie, zatem dostosowanie dawki nie jest wymagane u takich pacjentów.

Benzodiazepiny nie są wskazane w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych.

Benzodiazepiny nie powinny być stosowane w monoterapii depresji lub lęku związanego z depresją. Monoterapia tymi lekami może nasilić tendencje samobójcze.

W przypadku utrąty bliskich lub żałoby benzodiazepiny mogą hamować dostosowanie psychologiczne.

Ze względu na zawartość laktozy, produkt Neorelium nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt Neorelium może powodować reakcje alergiczne ze względu na zawartość barwnika azowego – żółcieni chinolinowej.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Interakcje farmakokinetyczne

Metabolizm utleniania diazepamu zachodzi przy udziale izoenzymów CYP3A oraz CYP2C19. Leki wpływające na aktywność tych cytochromów mogą modyfikować działanie diazepamu. Cymetydyna, ketokonazol, fluwoksamina, fluoksetyna, omeprazol, które są inhibitorami CYP3A i CYP2C19 mogą prowadzić do zwiększonego i przedłużonego działania uspokajającego. Badania wykazały, że diazepam wpływa na metaboliczną eliminację fenytoiny.

Cyzapryd może prowadzić do czasowego wzrostu działania uspokajającego doustnych benzodiazepin ze względu na zwiększenie ich wchłaniania.

##### Interakcje farmakodynamiczne

Nasilenie działania uspokajającego, wpływu na układ oddechowy oraz parametry hemodynamiczne obserwuje się przy jednoczesnym stosowaniu benzodiazepin z lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, takimi jak: leki antypsychotyczne, leki przeciwlękowe/uspokajające, przeciwdepresyjne, nasenne, przeciwpadaczkowe, narkotyczne leki przeciwbólowe, znieczulające, przeciwhistaminowe, a także z alkoholem. Pacjenci przyjmujący diazepam nie powinni pić alkoholu (patrz punkt 4.4).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### *Ciąża*

Stosowanie leku u kobiet w ciąży, zwłaszcza w I i w III trymestrze, jest dopuszczalne jedynie w sytuacji, gdy jego zastosowanie u matki jest bezwzględnie konieczne, a stosowanie bezpieczniejszego odpowiednika jest niemożliwe lub przeciwwskazane. Stosowanie diazepamu w ostatnim trymestrze ciąży lub okresie okołoporodowym może spowodować u noworodka obniżenie temperatury ciała, ciśnienia, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia oddychania u płodu i noworodka oraz osłabienie odruchu ssania.

U dzieci matek przyjmujących przewlekłe benzodiazepiny w późnym okresie ciąży rozwija się uzależnienie fizyczne oraz istnieje ryzyko pojawienia się objawów zespołu odstawiennego po urodzeniu.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny być poinformowane, by zgłosiły się do lekarza w razie planowania zajścia w ciążę lub podejrzenia o ciążę.

##### *Karmienie piersią*

W trakcie terapii diazepamem nie należy karmić piersią. Jeżeli zachodzi konieczność podania leku matce karmiącej piersią, należy odstawić dziecko od piersi.



### *Płodność*

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie oraz dane epidemiologiczne wskazują na teratogeny wpływ diazepamu.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W trakcie terapii produktem Neorelium i do 24 godzin po jej zakończeniu nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych, ani obsługiwać urządzeń będących w ruchu.

## **4.8 Działania niepożądane**

Ilość i nasilenie działań niepożądanych zależy od indywidualnej wrażliwości pacjenta oraz dawki - z reguły mają łagodny charakter i ustępują po odstawieniu leku.

Częstość działań niepożądanych pojawiających się po zastosowaniu produktu leczniczego określono następująco:

*bardzo często* ( $\geq 1/10$ ), *często* ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), *niezbyt często* ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), *rzadko* ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), *bardzo rzadko* ( $< 1/10\ 000$ ), *częstość nieznana* (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

*Częstość nieznana*: zaburzenia w składzie morfologicznym krwi.

### Reakcje nadwrażliwości

#### Zaburzenia układu immunologicznego

*bardzo rzadko*: reakcje anafilaktyczne.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Częstość nieznana*: alergiczne reakcje skórne (wysypki, świąd, pokrzywka).

### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

*Częstość nieznana*: brak apetytu.

### Zaburzenia psychiczne

*Częstość nieznana*: reakcje paradoksalne - niepokój psychoruchowy, bezsenność, zwiększona pobudliwość i agresywność, drżenie mięśniowe, drgawki.

Reakcje paradoksalne najczęściej występują po spożyciu alkoholu, u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z chorobami psychicznymi.

*Częstość nieznana*: uzależnienie psychiczne i fizyczne może rozwinąć się podczas leczenia diazepamem w dawkach terapeutycznych. Nagłe przerwanie leczenia może wywołać zespół odstawienny.

Pacjenci nadużywający alkoholu lub leków są bardziej podatni na rozwinięcie uzależnienia.

Podczas leczenia diazepamem może ujawnić się wcześniej istniejąca, niezdiagnozowana depresja.

### Zaburzenia układu nerwowego

*Częstość nieznana*: senność, spowolnienie reakcji, ból i zawroty głowy, stany splątania i dezorientacji, ataksja. Działania te występują najczęściej na początku leczenia, u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4) i z reguły ustępują w czasie trwania dalszej kuracji. W przypadku nasilenia tych reakcji odpowiednie zmniejszenie dawki zwykle zmniejsza nasilenie i częstość ich występowania.

Niekiedy, tak jak i po innych benzodiazepinach, zwłaszcza po dużych dawkach może pojawić się dyzartria z mową zamazaną i nieprawidłowym wymawianiem, zaburzenia pamięci, zaburzenia libido.

### Zaburzenia oka

*Częstość nieznana*: zaburzenia widzenia (niewyraźne, podwójne widzenie).

### Zaburzenia serca

*Częstość nieznana*: bradykardia, ból w klatce piersiowej.

#### Zaburzenia naczyniowe

*Częstość nieznana:* nieznaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

*Rzadko:* nudności, dolegliwości żołądkowe, uczucie suchości w jamie ustnej.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

*Częstość nieznana:* niewielkie podwyższenie aktywności aminotransferazy, zaburzenia czynności wątroby z wystąpieniem żółtaczki.

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

*Częstość nieznana:* drżenie mięśni, zwiódnienie mięśni.

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

*Częstość nieznana:* zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu.

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

*Częstość nieznana:* zaburzenia miesiączkowania.

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

*Częstość nieznana:* ogólne osłabienie, omdlenia.

### **4.9 Przedawkowanie**

#### *Objawy*

Po przedawkowaniu benzodiazepin zwykle mogą wystąpić: senność, niezdolność ruchów, upośledzenie wymowy i oczopląs.

Przedawkowanie diazepamu rzadko zagraża życiu, jeśli produkt leczniczy był przyjmowany jako jedyny, ale może prowadzić do osłabionego refleksu, bezdechu, obniżenia ciśnienia, depresji krążeniowej i oddechowej oraz śpiączki. Jeśli wystąpi śpiączka, zwykle trwa kilka godzin, zdarza się jednak, że trwa dłużej i powtarza się, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.

Działanie depresyjne na układ oddechowy jest bardziej nasilone u pacjentów z chorobami układu oddechowego.

#### *Postępowanie*

Należy monitorować parametry życiowe pacjenta i wprowadzać środki wspomagające, których wymaga stan kliniczny pacjenta. W razie konieczności, w przypadku pojawienia się objawów niewydolności oddechowo-krążeniowej należy zastosować leczenie objawowe.

Dalszemu wchłanianiu się produktu leczniczego można zapobiec przez podanie w ciągu 1-2 godzin węgla aktywowanego. Śpiącym pacjentom, którym podano węgiel, należy zapewnić drożność dróg oddechowych.

W przypadku ciężkiej depresji OUN należy rozważyć podanie antagonisty benzodiazepin, flumazenilu, ale tylko w ściśle monitorowanych warunkach. Flumazenil ma krótki okres półtrwania (około 1 godziny) i dlatego pacjenci, którym podano flumazenil wymagają monitorowania po zakończeniu jego działania. Flumazenil należy stosować z dużą ostrożnością w przypadku jednoczesnego podawania leków obniżających próg drgawkowy (np. trójęcyklicznych antydepresantów). W celu zapoznania się z dalszymi zaleceniami dotyczącymi prawidłowego stosowania flumazenilu, należy zapoznać się z materiałami informacyjnymi o leku.

Jeśli pojawią się drgawki nie należy podawać barbituranów.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, anksjolityki, pochodne benzodiazepiny.

Kod ATC N 05 BA 01

Diazepam należy do grupy pochodnych 1,4-benzodiazepiny. Działa hamująco na wiele struktur ośrodkowego układu nerwowego (mózg, mózdzek, układ limbiczny, podwzgórze, rdzeń kręgowy). Mechanizm działania diazepam jest w dużym stopniu związany z kwasem gamma-aminomasłowym (GABA) oraz kompleksem receptorowym, w skład którego wchodzi kanał chlorkowy, receptor GABA-A i receptor benzodiazepinowy. Diazepam stymuluje wiązanie GABA z receptorem GABA-A i zwiększa biologiczny efekt działania GABA (pośrednika w działaniu diazepam). Aktywacja receptora GABA-A prowadzi do nasilenia wnikania jonów  $\text{Cl}^-$  do neuronu i jego hiperpolaryzację, a w efekcie do zahamowania czynności komórki nerwowej.

Diazepam charakteryzuje się silnymi właściwościami przeciwlękowymi, uspokajającymi, przeciwdrgawkowymi. Działa również nasennie i zmniejsza napięcie mięśni szkieletowych.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Diazepam dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego; biodostępność wynosi około 98%. Po doustnym podaniu 20 mg diazepam maksymalne stężenie we krwi występuje po 0,9-1,3 godziny i wynosi 500 ng/ml. Okres półtrwania dla diazepam wynosi około 24 do 48 godzin, z białkami krwi wiąże się w 94 - 99%.

Diazepam wykazuje duże powinowactwo do tkanki tłuszczowej. Przenika przez barierę krew/płyn mózgowo-rdzeniowy, barierę łożyska i do mleka matki.

Diazepam jest metabolizowany w wątrobie. W wyniku tego procesu powstają aktywne metabolity: N-dezmetylodiazepam (nordiazepam), temazepam, oksazepam, które następnie ulegają sprzęganiu z kwasem glukuronowym.

Diazepam i jego metabolity są wydalone głównie z moczem.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Doustna dawka  $\text{LD}_{50}$  diazepam wynosi 720 mg/kg mc. dla myszy i 1240 mg/kg mc. dla szczurów. Badania dotyczące wpływu diazepam na rozmnażanie zostały przeprowadzone na szczurach, którym podawano lek w doustnej dawce wynoszącej 1, 10, 80 i 100 mg/kg mc. na dobę. U szczurów otrzymujących diazepam w dawce 100 mg/kg/ mc. na dobę stwierdzono zmniejszenie płodności samic i większy odsetek śmiertelności potomstwa w okresie laktacji. Przy stosowaniu dawek poniżej 100 mg/kg mc. na dobę nie zaobserwowano zwiększonej śmiertelności potomstwa.

Diazepam podawany doustnie w dawkach 1, 10 i 80 mg/kg mc. na dobę nie wykazywał działania teratogennego na płód. Natomiast przy stosowaniu diazepam w dawce 100 mg/kg mc. stwierdzono w kilku przypadkach u potomstwa wady wrodzone układu szkieletowego.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### **rdzeń tabletki**

skrobia ziemniaczana, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), żelatyna, polisorbat 80, żółcień chinolinowa (E104), talk, magnezu stearynian, laktoza jednowodna

#### **otoczka**

celulozy octanoftalan, makrogol 6000.

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić przed światłem i wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

1 blister po 20 tabletek powlekanych.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna  
ul. A. Fleminga 2  
03-176 Warszawa

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/7267

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.08.1997 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.10.2008 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMPICILLIN TZF, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
AMPICILLIN TZF, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
AMPICILLIN TZF, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ampicillin TZF, 500 mg: każda fiolka zawiera 500 mg ampicyliny (*Ampicillinum*) w postaci ampicyliny sodowej.

Substancja o znanym działaniu: zawiera 33 mg sodu

Ampicillin TZF, 1 g: każda fiolka zawiera 1 g ampicyliny (*Ampicillinum*) w postaci ampicyliny sodowej.

Substancja o znanym działaniu: zawiera 66 mg sodu

Ampicillin TZF, 2 g: każda fiolka zawiera 2 g ampicyliny (*Ampicillinum*) w postaci ampicyliny sodowej.

Substancja o znanym działaniu: zawiera 132 mg sodu

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały lub prawie biały proszek. Po rozpuszczeniu powstaje przezroczysty, opalizujący roztwór.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Ampicylina w postaci roztworu do wstrzykiwań jest wskazana w leczeniu następujących zakażeń, wywołanych przez bakterie wrażliwe, kiedy stosowanie ampicyliny w postaci doustnej jest nieodpowiednie lub niemożliwe:

- ostre i przewlekłe zakażenia układu moczowego;
- zakażenia dróg oddechowych;
- zakażenia przewodu pokarmowego;
- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych;
- zapalenie wsierdza;
- stosowanie w profilaktyce okołoporodowej.

Podając ampicylinę należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne, dotyczące odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę produktu leczniczego należy dobrać z uwzględnieniem drobnoustrojów wywołujących zakażenie, ciężkości zakażenia, wieku i masy ciała pacjenta.

## Dawkowanie

### Dorośli i dzieci o masie ciała od 40 kg

- Zakażenia układu moczowego: 500 mg co 6 godzin.
- Rzeżączkowe zapalenie układu moczowego: 2 dawki po 500 mg podane w odstępie 12 godzin.
- Pozaszpitalne zapalenie płuc **u dorosłych**: 1 – 2 g co 6 godzin.
- Pozaszpitalne zapalenie płuc **u dzieci o masie ciała > 40 kg**: 1 – 2 g co 6 godzin.
- Zakażenia przewodu pokarmowego: 500 mg co 6 godzin.
- Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych: 2 g co 4 godziny.
- Infekcyjne zapalenie wsierdza i bakteriemia o etiologii enterokokowej: 2 g co 4 godziny.

Maksymalna dawka dla dorosłych wynosi 14 g na dobę.

### Dzieci o masie ciała do 40 kg

Większość zakażeń bakteryjnych: zwykle 12,5 mg/kg mc. co 6 godzin.

Pozaszpitalne zapalenie płuc: 25 – 50 mg/kg mc. co 6 godzin

Zakażenia wczesne u noworodków

Dawkowanie zależy od wieku i masy noworodka: zwykle podaje się 100 - 200 mg/kg mc. na dobę w 2 - 4 dawkach podzielonych.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

#### ***Noworodki***

0 – 7. doba życia – 150 – 300 mg/kg mc. na dobę w 3 dawkach podzielonych.

8. – 28. dzień życia – 300 – 400 mg/kg mc. na dobę w 3 - 4 dawkach podzielonych.

#### ***Niemowlęta i dzieci***

300 – 400 mg/kg mc. na dobę w 4 - 6 dawkach podzielonych.

Maksymalna dawka dobową u dzieci wynosi 12 g.

## Profilaktyczne stosowanie ampicyliny

W profilaktyce okołoporodowej zakażeń *S. agalactiae* (jako alternatywa dla penicyliny) - pierwsza dawka 2 g *iv.* i następnie 1 g co 4 godziny do porodu.

W przedwczesnym przedporodowym pęknięciu błon płodowych: w skojarzeniu z erytromycyną; stosowana w dawce 2 g *iv.* co 4 godziny przez pierwsze 48 godzin, później przejście na amoksycylinę.

### ***Pacjenci z niewydolnością nerek***

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zwiększenie przerwy między kolejnymi podaniami leku.

Pacjentom leczonym dializą należy podać dawkę uzupełniającą po zakończeniu dializy.

## Czas stosowania

Lek należy podawać jeszcze przez 48 do 72 godzin po ustąpieniu objawów choroby (z wyjątkiem leczenia rzeżączki).

W przypadku zakażeń wywołanych przez  $\beta$ -hemolizujące szczepy paciorkowców leczenie powinno trwać co najmniej 10 dni.

## Sposób podawania

Produkt leczniczy Ampicillin TZF w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań można podawać domięśniowo lub dożylnie. Gdy tylko będzie możliwe, należy kontynuować leczenie

ampicyliną w postaci doustnej.

Sposób przygotowania roztworów, patrz punkt 6.6.

#### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ampicylinę lub inne antybiotyki  $\beta$ -laktamowe (penicyliny, cefalosporyny). Stosowanie ampicyliny jest przeciwwskazane u pacjentów z mononukleozą zakaźną lub białaczką limfatyczną ze względu na zwiększone ryzyko wysypek.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Ampicillin TZF konieczne jest zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego występowania w przeszłości reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne alergeny.

W trakcie leczenia ampicyliną rzadko mogą wystąpić ciężkie objawy nadwrażliwości w postaci reakcji anafilaktycznej. Prawdopodobieństwo takiej reakcji jest większe po podaniu antybiotyku drogą parenteralną. Prawdopodobieństwo reakcji nadwrażliwości jest większe u osób ze skłonnością do reakcji alergicznych na wiele różnych substancji. Reakcje takie opisywano u osób z alergią na penicylinę.

Jeśli wystąpi wstrząs anafilaktyczny lub obrzęk naczynioruchowy, w pierwszej kolejności należy podać epinefrynę, następnie lek przeciwhistaminowy, a jako ostatni - kortykosteroid. Należy również kontrolować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze krwi).

Ampicylinę należy ostrożnie podawać pacjentom z niewydolnością nerek. W dawkowaniu należy uwzględnić klirens kreatyniny (patrz punkt 4.2).

Ampicylinę należy ostrożnie podawać pacjentom, u których w wywiadzie stwierdzono choroby przewodu pokarmowego, szczególnie zapalenie okrężnicy.

Ampicylinę należy ostrożnie podawać pacjentom z miastenią.

W trakcie długotrwałego stosowania ampicyliny, szczególnie u pacjentów przewlekle chorych i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może wystąpić nadmierny rozwój niewrażliwych szczepów bakterii lub grzybów. Jeśli podczas leczenia ampicyliną wystąpią nowe zakażenia bakteryjne lub grzybicze, antybiotyk należy natychmiast odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Jeśli wystąpi ciężka, uporczywa biegunka, należy wziąć pod uwagę możliwość rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy (w większości przypadków wywołanego przez *Clostridium difficile*).

W takim przypadku należy przerwać podawanie ampicyliny i rozpocząć odpowiednie leczenie. Stosowanie środków hamujących perystaltykę jest przeciwwskazane.

Produkt leczniczy Ampicillin TZF, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, zawiera sód. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Ampicillin TZF, 500 mg, zawiera 33 mg sodu;

Ampicillin TZF, 1 g, zawiera 66 mg sodu;

Ampicillin TZF, 2 g, zawiera 132 mg sodu.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Probenecyd podany jednocześnie z ampicyliną powoduje zwiększenie jej stężenia we krwi oraz wydłużenie okresu półtrwania leku w surowicy.

Antybiotyki o działaniu bakteriostatycznym (np. tetracyklina, erytromycyna) podawane jednocześnie z ampicyliną mogą ingerować w bakteriobójcze działanie ampicyliny.

Allopurynol podany jednocześnie z ampicyliną nasila występowanie wysypek skórnych, zwłaszcza u pacjentów z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego we krwi.

Istnieją doniesienia o osłabianiu działania doustnych środków antykoncepcyjnych przez ampicylinę. U pacjentów leczonych ampicyliną wyniki oznaczeń glukozy w moczu mogą być fałszywie dodatnie, dlatego jeśli konieczne jest wykonanie takiego oznaczenia, zaleca się używanie testów enzymatycznych.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Badania przeprowadzone na szczurach, myszach i królikach otrzymujących ampicylinę w dawkach około 10-krotnie większych od przeciętnych dawek stosowanych u ludzi, nie wykazały teratogennego działania leku. Antybiotyk nie wpływał na płodność ani nie powodował uszkodzenia płodu. Jednak z uwagi na brak odpowiednio licznych, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych, produkt leczniczy Ampicillin TZF można stosować w okresie ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Ampicylina w niewielkich ilościach przenika do mleka kobiecego. Podczas podawania ampicyliny kobietom w okresie laktacji należy zachować ostrożność, gdyż może ona powodować uczulenie u dziecka karmionego piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ampicylina nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych ani obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Częstość działań niepożądanych pojawiających się po zastosowaniu produktu leczniczego określono następująco:

*bardzo często* ( $\geq 1/10$ ), *często* ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), *niezbyt często* ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), *rzadko* ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), *bardzo rzadko* ( $< 1/10\ 000$ ), *częstość nieznana* (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

*niezbyt często*: niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość, plamica małopłytkowa, eozynofilia, leukopenia, agranulocytoza.

##### Reakcje nadwrażliwości

##### Zaburzenia układu immunologicznego

*rzadko*: obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny, objawy choroby posurowiczej, alergiczne zapalenie naczyń.

##### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*niezbyt często*: wysypki, świąd, pokrzywka;

*rzadko*: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, pęcherzowe złuszczone zapalenie skóry, ostra uogólniona osutka krostkowa.

Jeśli wystąpi którakolwiek z powyższych reakcji uczuleniowych, należy natychmiast odstawić lek.

##### Zaburzenia układu nerwowego

*częstość nieznana*: uczucie zmęczenia, bezsenność, nadmierna ruchliwość, drgawki.

Drgawki mogą wystąpić u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) przyjmujących duże dawki leku.

##### Zaburzenia żołądka i jelit

*częstość nieznana*: biegunka, nudności, wymioty;

*rzadko*: rzekomoblaniaste zapalenie jelita grubego (może pojawić się podczas trwania lub po zakończeniu terapii). Objawy te najczęściej występują u pacjentów otrzymujących ampicylinę doustnie.



#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

*rzadko*: zapalenie wątroby, żółtaczkę cholestatyczną, niewielkie przemijające zwiększenie aktywności aminotransferazy glutaminianowo-asparaginianowej.

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

*rzadko*: śródmiąższowe zapalenie nerek.

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

*częstość nieznana*: zaczerwienienie skóry, ból w miejscu podania.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

Po przedawkowaniu ampicyliny mogą wystąpić nudności, wymioty, biegunka. Może także dojść do podrażnienia ośrodkowego układu nerwowego i wystąpienia drgawek. W przypadku przedawkowania należy natychmiast odstawić produkt leczniczy, kontrolować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie krwi) i w razie konieczności zastosować leczenie objawowe. Ampicylina może być usunięta z organizmu w procesie hemodializy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwbakteryjny do stosowania ogólnego: antybiotyk  $\beta$ -laktamowy; penicyliny o szerokim spektrum

Kod ATC: J 01 CA 01

Ampicylina jest półsyntetyczną penicyliną o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego. Należy do grupy antybiotyków  $\beta$ -laktamowych. Wspólną strukturą występującą we wszystkich lekach tej grupy jest pierścień  $\beta$ -laktamowy z wiązaniem amidowym N-C, podatnym na hydrolityczne działanie  $\beta$ -laktamaz.

Bakteriobójczy mechanizm działania ampicyliny polega na blokowaniu biosyntezy ściany komórkowej bakterii. Miejsmem docelowego działania są białka wiążące penicyliny (PBP). Białka te pełnią funkcje enzymatyczne i biorą czynny udział w powstawaniu struktury przestrzennej ściany komórkowej bakterii.

Ampicylina jest wrażliwa na działanie  $\beta$ -laktamaz.

#### **Działanie przeciwbakteryjne**

Ampicylina w warunkach *in vitro* wykazuje bakteriobójcze działanie na wymienione niżej drobnoustroje.

### Bakterie Gram-dodatnie

$\alpha$ - i  $\beta$ -hemolizujące paciorkowce, *Streptococcus pneumoniae*, gronkowce (szczepy niewytwarzające penicylinazy), *Bacillus anthracis*, *Clostridium* spp., *Corynebacterium xerose* oraz większość szczepów enterokoków.

### Bakterie Gram-ujemne

*Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, wiele szczepów *Salmonella* (w tym *Salmonella typhi*), *Shigella* spp., *Escherichia coli*.

Ampicylina jest inaktywowana przez penicylinazy, dlatego jest nieskuteczna w zakażeniach wywoływanych przez drobnoustroje wytwarzające penicylinazy, jak np. większość szczepów gronkowców, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella*, *Enterobacter* oraz niektóre szczepy *Escherichia coli*.

Bakterie odporne na inne penicyliny są również odporne na działanie ampicyliny (oporność krzyżowa). Ampicylina nie działa na drobnoustroje z rodzajów *Rickettsia*, *Mycoplasma* oraz *Miyagawanella* (zwane wielkimi wirusami).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Ampicylinę stosuje się pozajelitowo w postaci soli sodowej. Stężenie w surowicy krwi po około 1 godzinie od podania dożylnego dawki 1 g lub 2 g wynosi odpowiednio 40 do 70  $\mu\text{g/ml}$  i 109 do 150  $\mu\text{g/ml}$ . Po podaniu domięśniowym dawki 1 g stężenie wynosi 8 do 37  $\mu\text{g/ml}$ . Podwojenie dawki powoduje w przybliżeniu podwojenie stężenia ampicyliny we krwi. Okres półtrwania ampicyliny wynosi 1 do 1,9 godziny, u osób z niewydolnością nerek jest wydłużony do 4–6 godzin, zaś u pacjentów z oligurią do 15–20 godzin. U pacjentów poddawanych hemodializie okres półtrwania ampicyliny wynosi 2,5–4,5 godziny. Z białkami osocza lek wiąże się w około 20%.

Ampicylina dobrze przenika do większości tkanek i płynów ustrojowych. Wysokie stężenia osiąga w moczu (250–1000 mg/l), żółci (stężenie 50-krotnie większe niż w surowicy), płynie stawowym, płynach jamy opłucnowej i otrzewnowej, płynie osierdziowym. Przenika również do wód płodowych i płodu. W niewielkich ilościach lek przenika również do mleka kobiecego. Ampicylina w umiarkowanym stopniu przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, jednak stężenie terapeutyczne uzyskuje tylko w stanie zapalnym.

Po podaniu parenteralnym 60–80% dawki ampicyliny wydalone jest w postaci niezmienionej przez nerki, w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Zaburzenie czynności nerek powoduje zmniejszenie szybkości wydalania. W niewielkim stopniu ampicylina wydalana jest z żółcią. Podczas hemodializy 40% ampicyliny usuwane jest w ciągu 6 godzin.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak informacji o przeprowadzeniu długookresowych badań na zwierzętach, dotyczących właściwości mutagennych i rakotwórczych ampicyliny.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Ten produkt leczniczy nie zawiera substancji pomocniczych.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ampicyliny nie należy podawać z preparatami krwi ani innymi płynami zawierającymi białka (np.

hydrolizaty białek), ani z lipidowymi emulsjami do podawania dożylnego. Roztworów ampicyliny nie należy mieszać z innymi lekami w jednej strzykawce ani w butelce infuzyjnej, ze względu na możliwość inaktywacji.

### **6.3 Okres ważności**

#### Przed otwarciem fiolki

3 lata

#### Po otwarciu fiolki i przygotowaniu roztworu

Roztwory ampicyliny należy podawać zaraz po przygotowaniu.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po sporządzeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Szklana fiolka o pojemności 20 ml zamknięta gumowym korkiem i aluminiowym kapslem.

1 fiolka w tekturowym pudełku.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### Przygotowanie roztworu

##### *Wstrzyknięcia domięśniowe*

Zawartość fiolki rozpuścić w około 5 ml wody do wstrzykiwań.

##### *Wstrzyknięcia dożylna*

Zawartość fiolki rozpuścić w około 10 ml wody do wstrzykiwań. Wstrzykiwać powoli, przez około 3 do 5 minut.

##### *Infuzja dożylna*

Przygotowany roztwór o stężeniu 500 mg w 50 ml wody do wstrzykiwań (10 mg/ml) należy podawać z szybkością 100 mg/min.

**Uwaga!** Roztwory ampicyliny do wstrzykiwań domięśniowych i podań dożylnych należy przygotowywać tuż przed podaniem.

Roztworów ampicyliny nie należy mieszać z innymi lekami ze względu na możliwość inaktywacji.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm” Spółka Akcyjna  
ul. A. Fleminga 2  
03-176 Warszawa

**8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Ampicillin TZF, 500 mg: Pozwolenie nr R/3430

Ampicillin TZF, 1 g: Pozwolenie nr R/3431

Ampicillin TZF, 2 g: Pozwolenie nr R/3754

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Ampicillin TZF, 500 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.08.1990 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.05.2012 r.

Ampicillin TZF, 1 g

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.08.1990 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.05.2012 r.

Ampicillin TZF, 2 g

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.09.1995 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.05.2012 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

sierpień 2017

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

**AMPICILLIN, 250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g; proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań domięśniowych i dożylnych**

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Fiolka zawiera 250 mg, 500 mg, 1 g lub 2 g *Ampicillinum* (ampicyliny w postaci soli sodowej)

Dawki 250 mg, 500 mg, 1 g i 2 g zawierają odpowiednio 18 mg, 35 mg, 72 mg i 142 mg sodu.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań domięśniowych i dożylnych.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Ampicylinę pozajelitowo stosuje się, gdy nieodpowiednie lub niemożliwe jest podanie jej w postaci doustnej w następujących zakażeniach:

- ostre i przewlekłe zakażenia układu moczowego, wywoływane przez *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* (w tym szczepy *Salmonella typhi*), *Neisseria gonorrhoeae* (szczepy nie wytwarzające penicylinazy),
- zakażenia dróg oddechowych wywoływane przez nie wytwarzające penicylinazy szczepy bakterii *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus spp.* (w tym *Streptococcus pneumoniae*), *Staphylococcus spp.*,
- zakażenia przewodu pokarmowego wywoływane przez *Salmonella spp.* (w tym *Salmonella typhi*), *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus spp.*,
- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywoływane przez szczepy *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, wrażliwe szczepy *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* (często w skojarzeniu z aminoglikozydami),
- zapalenie wsierdza wywoływane przez wrażliwe szczepy *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*.

**Uwaga!** Przed rozpoczęciem leczenia ampicyliną należy przeprowadzić badanie<sup>(15)</sup>

lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju.

#### **4.2. Dawkowanie i sposób podania**

Dawkowanie leku powinno być uzależnione od czynnika patogenego, wieku pacjenta, masy ciała i ciężkości zakażenia.

Ampicylinę można podawać domięśniowo lub dożylnie.

Gdy to tylko będzie możliwe, należy kontynuować leczenie podając doustną postać ampicyliny.

##### **Dorośli i dzieci o masie ciała od 20 kg**

- Zakażenia układu moczowego: 500 mg co 6 godzin; rzeżączkowe zapalenie układu moczowego: 2 dawki po 500 mg podane w odstępie 12 godzin.
- Bakteryjne zakażenia dróg oddechowych: zwykle stosuje się 250 mg do 500 mg co 6 godzin.
- Zakażenia przewodu pokarmowego: 500 mg domięśniowo lub dożylnie co 6 godzin.
- Bakteryjne zapalenie opon mózgowych, zapalenie wsierdza: 1 g do 2 g domięśniowo lub dożylnie 6 do 8 razy na dobę, co 3 lub 4 godziny

Maksymalna dawka dla dorosłych wynosi 14 g na dobę.

##### **Dzieci o masie ciała do 20 kg:**

W większości zakażeń bakteryjnych zwykle podaje się 12,5 mg/kg mc. dożylnie lub domięśniowo co 6 godzin.

Bakteryjne zapalenie opon mózgowych

- **Noworodki do 2 kg masy ciała** – dożylnie lub domięśniowo, 25 mg do 50 mg/kg mc. co 12 godzin w pierwszym tygodniu życia, a następnie 50 mg/kg mc. co 8 godzin.
- **Noworodki o masie ciała 2 kg i powyżej** – dożylnie lub domięśniowo, 50 mg/kg mc. co 8 godzin w pierwszym tygodniu życia, a następnie 50 mg/kg mc. co 6 godzin.

##### **Chorzy z niewydolnością nerek**

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min) należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zwiększenie przerwy między kolejnymi podaniami

leku.

W przypadku pacjentów dializowanych, po zakończeniu dializy należy podać dawkę uzupełniającą.

#### **Czas stosowania**

Lek należy podawać jeszcze przez 48 do 72 godzin po ustąpieniu objawów chorobowych (z wyjątkiem leczenia rzeżączki).

W przypadku zakażeń wywołanych przez  $\beta$ -hemolizujące szczepy paciorkowców leczenie powinno trwać przez co najmniej 10 dni.

#### **4.3. Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na ampicylinę lub inne antybiotyki  $\beta$ -laktamowe (penicyliny, cefalosporyny).

Mononukleozą zakaźną lub białaczka limfatyczna, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia wysypek.

#### **4.4. Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania**

- Jeśli w trakcie leczenia ampicyliną wystąpi wysypka, należy zmienić antybiotyk.
- Bardzo rzadko w czasie leczenia ampicyliną mogą wystąpić ciężkie objawy nadwrażliwości w postaci reakcji anafilaktycznej. Większe prawdopodobieństwo takiej reakcji występuje po podaniu antybiotyku drogą parenteralną. Reakcje nadwrażliwości występują częściej u osób z alergią na wiele różnych substancji. Reakcje takie opisywano u osób z alergią na penicylinę. Przed podaniem pacjentowi jakiegokolwiek penicyliny należy przeprowadzić dokładny wywiad dotyczący wcześniejszego występowania reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne alergeny. W przypadku wystąpienia ostrych postaci reakcji alergicznych po podaniu ampicyliny, lek należy natychmiast odstawić i wprowadzić odpowiednie leczenie.
- Ampicylinę należy ostrożnie podawać pacjentom:
  - z niewydolnością nerek (w dawkowaniu należy uwzględnić klirens kreatyniny)
  - z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie, w szczególności w zapaleniu jelita grubego
- Długotrwałe leczenie ampicyliną może spowodować nadmierne namnażanie się niewrażliwych na lek drobnoustrojów (np. *Candida albicans*, *Pseudomonas*

*aeruginosa*). Dotyczy to zwłaszcza osób przewlekle chorych lub z zaburzoną odpornością organizmu.

- Antybiotyki o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego mogą niekiedy wywoływać rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Zaburzenia składu prawidłowej flory bakteryjnej w jelitach umożliwia namnożenie pałeczki *Clostridium difficile*, której toksyny wywołują objawy kliniczne rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Dlatego u pacjentów, u których biegunka wystąpiła podczas stosowania antybiotyku lub wkrótce po jego odstawieniu, należy wziąć pod uwagę takie rozpoznanie. W przypadku stwierdzenia rzekomobłoniastego zapalenia jelit konieczne jest niezwłoczne przerwanie podawania ampicyliny i zastosowanie odpowiedniego leczenia. W lżejszych przypadkach wystarcza zwykle odstawienie leku, w cięższych podaje się doustnie metronidazol lub wankomycynę. Przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit lub innych działających zapierająco.

#### 4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Probenecyd podany równocześnie z ampicyliną powoduje wzrost jej stężenia we krwi oraz wydłużenie okresu półtrwania leku w surowicy.
- Ampicylina wykazuje działanie antagonistyczne z antybiotykami działającymi bakteriostatycznie (tetracykliną i erytromycyną).
- Allopurinol podany równocześnie z ampicyliną nasila występowanie wysypek skórnych, zwłaszcza u pacjentów z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego we krwi.
- Istnieją doniesienia o osłabianiu działania doustnych środków antykoncepcyjnych przez ampicylinę.
- U pacjentów leczonych ampicyliną wyniki oznaczeń glukozy w moczu mogą być fałszywie dodatnie, dlatego w przypadku konieczności wykonania takiego oznaczenia zaleca się wykonywanie testów enzymatycznych.

#### 4.6. Ciąża i laktacja

Badania przeprowadzone na szczurach, myszach i królikach otrzymujących ampicylinę w dawkach około 10 razy większych od przeciętnych dawek stosowanych u ludzi, nie wykazały teratogennego działania leku. Antybiotyk nie wpływał na płodność, ani nie powodował uszkodzenia płodu. Jednak z uwagi na brak odpowiednio licznych, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych, lek może być stosowany w ciąży



jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Lek w niewielkich ilościach przenika do mleka matki. Podczas podawania ampicyliny kobietom w okresie laktacji należy zachować ostrożność, gdyż może powodować uczulenie u karmionego dziecka.

#### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Brak danych o ujemnym wpływie leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

#### **4.8. Działania niepożądane**

- Reakcje alergiczne - rumień, wysypka, pokrzywka, gorączka. Ciężkie reakcje alergiczne (w tym wstrząs anafilaktyczny, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka) występują rzadko, z reguły u pacjentów uczulonych na liczne alergenry, którym podawano duże dawki leku. W razie wystąpienia jakiegokolwiek reakcji alergicznej należy natychmiast odstawić ampicylinę i zastosować inny antybiotyk.
- Przemijające zmiany w obrazie krwi (niedokrwistość, trombocytopenia, plamica małopłytkowa, eozynofilia, leukopenia, agranulocytoza).
- Zapalenie wątroby, żółtaczkę cholestatyczną, niewielkie, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferazy glutaminianowo-asparaginianowej.
- Zaburzenia czynności układu pokarmowego - biegunka, nudności, wymioty, rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (może pojawić się podczas trwania lub po zakończeniu terapii). Objawy te najczęściej występują u pacjentów otrzymujących ampicylinę doustnie.

#### **4.9. PRZEDAWKOWANIE**

Po przedawkowaniu ampicyliny mogą wystąpić nudności, wymioty, biegunka. Może także dojść do podrażnienia ośrodkowego układu nerwowego i wystąpienia drgawek. W przypadku przedawkowania lek należy natychmiast odstawić, monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie krwi) i w razie konieczności zastosować leczenie objawowe.

Ampicylina może być usunięta z organizmu w procesie hemodializy.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** penicyliny o szerokim spektrum

**Kod ATC:** J 01 CA 01

Ampicylina jest półsyntetyczną penicyliną o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego. Należy do grupy antybiotyków  $\beta$ -laktamowych. Wspólną strukturą występującą we wszystkich lekach tej grupy jest pierścień  $\beta$ -laktamowy z wiązaniem amidowym N-C, podatnym na hydrolityczne działanie  $\beta$ -laktamaz. Bakteriobójczy mechanizm działania ampicyliny polega na blokowaniu biosyntezy ściany komórkowej bakterii. Miejscem docelowego działania są białka wiążące penicyliny (PBP). Białka te pełnią funkcje enzymatyczne i biorą czynny udział w powstawaniu struktury przestrzennej ściany komórkowej bakterii.

Ampicylina jest wrażliwa na działanie  $\beta$ -laktamaz.

**Aktywność przeciwbakteryjna:**

Ampicylina w warunkach *in vitro* wykazuje bakteriobójcze działanie na następujące drobnoustroje:

**Bakterie Gram-dodatnie**

$\alpha$ - i  $\beta$ -hemolizujące paciorkowce, *Staphylococcus pneumoniae*, gronkowce (szczepy nie wytwarzające penicylinazy), *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp.*, *Corynebacterium xerose* oraz większość szczepów enterokoków

**Bakterie Gram-ujemne**

*Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, wiele szczepów *Salmonella* (w tym *Salmonella typhosa*), *Shigella spp.*, *Escherichia coli*

Ampicylina jest inaktywowana przez penicylinazy, dlatego też jest nieskuteczna w zakażeniach wywoływanych przez drobnoustroje wytwarzające penicylinazy, jak np. większość szczepów gronkowców, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* oraz niektóre szczepy *Escherichia coli*. Ampicylina nie działa na *Rickettsia*, *Mycoplasma* oraz *Miyagawanella* (zwane wielkimi wirusami).

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Ampicylinę stosuje się pozajelitowo w postaci soli sodowej. Stężenie leku w surowicy krwi, po około 1 godzinie, po podaniu dożylnym w dawce 1 g lub 2 g wynosi odpowiednio 40 do 70  $\mu\text{g/ml}$  i 109 do 150  $\mu\text{g/ml}$ . Po podaniu domięśniowym w dawce 1 g stężenie wynosi 8 do 37  $\mu\text{g/ml}$ . Podwojenie dawki powoduje w przybliżeniu podwojenie stężenia leku we krwi.

Okres półtrwania ampicyliny wynosi 1 do 1,9 godziny, a u osób z niewydolnością nerek jest wydłużony do 4 – 6 godzin i do 15 – 20 godzin u pacjentów z oligurią.

U pacjentów poddawanych hemodializie okres półtrwania ampicyliny wynosi 2,5 - 4,5 godzin.

Z białkami osocza lek wiąże się w około 20%.

Ampicylina dobrze przenika do większości tkanek i płynów ustrojowych. Wysokie stężenia osiąga w moczu (250 – 1000 mg/l), żółci (stężenie 50 razy większe niż w surowicy), płynie stawowym, płynach jamy opłucnowej i otrzewnowej, płynie osierdziowym. Przenika również do wód płodowych i płodu. W niewielkich ilościach lek przenika również do mleka matki. Ampicylina umiarkowanie przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, jednak stężenia terapeutyczne uzyskuje się tylko w stanie zapalnym.

Po podaniu parenteralnym 60 – 80% dawki ampicyliny wydalone jest w postaci niezmienionej przez nerki, w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Upośledzenie czynności nerek powoduje zmniejszenie szybkości wydalania leku. W niewielkim stopniu lek wydalaný jest z żółcią.

Podczas hemodializy 40% ampicyliny wydalone jest w ciągu 6 godzin.

## 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak informacji o przeprowadzeniu długoterminowych badań na zwierzętach dotyczących mutagennych i kancerogennych właściwości ampicyliny.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Nie ma

### 6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Ampicyliny nie należy podawać z preparatami krwi lub innymi płynami zawierającymi białka (np. hydrolizatami białek), lub z lipidowymi emulsjami do podań dożylnych.

Roztworów ampicyliny nie powinno się mieszać z innymi lekami w jednej strzykawce lub butelce z płynami do wlewów ze względu na możliwość jej inaktywacji.

### 6.3. Okres trwałości

3 lata

### 6.4. Warunki przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

### 6.5. Opakowanie

Opakowanie zawierające 1 fiolkę lub 20 fiolek po 250 mg lub 500 mg.

Opakowanie zawierające 1 fiolkę lub 10 fiolek po 1 g lub 2 g.

### 6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania leku

#### Wstrzyknięcia domięśniowe:

Zawartość fiolki rozpuścić w 1,5 do 5 ml wody do wstrzykiwań (odpowiednio do dawki).

#### Wstrzyknięcia dożylnie:

Zawartość fiolki rozpuścić w 5 do 10 ml wody. Wstrzykiwać powoli, przez około 3 do 5 minut.

#### Wlewy kroplowe:

Przygotowany roztwór o stężeniu 500 mg w 50 ml (10 mg/ml) wody do wstrzykiwań należy podawać z szybkością 100 mg/min.

**Uwaga!** Roztwory ampicyliny do wstrzykiwań domięśniowych i dożylnych należy przygotowywać tuż przed podaniem.

Roztworów ampicyliny nie należy mieszać z innymi lekami ze względu na możliwość jej inaktywacji.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne ``Polfa`` Spółka Akcyjna  
ul. A.Fleminga 2  
03-176 Warszawa

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

dawka 250 mg: 2820  
R/3429

dawka 500 mg: 2821  
R/3430

dawka 1 g: 2822  
R/3431

dawka 2 g: 6389  
R/3754

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA JEGO PRZEDŁUŻENIA**

dawka 250 mg: 28.08.90  
02.03.00

dawka 500 mg: 28.08.90  
02.03.00

dawka 1 g: 28.08.90  
02.03.00


dawka 2 g: 18.08.95  
12.12.00

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych,  
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
ZATWIERDZA

dn. 24.01.2006 r.

080703zm/pol/rerej19'10'04

**p.o. PREZESA**  
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych  
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
  
dr n. farm. Leszek Borkowski

## **Nota prawna**

Polfa Tarchomin S.A. dokłada wszelkich starań, aby umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego informacje były ścisłe i poprawne. Pomimo tego Polfa Tarchomin S.A. nie może zagwarantować, że informacje umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego są w każdym momencie kompletne oraz aktualne.

Jakiegokolwiek wykorzystywanie lub stosowanie preparatów, leków i środków Polfy Tarchomin S.A., zwłaszcza wydawanych na receptę, a także wszelkich innych informacji zawartych w tym serwisie, odbywać się może jedynie po wcześniejszej konsultacji z lekarzem i zapoznaniu się z informacją dołączoną do każdego sprzedawanego preparatu lub leku. Polfa Tarchomin S.A. nie ponosi odpowiedzialności za skutki wykorzystania informacji pobranych z niniejszego serwisu.

Środki farmaceutyczne Polfy Tarchomin S.A. są dopuszczone do obrotu w Polsce na podstawie odpowiednich przepisów prawa oraz decyzji organów administracyjnych.

Prawa autorskie do Charakterystyki Produktu Leczniczego przysługują Polfie Tarchomin S.A. Jakiegokolwiek drukowanie, kopiowanie i inne rodzaje wykorzystania mogą odbywać się jedynie i wyłącznie w celach niekomercyjnych, w zakresie użytku własnego. Inne wykorzystania mogą następować wyłącznie za pisemną zgodą Polfy Tarchomin S.A.

Nazwy handlowe umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego stanowią zarejestrowane znaki towarowe i jakiegokolwiek ich wykorzystywanie odbywać się może jedynie za zgodą ich właścicieli.

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clonazepamum TZF, 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 1 mg klonazepamu (*Clonazepamum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: alkohol etylowy bezwodny, alkohol benzylový.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Bezbarwny lub lekko żółtawo-zielonkawy roztwór

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Clonazepamum TZF w postaci roztworu do wstrzykiwań jest lekiem do przerywania wszystkich postaci klinicznych stanu padaczkowego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie i czas leczenia należy określić dla każdego pacjenta indywidualnie, w zależności od stanu klinicznego i wieku pacjenta.

##### Dorośli

Zwykle 1 mg; jeśli konieczne, dawkę można powtórzyć.

Nie należy przekraczać 20 mg na dobę.

##### Niemowlęta i dzieci

Zwykle 0,5 mg; zawartość pół ampułki rozcieńczona taką samą ilością rozpuszczalnika, w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku są bardziej wrażliwi na leki działające na ośrodkowy układ nerwowy. Stosując klonazepam w tej grupie wiekowej należy zachować szczególną ostrożność.

##### Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby i (lub) nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek należy zachować ostrożność. Może być konieczne zmniejszenie dawki.

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od stopnia niewydolności chorego narządu.

**Produktu nie należy odstawiać nagle, konieczne jest zawsze stopniowe zmniejszanie dawki.**

#### Czas leczenia

Czas leczenia należy ograniczyć do minimum. Tak jak w przypadku innych benzodiazepin lub leków podobnych do benzodiazepin, klonazepam należy odstawiać stopniowo, nawet, jeśli lek podawany był krótko. Stopniowe zmniejszanie dawki należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta.

#### Sposób podawania

*Produkt można podawać wyłącznie po uprzednim rozcieńczeniu (patrz: punkt 6.6).*

Roztwory produktu leczniczego Clonazepamum TZF należy podawać powoli. Szybkość wstrzyknięcia dożylnego u dorosłych pacjentów nie powinna przekraczać 0,25 mg – 0,5 mg na minutę (0,5 – 1 ml roztworu po rozcieńczeniu). Podczas podawania dożylnego należy monitorować EEG, drożność oddechową i ciśnienie krwi; zawsze powinien być też dostępny zestaw do resuscytacji.

#### Wstrzyknięcia dożylna

Roztwór produktu leczniczego Clonazepamum TZF należy podawać powoli w duże żyły podłokciowe (przygotowanie rozcieńzonego roztworu patrz pkt 6.6).

#### Wlew dożylny

Produkt leczniczy Clonazepamum TZF można podawać w powolnym wlewie kroplowym, po uprzednim rozcieńczeniu glukozą lub płynem fizjologicznym (patrz pkt 6.6).

Roztwór produktu leczniczego Clonazepamum TZF można podawać również domięśniowo, ale tylko w sytuacjach nagłych, kiedy dostęp do żyły jest utrudniony lub niemożliwy. Roztwór należy wstrzykiwać powoli w duże grupy mięśni.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na benzodiazepiny lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ostra niewydolność płuc

Ciężka niewydolność oddechowa

Zespół bezdechu sennego

Miastenia

Z uwagi na zawartość alkoholu benzyłowego produktu leczniczego nie należy podawać noworodkom, a zwłaszcza wcześniakom.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed rozpoczęciem leczenia klonazepamem należy przeprowadzić dokładną analizę istniejących zaburzeń.

Ogólne informacje dotyczące efektów obserwowanych po leczeniu benzodiazepinami i innymi lekami działającymi podobnie do benzodiazepin, które należy brać pod uwagę przepisując klonazepam.

#### Tolerancja

Regularne stosowanie benzodiazepin, w tym klonazepamu, przez kilka tygodni może prowadzić do zmniejszenia skuteczności ich działania.

#### Uzależnienie

Stosowanie benzodiazepin może prowadzić do uzależnienia psychicznego i fizycznego. Ryzyko uzależnienia zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia i jest większe u pacjentów uzależnionych od alkoholu, narkotyków lub leków.



W przypadku rozwinięcia się uzależnienia, nagłe odstawienie leku może doprowadzić do wystąpienia objawów zespołu odstawienia, którego objawy mogą wystąpić nawet w przerwach pomiędzy poszczególnymi dawkami, zwłaszcza, jeśli lek jest podawany w dużych dawkach.

#### Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem opioidów

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Clonazepamum TZF i opioidów może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Ze względu na takie ryzyko, jednoczesne przepisywanie leków uspokajających, takich benzodiazepiny, lub leków o podobnym działaniu, takich jak produkt leczniczy Clonazepamum TZF, z opioidami powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których alternatywne sposoby leczenia nie są możliwe. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Clonazepamum TZF jednocześnie z opioidami, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy (patrz także ogólne zalecenie dotyczące dawkowania w punkcie 4.2).

Pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych, depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym, zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów (w stosownych przypadkach) o tych objawach (patrz punkt 4.5).

#### Niepamięć następca

Klonazepam, tak jak inne benzodiazepiny, może wywołać niepamięć następca. Stan taki najczęściej pojawia się po kilku godzinach od przyjęcia leku, zwłaszcza w dużej dawce.

#### Reakcje paradoksalne

Klonazepam, tak jak inne benzodiazepiny, może wywołać reakcje paradoksalne, do których należą: niepokój ruchowy, pobudzenie, drażliwość, agresywność, wrogość, koszmary senne, omamy, psychozy, somnambulizm, zaburzenia osobowości, nasiloną bezsenną. Reakcje te znacznie częściej obserwuje się u pacjentów w podeszłym wieku lub uzależnionych od alkoholu.

W przypadku wystąpienia takich objawów klonazepam należy odstawić.

#### Depresja

Klonazepam należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów z depresją i (lub) próbami samobójczymi w wywiadzie. U pacjentów tych mogą występować skłonności samobójcze. Pacjenci ci powinni znajdować się pod ścisłym nadzorem.

#### Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku częściej występują nasilone działania niepożądane, zwłaszcza zaburzenia orientacji i koordynacji ruchowej (upadki, urazy). Dlatego w tej grupie wiekowej zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas leczenia klonazepamem i zazwyczaj zmniejszyć dawkowanie.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością płuc i (lub) z przewlekłą niewydolnością oddechową (np. obturacyjną chorobą płuc) powinni otrzymywać możliwie najmniejsze skuteczne dawki. Dawki klonazepamu muszą być dokładnie dostosowane do indywidualnych wymagań tych pacjentów jak również pacjentów leczonych innymi ośrodkowo działającymi lekami lub środkami przeciwdrgawkowymi (przeciwpadaczkowymi) (patrz: punkt 4.5).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek należy podjąć typowe środki ostrożności.

U pacjentów z ataką mózdzkową i rdzeniową, z zatruciem alkoholem lub lekami i u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby (np. marskość wątroby) klonazepam można stosować tylko z zachowaniem szczególnej ostrożności.

Benzodiazepiny należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów uzależnionych od alkoholu, narkotyków lub leków w wywiadzie. Pacjenci ci powinni być objęci ścisłą kontrolą podczas leczenia

klonazepamem, ponieważ są oni w grupie ryzyka rozwinięcia się przyzwyczajenia i uzależnienia psychicznego.

Klonazepam należy stosować z ostrożnością u pacjentów z jaskrą.

Klonazepam może powodować nadmierne wydzielanie śliny i wydzielin w drogach oddechowych, zwłaszcza u niemowląt i małych dzieci. Podczas leczenia należy kontrolować drożność dróg oddechowych.

Klonazepam u pacjentów z porfirią może prowokować napady padaczki.

Podczas podawania dożylnego należy wybrać żyłę o odpowiedniej wielkości i podawać lek bardzo wolno z ciągłym monitorowaniem czynności oddechowej i ciśnienia krwi. Jeśli wstrzyknięcie wykonywane jest za szybko lub wielkość żyły jest niewystarczająca, istnieje ryzyko zakrzepowego zapalenia, które może prowadzić do zakrzepicy żyłnej. Szybkie podawanie leku może również wywołać depresję oddechową.

Clonazepamum TZF zawiera alkohol benzylowy (31 mg w 1 ml).

Dożylne podawanie alkoholu benzylowego noworodkom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych i śmierci (tzw. "gasping syndrome"). Minimalna ilość alkoholu benzylowego, przy której mogą wystąpić objawy toksyczności jest nieznana.

Zwiększone ryzyko istnieje u małych dzieci z powodu kumulacji.

Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

Produkt leczniczy Clonazepamum zawiera alkohol etylowy. Ilość alkoholu w objętości (158 mg w 1 ml) tego leku jest równoważna 4 ml piwa lub 1,6 ml wina.

Jednoczesne podawanie z lekami zawierającymi, np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane, w szczególności u małych dzieci o małej zdolności metabolicznej lub z niedojrzałością metaboliczną.

Ponieważ ten lek podaje się zwykle powoli przez ponad 24 godzin, działanie alkoholu może być zmniejszone.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Depresyjny wpływ klonazepamu na ośrodkowy układ nerwowy nasilają leki działające na ośrodkowy układ nerwowy jak np. leki do znieczulenia ogólnego (anestetyki), leki nasenne, psychotropowe, narkotyczne leki przeciwbólowe, leki zwiotczające mięśnie, inne leki przeciwdrgawkowe. Taki sam efekt powoduje alkohol. W przypadku terapii skojarzonej z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy dawkę każdego leku należy dostosować indywidualnie, tak by otrzymać optymalny efekt.

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających, takich jak produkt leczniczy Clonazepamum TZF lub inne benzodiazepiny, lub leki o podobnym działaniu do benzodiazepin, z opioidami, zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu z powodu dodatkowego, sumującego się depresyjnego działania na OUN. Dawka i czas ich jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

U pacjentów otrzymujących jednocześnie klonazepam z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, zwłaszcza z grupy pochodnych hydantoiny lub z fenobarbitem, obserwuje się znaczne nasilenie działań niepożądanych takich, jak sedacja, apatia, toksyczność. U pacjentów tych należy zachować szczególną ostrożność podczas ustalania dawkowania, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia.

Skojarzona terapia klonazepamu z sodu walproinianem w większości przypadków jest skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjentów, ale należy pamiętać, że niekiedy może indukować stany padaczkowe o typie napadów nieświadomości.

Cymetydyna, erytromycyna, disulfiram, fluwoksamina, fluoksetyna, omeprazol, doustne środki antykoncepcyjne, jako inhibitory izoenzymów cytochromu P-450, hamują procesy biotransformacji benzodiazepin (zmniejszają ich klirens), co może spowodować nasilenie ich działania farmakologicznego.

Ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina i walproinian jako induktory enzymów wątrobowych, przyspieszają metabolizm benzodiazepin (zwiększają ich klirens), co może spowodować osłabienie ich działania farmakologicznego.

Klonazepam podawany jednocześnie z fenytoiną lub prymidonem zwiększał niekiedy ich stężenie w surowicy.

Alkohol może wywoływać napady padaczki. Pacjentom podczas leczenia nie wolno pić alkoholu. W skojarzeniu z klonazepamem alkohol może modyfikować skutki działania leku, zmniejszając skuteczność leczenia i zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich, nieprzewidywalnych działań niepożądanych.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### *Ciąża*

Stosowanie leku u kobiet w ciąży, zwłaszcza w I i w III trymestrze, jest dopuszczalne jedynie w sytuacji, gdy jego zastosowanie u matki jest bezwzględnie konieczne, a stosowanie bezpieczniejszego odpowiednika jest niemożliwe lub przeciwwskazane. Stosowanie klonazepamu w ostatnim trymestrze ciąży lub okresie okołoporodowym może spowodować u noworodka obniżenie temperatury ciała, ciśnienia, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia oddychania oraz osłabienie odruchu ssania. U dzieci matek przyjmujących przewlekłe benzodiazepiny w późnym okresie ciąży rozwija się uzależnienie fizyczne oraz istnieje ryzyko pojawienia się objawów zespołu odstawienia po urodzeniu. Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, by zgłosiły się do lekarza w razie planowania zajścia w ciążę lub podejrzenia o ciążę.

##### *Karmienie piersią*

Klonazepam przenika do mleka kobiecego. Nie powinien być podawany kobietom karmiącym piersią.

##### *Płodność*

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie oraz dane epidemiologiczne wskazują na działanie teratogenne klonazepamu.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Pacjenci chorzy na padaczkę nie powinni prowadzić samochodów.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Liczba i nasilenie działań niepożądanych zależy od indywidualnej wrażliwości pacjenta oraz dawki. Odstawienie klonazepamu z powodu ciężkich działań niepożądanych zdarza się rzadko.

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

zaburzenia w składzie morfologicznym krwi

##### Reakcje nadwrażliwości

*Zaburzenia układu immunologicznego:* reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy opisywano bardzo rzadko

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* alergiczne reakcje skórne (wysypki, świąd, pokrzywka)

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

brak apetytu

#### Zaburzenia psychiczne

reakcje paradoksalne - niepokój psychoruchowy, bezsenność, zwiększona pobudliwość i agresywność, nerwowość, wrogość, zaburzenia snu, koszmary, zaburzenia osobowości, drżenie mięśniowe, drgawki (nowe rodzaje)

Reakcje paradoksalne najczęściej występują po spożyciu alkoholu, u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z chorobami psychicznymi.

Uzależnienie psychiczne i fizyczne może rozwinąć się podczas leczenia klonazepamem w dawkach terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia wzrasta w miarę zwiększania dawek i czasu trwania terapii. Szczególnie podatni na rozwój uzależnienia są pacjenci z wywiadem choroby alkoholowej lub innych uzależnień.

Nagłe przerwanie leczenia może wywołać zespół odstawienia.

Podczas leczenia klonazepamem może ujawnić się wcześniej istniejąca, niezdiagnozowana depresja.

#### Zaburzenia układu nerwowego:

senność, spowolnienie reakcji, ból i zawroty głowy, nadwrażliwość na światło, stany splątania i dezorientacji, ataksja. Działania te występują najczęściej na początku leczenia, u pacjentów w podeszłym wieku i z reguły ustępują w czasie trwania dalszej kuracji. W przypadku nasilenia tych reakcji odpowiednie zmniejszenie dawki zwykle zmniejsza nasilenie i częstość ich występowania.

Niekiedy, tak jak po innych benzodiazepinach, zwłaszcza po dużych dawkach może pojawić się dyzartria z mową zamazaną i nieprawidłowym wymawianiem, zaburzenia pamięci.

#### Zaburzenia oka:

zaburzenia widzenia (niewyraźne, podwójne widzenie, oczopląs)

#### Zaburzenia serca:

bradykardia, ból w klatce piersiowej

#### Zaburzenia naczyniowe:

nieznaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

rzadko depresja ośrodka oddechowego - może pojawić się zwłaszcza przy jednoczesnym stosowaniu innych leków działających depresyjnie na ośrodek oddechowy. U niemowląt i dzieci, w szczególności, gdy występują zaburzenia psychiczne, klonazepam może zwiększać ilość wydzieliny oskrzelowej i śliny. W takich przypadkach zalecane jest częste sprawdzanie drożności dróg oddechowych.

#### Zaburzenia żołądka i jelit:

nudności, dolegliwości żołądkowe, uczucie suchości w jamie ustnej, niesmak pojawiają się rzadko

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

niewielkie podwyższenie aktywności aminotransferazy, zaburzenia czynności wątroby z wystąpieniem żółtaczk

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

pokrzywka, wypryski, wypadanie włosów, zaburzenia pigmentacji

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

osłabienie mięśni, drżenie mięśni, bóle mięśniowe

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

zatrzymanie moczu, mimowolne oddawanie moczu lub nietrzymanie moczu

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia libido, impotencja. Opisywano pojedyncze przypadki przedwczesnego rozwoju płciowego u dzieci z pojawieniem się drugorzędowych cech płciowych.

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

ogólne osłabienie, omdlenia.

W niektórych postaciach padaczki podczas długotrwałego leczenia może zwiększyć się częstość napadów.

Niekiedy w miejscu podania dożylnego może dojść do zapalenia żyły.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301; faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### *Objawy*

Objawy przedawkowania i zatrucia klonazepamem są zróżnicowane i zależą od wieku i cech osobniczych pacjenta.

Mogą pojawić takie objawy jak: senność, stan dezorientacji, zawroty głowy, osłupienie, niewyraźna mowa, a w ciężkich przypadkach utrata przytomności i śpiączka z równoczesnym zahamowaniem oddechu i zapadnięciem naczyniową.

### *Postępowanie*

Postępowanie przy przedawkowaniu klonazepamu jest przede wszystkim objawowe.

Pacjentom, którym podano klonazepam w dawce powyżej 0,4 mg/kg mc., a od przyjęcia nie upłynęła godzina, należy rozważyć podanie węgla aktywnego (50 g dla dorosłych, 10 do 15 g dla dzieci). U pacjentów, u których w ciągu 4 godzin od podania leku nie pojawiły się żadne objawy zatrucia, istnieje duże prawdopodobieństwo, że nie pojawią się one w ogóle.

Należy kontrolować drożność dróg oddechowych, tętno i ciśnienie tętnicze krwi.

Swoistym antidotum jest flumazenil (antagonista receptorów benzodiazepinowych), który można podać dożylnie w nagłej sytuacji.

### *Ostrzeżenie*

Flumazenil nie jest wskazany u pacjentów:

- uczulonych na flumazenil,
- u których zastosowano benzodiazepiny z powodu ratowania życia (nadciśnienie mózgowe, stany padaczkowe),
- w stanie zatrucia (przedawkowania) trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi,
- uzależnionych od benzodiazepin i innych ligandów receptorów benzodiazepinowych (np. zolpidem, zopiklon),
- z padaczką przyjmujących klonazepam przewlekłe.

Chociaż flumazenil sam wykazuje słabe działanie przeciwdrgawkowe, jednak nagłe zablokowanie działania benzodiazepiny może spowodować napad drgawkowy, zwłaszcza u osób z padaczką w wywiadzie. W celu

zahamowania drgawek po przedawkowaniu flumazenilu często stosuje się barbiturany (fenobarbital).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe; pochodne benzodiazepiny  
Kod ATC - N03AE01

Klonazepam jest pochodną benzodiazepiny. Działa na wiele struktur ośrodkowego układu nerwowego - przede wszystkim na układ limbiczny i podwzgórze, czyli struktury związane z regulacją czynności emocjonalnych. Jak wszystkie benzodiazepiny nasila on hamujące działanie neuronów GABA-ergicznych w obrębie kory mózgowej, hipokampu, mózdzku, rdzenia i innych struktur ośrodkowego układu nerwowego. Następstwem tego jest zmniejszenie aktywności różnych grup neuronów: noradrenergicznych, cholinergiczych, dopaminergiczych i serotonergiczych. Stwierdzono istnienie swoistych dla benzodiazepin miejsc wiązania, które są białkowymi strukturami błonowymi, mającymi związek z kompleksem złożonym z receptora GABA - A oraz kanału chlorkowego.

Działanie klonazepamu polega na zmianie „czułości” receptora GABA-ergicznego, co powoduje zwiększenie powinowactwa tego receptora do kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), który jest endogennym neuroprzekaźnikiem hamującym. Wynikiem aktywacji receptora benzodiazepinowego lub GABA-A jest zwiększenie napływu jonów chloru do wnętrza neuronu przez kanał chlorkowy. Prowadzi to do hiperpolaryzacji błony komórkowej i w efekcie do zahamowania czynności neuronu (tzn. uwalniania neuroprzekaźnika).

Klinicznie klonazepam wykazuje działanie przeciwdrgawkowe, przeciwlękowe, uspokajające, działa również umiarkowanie nasennie i zmniejsza napięcie mięśni szkieletowych. Klonazepam podnosi próg drgawkowy i zapobiega występowaniu uogólnionych napadów drgawkowych. Łagodzi przebieg zarówno napadów padaczkowych uogólnionych jak i ogniskowych.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Klonazepam po dożylnym podaniu szybko osiąga maksymalne stężenie we krwi. Wiąże się z białkami krwi w około 85%.

#### Dystrybucja

Średni poziom dystrybucji klonazepamu ocenia się na około 3 l/kg.

Klonazepam przenika przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy i przez łożysko, przenika również do mleka.

#### Metabolizm

Biotransformacja klonazepamu odbywa się w wątrobie z udziałem oksydacyjnej hydroksylacji i redukcji. W wyniku biotransformacji powstają metabolity (biologiczne aktywne i nieaktywne), które nie mają wpływu na działanie związku macierzystego.

#### Eliminacja

Okres półtrwania eliminacji wynosi 20 - 40 godzin (średnio 30 godzin).

Wydalany jest głównie z moczem w postaci metabolitów.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

U noworodków zwierząt doświadczalnych (myszy i szczury) otrzymujących klonazepam w dawkach 3, 9 i 18 razy większych od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, obserwowano co najmniej dwukrotny wzrost działania teratogennego klonazepamu w porównaniu do grupy kontrolnej.

Brak danych dotyczących rakotwórczego działania klonazepamu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Alkohol etylowy bezwodny  
Alkohol benzylowy  
Kwas octowy lodowaty  
Glikol propylenowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Roztworu produktu leczniczego Clonazepamum TZF nie można rozcieńczać roztworem sodu wodorowęglanu oraz innymi roztworami, które mogą powodować wytrącenie się klonazepamu.

### **6.3 Okres ważności**

Roztwór w ampułce przed otwarciem

3 lata

Po otwarciu ampułki

Roztwory klonazepamu należy podawać zaraz po przygotowaniu.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po sporządzeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułka ze szkła I klasy hydrolitycznej o pojemności 2 ml w tekturowym pudełku.

10 ampułek po 1 ml

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Przygotowanie roztworów

*Wstrzyknięcia domięśniowe*

Zawartość ampułki rozcieńczyć co najmniej 1 ml wody do wstrzykiwań i podawać powoli w duże grupy mięśni.

*Wstrzyknięcia dożylnie*

Zawartość ampułki rozcieńczyć co najmniej 1 ml wody do wstrzykiwań i podawać powoli w żyłę podłokciową.

*Wlew dożylny*

Dawkę do 3 mg (3 ampułki) rozcieńczyć w 250 ml 0,9% roztworu sodu chlorku lub w 5% lub 10% roztworze glukozy.

Roztwory klonazepamu należy podawać zaraz po przygotowaniu.

Klonazepam z roztworu może adsorbować się na powierzchniach wykonanych z PCV, dlatego do przygotowywania roztworów klonazepamu zaleca się używanie szklanych naczyń. Jeśli konieczne jest użycie torebek do infuzji wykonanych z PCV, lek należy podawać nie dłużej niż przez 2 godziny.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna  
ul. A. Fleminga 2  
03-176 Warszawa

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/1664

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.01.1993 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.06.2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**



## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

CLONAZEPAMUM TZF 0,5 mg tabletki

CLONAZEPAMUM TZF 2 mg tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletki zawiera 0,5 mg lub 2 mg klonazepamu (*Clonazepamum*).

Substancje pomocnicze biologicznie czynne: laktoza.

Pełny skład substancji pomocniczych, patrz: punkt. 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Clonazepamum TZF 0,5 mg: tabletki koloru łososiowego o nierównym wybarwieniu powierzchni, kształt tabletek okrągły, obustronnie płaski, bez wykruszonych brzegów i pęknięć, posiadają krzyżyk dzielący tabletkę na cztery części.

Clonazepamum TZF 2 mg: tabletki barwy białej do jasnokremowej, kształt tabletek okrągły, obustronnie płaski, bez wykruszonych brzegów i pęknięć, posiadają krzyżyk dzielący tabletkę na cztery części.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka u dorosłych i u dzieci - napady uogólnione: akinetyczne, miokloniczne, napady toniczno-kloniczne, napady nieświadomości oraz napady częściowe (ogniskowe).

**Uwaga!** Stany napięcia i lęku związane z problemami dnia codziennego nie są wskazaniem do stosowania leku.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie i czas leczenia należy określić dla każdego pacjenta indywidualnie.

Krzyżyk zaznaczony na tabletkach umożliwia podzielenie tabletki na 2 lub 4 równe części.

**Dorośli**

Początkowa dawka dobową nie powinna przekraczać 1,5 mg. Lek należy podawać w 3 dawkach podzielonych, w równych odstępach czasu. Dawkę należy zwiększać stopniowo o 0,5 mg do 1 mg co 3 dni w zależności od reakcji pacjenta na lek, aż do ustalenia dawki podtrzymującej wynoszącej zwykle 4 mg do 8 mg na dobę. Maksymalna dobową dawka podtrzymująca nie powinna przekraczać 20 mg i powinna być osiągnięta w ciągu 2 do 4 tygodni leczenia.

### **Dzieci**

Początkowa dawka u dzieci od 1 do 5 lat wynosi 0,25 mg/dobę, a u dzieci starszych - 0,5 mg/dobę.

Dawka podtrzymująca:

- od 1 do 5 lat 1 do 2 mg/dobę
- od 6 do 16 lat 2 do 4 mg/dobę.

Dawkę dobową należy podzielić na 3 lub 4 części podawane w równych odstępach

### **Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby**

Należy zachować ostrożność podczas stosowania klonazepamu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Może być konieczne zmniejszenie dawki leku.

### **Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku**

Pacjenci w podeszłym wieku są bardziej wrażliwi na leki działające na ośrodkowy układ nerwowy. Zaleca się by początkowa dawka leku u tych pacjentów nie była większa niż 0,5 mg na dobę.

### **Czas leczenia**

Czas leczenia zależy od stanu pacjenta. Produktu nie należy odstawiać nagle. Zawsze konieczne jest stopniowe zmniejszanie dawki, nawet po krótkotrwałym stosowaniu. Nagłe odstawienie klonazepamu, może spowodować zespół odstawienny (zaburzenia snu, koncentracji, zaburzenia psychiczne, nasilenie częstości napadów drgawkowych z dysforią, pobudzeniem ruchowym, tachykardią, bezsennością oraz nasilonym lękiem). Szczególnie niebezpieczne jest gwałtowne przerwanie terapii prowadzonej przez dłuższy czas lub terapii wymagającej dużych dawek leku. Objawy odstawienne są wtedy bardziej nasilone.

W przypadku braku wyraźnego efektu terapeutycznego klonazepamu należy zaprzestac jego podawanie.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-932 Warszawa  
ul. Miodowa 15

### **Sposób podawania**

Tabletki należy przyjmować doustnie popijając niewielką ilością wody.

Leczenie należy rozpoczynać od możliwie najmniejszych skutecznych dawek, 3 razy na dobę (w początkowym okresie leczenia), zwiększając je stopniowo, nie więcej niż o 0,25 mg do 0,5 mg co 3 dni, aż do uzyskania odpowiedniego efektu terapeutycznego lub maksymalnej dawki dobowej.

Jeżeli niemożliwe jest podawanie leku w równych dawkach, większą dawkę należy podać przed snem.

Po ustaleniu skutecznej podtrzymującej dawki, lek można podawać w jednorazowej dawce dobowej przed snem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na benzodiazepiny lub którykolwiek składnik produktu.
- Ciężka niewydolność oddechowa, niezależnie od przyczyny.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Miastenia.
- Ostra porfiria.
- Zatrucie alkoholem.
- Zespół bezdechu śródsennego.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed rozpoczęciem leczenia klonazepamem należy przeprowadzić dokładną analizę istniejących zaburzeń.

Ogólne informacje dotyczące efektów obserwowanych po leczeniu benzodiazepinami i innymi lekami nasennymi, które należy brać pod uwagę przepisując klonazepam.

### **Tolerancja**

Regularne stosowanie benzodiazepin lub produktów działających podobnie do benzodiazepin, w tym klonazepamu, przez kilka tygodni może prowadzić do zmniejszenia skuteczności ich działania.

### **Uzależnienie**

Stosowanie benzodiazepin lub produktów działających podobnie do benzodiazepin może prowadzić do uzależnienia psychicznego i fizycznego. Ryzyko uzależnienia wzrasta wraz

z dawką i czasem trwania leczenia i jest większe u pacjentów uzależnionych od alkoholu, narkotyków lub leków.

W przypadku rozwinięcia się uzależnienia nagłe odstawienie produktu może doprowadzić do wystąpienia objawów zespołu odstawiennego.

Objawami charakterystycznymi dla zespołu odstawiennego są: ból głowy, bóle mięśni, pobudzenie i napięcie emocjonalne, niepokój ruchowy, stany splątania, dezorientacji, drażliwość, bezsenność. W ciężkich przypadkach mogą pojawić się: utrata poczucia rzeczywistości, zaburzenia osobowości, nadwrażliwość na dotyk, bodźce akustyczne i świetlne, mrowienie i drętwienie kończyn, omamy lub napady drgawek.

Istnieją doniesienia, że w przypadku krótko działających benzodiazepin i produktów benzodiazepinopodobnych, objawy zespołu odstawiennego mogą wystąpić nawet w przerwach pomiędzy poszczególnymi dawkami, zwłaszcza, jeśli lek jest podawany w dużych dawkach.

### **Niepamięć następca**

Klonazepam, tak jak benzodiazepiny i produkty benzodiazepinopodobne, może wywołać niepamięć następca. Stan taki najczęściej pojawia się po kilku godzinach od przyjęcia leku, zwłaszcza w dużej dawce.

### **Reakcje paradoksalne**

Klonazepam, tak jak i inne benzodiazepiny, może wywołać reakcje paradoksalne, do których należą: niepokój ruchowy, pobudzenie, drażliwość, agresywność, wrogość, koszmary senne, omamy, psychozy, somnambulizm, zaburzenia osobowości, nasilona bezsenność. Reakcje te znacznie częściej obserwuje się u pacjentów w podeszłym wieku, lub uzależnionych od alkoholu.

W przypadku pojawienia się takich objawów klonazepam należy odstawić.

### **Stosowanie w depresji**

Klonazepam należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów z objawami depresji endogennej. U pacjentów tych mogą występować skłonności samobójcze. Ze względu na możliwość celowego przedawkowania, pacjentom tym klonazepam powinien być przepisywany w możliwie najmniejszej dawce.

Benzodiazepiny i produkty benzodiazepinopodobne nie powinny być stosowane w monoterapii depresji lub lęku związanego z depresją. Monoterapia tymi lekami może nasilić tendencje samobójcze.

### **Specyficzne grupy pacjentów**

Pacjenci w podeszłym wieku powinni otrzymywać mniejsze dawki klonazepamu (patrz punkt 4.2), ze względu na nasilenie działań niepożądanych w tej grupie wiekowej, głównie zaburzeń orientacji i koordynacji ruchowej (upadki, urazy).

Klonazepam należy ostrożnie stosować u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową, ponieważ, jak stwierdzono w przypadku benzodiazepin, wykazują one hamujący wpływ na ośrodek oddechowy.

Benzodiazepin i produktów benzodiazepinopodobnych nie zaleca się stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ mogą przyspieszać rozwój encefalopatii wątrobowej. Niewydolność wątroby może prowadzić do nasilenie działań niepożądanych benzodiazepin.

Klonazepam należy podawać z ostrożnością pacjentom z jaskrą.

Klonazepam należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów z ataksją mózdkową i rdzeniową.

Klonazepam, zwłaszcza u niemowlaków i małych dzieci, może powodować nadmierne wydzielanie śliny i wydzielin w drogach oddechowych. Podczas leczenia należy kontrolować drożność dróg oddechowych.

Klonazepam u pacjentów z porfirią może prowokować napady padaczki.

Benzodiazepin i produktów benzodiazepinopodobnych nie zaleca się stosować u pacjentów z psychozami.

Benzodiazepiny i produkty benzodiazepinopodobne należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów z uzależnieniem od alkoholu, narkotyków lub leków w wywiadzie. Pacjenci ci powinni być objęci ścisłą kontrolą podczas przyjmowania klonazepamu, ponieważ są oni w grupie ryzyka rozwinięcia się przyzwyczajenia i uzależnienia psychicznego.

Ze względu na zawartość laktozy, produkt Clonazepamum TZF nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

W trakcie długotrwałej terapii klonazepamem wskazane są okresowe badania krwi (morfologia z rozmazem) i testy czynnościowe wątroby.

W trakcie leczenia klonazepamem i do 3 dni po jego zakończeniu nie należy pić żadnych napojów alkoholowych.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

- Depresyjny wpływ klonazepamu na ośrodkowy układ nerwowy nasilają opioidowe leki przeciwbólowe, leki do znieczulenia ogólnego (anestetyki), leki psychotropowe, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe, leki hipotensyjne o działaniu ośrodkowym.
- Disulfiram, cymetydyna, erytromycyna, ketokonazol, ritonavir jako inhibitory izoenzymów cytochromu P-450 hamują procesy biotransformacji pochodnych 1,4-benzodiazepiny i nasilają ich depresyjne działanie na OUN.
- Produkty indukujące aktywność cytochromu P-450 (np. ryfampicyna, fenobarbital, fenytoina, primidon, karbamazepina) wpływają na procesy biotransformacji pochodnych 1,4-benzodiazepiny i prowadzą do osłabienia ich działania farmakologicznego.
- Picie alkoholu w czasie leczenia klonazepamem nasila działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy i może doprowadzić do wystąpienia reakcji paradoksalnych, jak: pobudzenie psychoruchowe, agresywne zachowanie. Ponadto alkohol nasila działanie sedatywne klonazepamu, aż do wystąpienia zaburzeń koordynacji ruchowej i utraty przytomności.
- Klonazepam podawany łącznie ze środkami zwiotczającymi mięśnie szkieletowe przedłuża i nasila ich działanie.
- Jednoczesne stosowanie klonazepamu z lekiem antyarytmicznym klasy III - amiodaronem, może spowodować nasilenie toksyczności typowej dla benzodiazepin (jak np. depresja ośrodkowa, zaburzenia koordynacji ruchowej).
- Klonazepam stosowany jednocześnie z innymi lekami przeciwdrgawkowymi, szczególnie z hydantoiną lub fenobarbitalem, może powodować nasilenie działań niepożądanych, dotyczących hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego.
- Klonazepam podawany razem z walproinianem sodu może indukować stany padaczkowe o typie napadów nieświadomości.
- Palenie tytoniu może spowodować osłabienie działania klonazepamu.

#### 4.6 Cięża lub laktacja

Badania prowadzone na zwierzętach ujawnili toksyczny wpływ klonazepamu na rozrodczość (patrz punkt 5.3.). Dane epidemiologiczne wskazują, że leki przeciwpadaczkowe mają działanie teratogenne.

Stosowanie leku u kobiet w ciąży w pierwszym trymestrze, ze względu na potencjalne działanie teratogenne, jest dopuszczalne jedynie w sytuacji, kiedy istnieje bezwzględna konieczność, a stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych jest niemożliwe. W przypadku konieczności podania klonazepamu w ostatnich 3 miesiącach ciąży lub podczas porodu, należy liczyć się z ryzykiem wystąpienia u noworodka hipotermii, hipotonii, niewydolności oddechowej oraz osłabienia odruchu ssania.

U dzieci matek przyjmujących długotrwale benzodiazepiny lub leki benzodiazepinopochodne pod koniec ciąży (3 trymestr) może rozwinąć się uzależnienie, a w okresie pourodzeniowym może wystąpić zespół odstawienny.

Kobiety w wieku rozrodczym, przed rozpoczęciem leczenia, powinny być poinformowane o konieczności skontaktowania się z lekarzem w przypadku planowanej lub stwierdzonej ciąży.

Klonazepam przenika w niewielkich ilościach do mleka matki. Jeżeli zachodzi konieczność podania klonazepamu matce karmiącej piersią, należy przerwać karmienie piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

W trakcie leczenia klonazepamem i do 3 dni po jego zakończeniu nie wolno prowadzić pojazdów, ani obsługiwać urządzeń mechanicznych.

#### 4.8 Działania niepożądane

Ilość i nasilenie działań niepożądanych zależy od indywidualnej wrażliwości pacjenta oraz dawki. Odstawienie klonazepamu z powodu ciężkich działań niepożądanych zdarza się rzadko.

- **Zaburzenia serca:** bradykardia, ból w klatce piersiowej.
- **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** zaburzenia w składzie morfologicznym krwi.
- **Zaburzenia układu nerwowego:** senność, spowolnienie reakcji, ból i zawroty głowy, nadwrażliwość na światło, stany splątania i dezorientacji, ataksja. Działania te występują najczęściej na początku leczenia, u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4.).

reguły ustępują w czasie trwania dalszej kuracji. W przypadku nasilenia tych reakcji odpowiednie zmniejszenie dawki zwykle zmniejsza nasilenie i częstość ich występowania.

Niekiedy, tak jak i po innych benzodiazepinach, zwłaszcza po dużych dawkach może pojawić się dyzartria z mową zamazaną i nieprawidłowym wymawianiem, zaburzenia pamięci.

- **Zaburzenia oka:** zaburzenia widzenia (niewyraźne, podwójne widzenie, oczopląs).
- **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** rzadko depresja ośrodka oddechowego - może pojawić się zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania innych leków działających depresyjnie na ośrodek oddechowy.
- **Zaburzenia żołądka i jelit:** nudności, dolegliwości żołądkowe, uczucie suchości w jamie ustnej, niesmak pojawiają się rzadko.
- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** zatrzymanie moczu, mimowolne oddawanie moczu lub nietrzymanie moczu, bolesne oddawanie moczu.
- **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** pokrzywka, wypryski, wypadanie włosów, zaburzenia pigmentacji.
- **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** osłabienie mięśni, drżenie mięśni, bóle mięśniowe.
- **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** brak apetytu.
- **Zaburzenia naczyniowe:** nieznaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.
- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** ogólne osłabienie, omdlenia.

W niektórych postaciach padaczki podczas długotrwałego leczenia może zwiększyć się częstość napadów.

- **Reakcje nadwrażliwości:**

*Zaburzenia układu immunologicznego:* reakcje anafilaktyczne są bardzo rzadko opisywane.

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* alergiczne reakcje skórne (wysypki, świąd, pokrzywka).

- **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** niewielkie zwiększenie aktywności aminotransferazy, zaburzenia czynności wątroby z wystąpieniem żółtaczki.
- **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:** zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia libido.
- **Zaburzenia psychiczne:**  
reakcje paradoksalne - niepokój psychoruchowy, bezsenność, zwiększona pobudliwość, agresywność, drżenie mięśniowe, drgawki.



Reakcje paradoksalne najczęściej występują po spożyciu alkoholu, u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z chorobami psychicznymi.

Uzależnienie psychiczne i fizyczne może rozwijać się podczas leczenia klonazepamem w dawkach terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia wzrasta w miarę zwiększania dawek i czasu trwania terapii. Szczególnie podatni na rozwój uzależnienia są pacjenci z wywiadem choroby alkoholowej lub innych uzależnień.

Nagłe przerwanie leczenia może wywołać zespół odstawienny.

Podczas leczenia klonazepamem może ujawnić się wcześniej istniejąca, niezdiagnozowana depresja.

#### 4.9 Przedawkowanie

W wyniku przedawkowania klonazepamu mogą wystąpić następujące objawy: senność, stan dezorientacji, niewyraźna mowa, a w ciężkich przypadkach utrata przytomności, śpiączka. Niebezpieczne dla życia mogą okazać się zatrucia spowodowane jednoczesnym podaniem klonazepamu i alkoholu lub klonazepamem i innych leków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy.

Postępowanie w przypadku zatrucia klonazepamem polega na jak najszybszym usunięciu z organizmu niewchłoniętego jeszcze leku lub zmniejszeniu jego absorpcji z przewodu pokarmowego. U pacjentów, którzy przyjęli klonazepam w dawce powyżej 0,4 mg/kg mc., a od przyjęcia nie upłynęła godzina należy rozważyć podanie węgla aktywowanego (50 g dla dorosłych, 10 do 15 g dla dzieci). Jeśli przedawkowano tylko klonazepam płukanie żołądka nie jest konieczne. U pacjentów, u których w przeciągu 4 godzin od zażycia leku nie pojawiły się żadne objawy zatrucia, istnieje duże prawdopodobieństwo, że nie pojawią się w ogóle.

Jednocześnie należy kontrolować drożność dróg oddechowych, tętno, ciśnienie tętnicze krwi, a w razie potrzeby w zależności od stanu pacjenta wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

Specyficznym antidotum jest flumazenil (antagonista receptorów benzodiazepinowych), który może być podany dożylnie w sytuacji nagłej.

Flumazenil nie jest wskazany u pacjentów przyjmujących klonazepam przewlekłe.

Chociaż lek ten wykazuje słabe działanie przeciwdrgawkowe, to gwałtowne zablokowanie działania benzodiazepiny może spowodować napad drgawkowy, szczególnie u osób z padaczką w wywiadzie.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** lek przeciwdrgawkowy, pochodna benzodiazepiny

**Kod ATC - N 03 AE 01**

Klonazepam należy do grupy pochodnych benzodiazepiny. Działa na wiele struktur ośrodkowego układu nerwowego - przede wszystkim na układ limbiczny i podwzgórze, czyli struktury związane z regulacją czynności emocjonalnych. Jak wszystkie benzodiazepiny nasila on hamujące działanie neuronów GABA-ergicznych w obrębie kory mózgowej, hipokampa, mózdzku, rdzenia i innych struktur ośrodkowego układu nerwowego. Następstwem tego jest zmniejszenie aktywności różnych grup neuronów: noradrenergicznych, cholinergiczych, dopaminergiczych i serotonergiczych. Stwierdzono istnienie specyficznych dla benzodiazepin miejsc wiązania, będących białkowymi strukturami błonowymi, mającymi związek z kompleksem złożonym z receptora GABA - A oraz kanału chlorkowego. Działanie klonazepamu polega na zmianie „czułości” receptora GABA-ergicznego, co powoduje zwiększenie powinowactwa tego receptora do kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), który jest endogennym neuroprzekaźnikiem hamującym. W wyniku aktywacji receptora benzodiazepinowego lub GABA-A jest zwiększenie napływu jonów chloru do wnętrza neuronu przez kanał chlorkowy. Prowadzi to do hiperpolaryzacji błony komórkowej i w efekcie do zahamowania czynności neuronu (tzn. uwalniania neuroprzekaźnika). Klinicznie klonazepam wykazuje działanie przeciwdrgawkowe, przeciwlękowe, uspokajające, działa również umiarkowanie nasennie i zmniejsza napięcie mięśni szkieletowych. Klonazepam podnosi próg drgawkowy i zapobiega występowaniu uogólnionych napadów drgawkowych. Łagodzi przebieg zarówno napadów padaczkowych uogólnionych jak i ogniskowych.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Klonazepam dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Po doustnym podaniu, biodostępność wynosi 90%. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki maksymalne stężenie w surowicy krwi obserwuje się po 1 do 4 godzin. Klonazepam wiąże się z białkami krwi w około 85%. Lek przechodzi przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy i przez łożysko, przenika również do mleka matki. Objętość dystrybucji wynosi 1,8 - 4,4 L/kg. Klonazepam jest metabolizowany w wątrobie do nieaktywnych farmakologicznie metabolitów. Okres półtrwania wynosi 20 do 60 godzin. Wydalany jest

głównie z moczem w postaci metabolitów. Mniej niż 0,5% przyjętej dawki leku wydalone jest przez nerki w formie niezmienionej.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach nieklinicznych na zwierzętach (szczury, myszy) otrzymujących klonazepam w dawkach 3, 9 i 18 razy większych niż maksymalne dawki stosowane u ludzi, obserwowano co najmniej dwukrotne zwiększenie częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu do grupy zwierząt kontrolnych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **dawka 0,5 mg**

skrobia ziemniaczana, karboksymetyloskrobia sodowa, żelatyna, magnezu stearynian, żółcień pomarańczowa, talk, laktoza 96,6 mg

#### **dawka 2 mg**

skrobia ziemniaczana, skrobia ryżowa, karboksymetyloskrobia sodowa, żelatyna, polisorbat 80, sodu laurylosiarczan, talk, magnezu stearynian, laktoza 95 mg

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła i wilgoci.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Jeden blister z folii Al/PVC zawierający 30 tabletek po 0,5 mg lub 2 mg klonazepamu pakowany jest wraz z ulotką w pudełko tekturowe.

### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Brak specjalnych zaleceń oprócz opisanych w punkcie 4.2.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm” Spółka Akcyjna

ul. A.Fleminga 2

03-176 Warszawa

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

dawka 0,5 mg 1439  
R/1356

dawka 2 mg 1227  
R/1355

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

dawka 0,5 mg 01.03.1986  
10.05.1999 / 24.07.2004 / 06.06.2005

dawka 2 mg 28.08.1990  
10.05.1999 / 24.07.2004 / 06.06.2005

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Update 02.08.2008  
MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

CLONAZEPAMUM TZF 0,5 mg tabletki

CLONAZEPAMUM TZF 2 mg tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletki zawiera 0,5 mg lub 2 mg klonazepamu (*Clonazepamum*).

Substancje pomocnicze biologicznie czynne: laktoza.

Pełny skład substancji pomocniczych, patrz: punkt. 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Clonazepamum TZF 0,5 mg: tabletki koloru łososiowego o nierównym wybarwieniu powierzchni, kształt tabletek okrągły, obustronnie płaski, bez wykruszonych brzegów i pęknięć, posiadają krzyżyk dzielący tabletkę na cztery części.

Clonazepamum TZF 2 mg: tabletki barwy białej do jasnokremowej, kształt tabletek okrągły, obustronnie płaski, bez wykruszonych brzegów i pęknięć, posiadają krzyżyk dzielący tabletkę na cztery części.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka u dorosłych i u dzieci - napady uogólnione: akinetyczne, miokloniczne, napady toniczno-kloniczne, napady nieświadomości oraz napady częściowe (ogniskowe).

**Uwaga!** Stany napięcia i lęku związane z problemami dnia codziennego nie są wskazaniem do stosowania leku.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie i czas leczenia należy określić dla każdego pacjenta indywidualnie.

Krzyżyk zaznaczony na tabletkach umożliwia podzielenie tabletki na 2 lub 4 równe części.

**Dorośli**

Początkowa dawka dobową nie powinna przekraczać 1,5 mg. Lek należy podawać w 3 dawkach podzielonych, w równych odstępach czasu. Dawkę należy zwiększać stopniowo o 0,5 mg do 1 mg co 3 dni w zależności od reakcji pacjenta na lek, aż do ustalenia dawki podtrzymującej wynoszącej zwykle 4 mg do 8 mg na dobę. Maksymalna dobową dawka podtrzymująca nie powinna przekraczać 20 mg i powinna być osiągnięta w ciągu 2 do 4 tygodni leczenia.

### **Dzieci**

Początkowa dawka u dzieci od 1 do 5 lat wynosi 0,25 mg/dobę, a u dzieci starszych - 0,5 mg/dobę.

Dawka podtrzymująca:

- od 1 do 5 lat 1 do 2 mg/dobę
- od 6 do 16 lat 2 do 4 mg/dobę.

Dawkę dobową należy podzielić na 3 lub 4 części podawane w równych odstępach

### **Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby**

Należy zachować ostrożność podczas stosowania klonazepamu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Może być konieczne zmniejszenie dawki leku.

### **Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku**

Pacjenci w podeszłym wieku są bardziej wrażliwi na leki działające na ośrodkowy układ nerwowy. Zaleca się by początkowa dawka leku u tych pacjentów nie była większa niż 0,5 mg na dobę.

### **Czas leczenia**

Czas leczenia zależy od stanu pacjenta. Produktu nie należy odstawiać nagle. Zawsze konieczne jest stopniowe zmniejszanie dawki, nawet po krótkotrwałym stosowaniu. Nagłe odstawienie klonazepamu, może spowodować zespół odstawienny (zaburzenia snu, koncentracji, zaburzenia psychiczne, nasilenie częstości napadów drgawkowych z dysforią, pobudzeniem ruchowym, tachykardią, bezsennością oraz nasilonym lękiem). Szczególnie niebezpieczne jest gwałtowne przerwanie terapii prowadzonej przez dłuższy czas lub terapii wymagającej dużych dawek leku. Objawy odstawiennne są wtedy bardziej nasilone.

W przypadku braku wyraźnego efektu terapeutycznego klonazepamu należy zaprzestac jego podawanie.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-932 Warszawa  
ul. Miodowa 15

### **Sposób podawania**

Tabletki należy przyjmować doustnie popijając niewielką ilością wody.

Leczenie należy rozpoczynać od możliwie najmniejszych skutecznych dawek, 3 razy na dobę (w początkowym okresie leczenia), zwiększając je stopniowo, nie więcej niż o 0,25 mg do 0,5 mg co 3 dni, aż do uzyskania odpowiedniego efektu terapeutycznego lub maksymalnej dawki dobowej.

Jeżeli niemożliwe jest podawanie leku w równych dawkach, większą dawkę należy podać przed snem.

Po ustaleniu skutecznej podtrzymującej dawki, lek można podawać w jednorazowej dawce dobowej przed snem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na benzodiazepiny lub którykolwiek składnik produktu.
- Ciężka niewydolność oddechowa, niezależnie od przyczyny.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Miastenia.
- Ostra porfiria.
- Zatrucie alkoholem.
- Zespół bezdechu śródsennego.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed rozpoczęciem leczenia klonazepamem należy przeprowadzić dokładną analizę istniejących zaburzeń.

Ogólne informacje dotyczące efektów obserwowanych po leczeniu benzodiazepinami i innymi lekami nasennymi, które należy brać pod uwagę przepisując klonazepam.

### **Tolerancja**

Regularne stosowanie benzodiazepin lub produktów działających podobnie do benzodiazepin, w tym klonazepamu, przez kilka tygodni może prowadzić do zmniejszenia skuteczności ich działania.

### **Uzależnienie**

Stosowanie benzodiazepin lub produktów działających podobnie do benzodiazepin może prowadzić do uzależnienia psychicznego i fizycznego. Ryzyko uzależnienia wzrasta wraz

z dawką i czasem trwania leczenia i jest większe u pacjentów uzależnionych od alkoholu, narkotyków lub leków.

W przypadku rozwinięcia się uzależnienia nagłe odstawienie produktu może doprowadzić do wystąpienia objawów zespołu odstawiennego.

Objawami charakterystycznymi dla zespołu odstawiennego są: ból głowy, bóle mięśni, pobudzenie i napięcie emocjonalne, niepokój ruchowy, stany splątania, dezorientacji, drażliwość, bezsenność. W ciężkich przypadkach mogą pojawić się: utrata poczucia rzeczywistości, zaburzenia osobowości, nadwrażliwość na dotyk, bodźce akustyczne i świetlne, mrowienie i drętwienie kończyn, omamy lub napady drgawek.

Istnieją doniesienia, że w przypadku krótko działających benzodiazepin i produktów benzodiazepinopodobnych, objawy zespołu odstawiennego mogą wystąpić nawet w przerwach pomiędzy poszczególnymi dawkami, zwłaszcza, jeśli lek jest podawany w dużych dawkach.

### **Niepamięć następca**

Klonazepam, tak jak benzodiazepiny i produkty benzodiazepinopodobne, może wywołać niepamięć następca. Stan taki najczęściej pojawia się po kilku godzinach od przyjęcia leku, zwłaszcza w dużej dawce.

### **Reakcje paradoksalne**

Klonazepam, tak jak i inne benzodiazepiny, może wywołać reakcje paradoksalne, do których należą: niepokój ruchowy, pobudzenie, drażliwość, agresywność, wrogość, koszmary senne, omamy, psychozy, somnambulizm, zaburzenia osobowości, nasilona bezsenność. Reakcje te znacznie częściej obserwuje się u pacjentów w podeszłym wieku, lub uzależnionych od alkoholu.

W przypadku pojawienia się takich objawów klonazepam należy odstawić.

### **Stosowanie w depresji**

Klonazepam należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów z objawami depresji endogennej. U pacjentów tych mogą występować skłonności samobójcze. Ze względu na możliwość celowego przedawkowania, pacjentom tym klonazepam powinien być przepisywany w możliwie najmniejszej dawce.

Benzodiazepiny i produkty benzodiazepinopodobne nie powinny być stosowane w monoterapii depresji lub lęku związanego z depresją. Monoterapia tymi lekami może nasilić tendencje samobójcze.



### **Specyficzne grupy pacjentów**

Pacjenci w podeszłym wieku powinni otrzymywać mniejsze dawki klonazepamu (patrz punkt 4.2), ze względu na nasilenie działań niepożądanych w tej grupie wiekowej, głównie zaburzeń orientacji i koordynacji ruchowej (upadki, urazy).

Klonazepam należy ostrożnie stosować u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową, ponieważ, jak stwierdzono w przypadku benzodiazepin, wykazują one hamujący wpływ na ośrodek oddechowy.

Benzodiazepin i produktów benzodiazepinopodobnych nie zaleca się stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ mogą przyspieszać rozwój encefalopatii wątrobowej. Niewydolność wątroby może prowadzić do nasilenie działań niepożądanych benzodiazepin.

Klonazepam należy podawać z ostrożnością pacjentom z jaskrą.

Klonazepam należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów z ataksją mózdkową i rdzeniową.

Klonazepam, zwłaszcza u niemowlaków i małych dzieci, może powodować nadmierne wydzielanie śliny i wydzielin w drogach oddechowych. Podczas leczenia należy kontrolować drożność dróg oddechowych.

Klonazepam u pacjentów z porfirią może prowokować napady padaczki.

Benzodiazepin i produktów benzodiazepinopodobnych nie zaleca się stosować u pacjentów z psychozami.

Benzodiazepiny i produkty benzodiazepinopodobne należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów z uzależnieniem od alkoholu, narkotyków lub leków w wywiadzie. Pacjenci ci powinni być objęci ścisłą kontrolą podczas przyjmowania klonazepamu, ponieważ są oni w grupie ryzyka rozwinięcia się przyzwyczajenia i uzależnienia psychicznego.

Ze względu na zawartość laktozy, produkt Clonazepamum TZF nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

W trakcie długotrwałej terapii klonazepamem wskazane są okresowe badania krwi (morfologia z rozmazem) i testy czynnościowe wątroby.

W trakcie leczenia klonazepamem i do 3 dni po jego zakończeniu nie należy pić żadnych napojów alkoholowych.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

- Depresyjny wpływ klonazepamu na ośrodkowy układ nerwowy nasilają opioidowe leki przeciwbólowe, leki do znieczulenia ogólnego (anestetyki), leki psychotropowe, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe, leki hipotensyjne o działaniu ośrodkowym.
- Disulfiram, cymetydyna, erytromycyna, ketokonazol, ritonavir jako inhibitory izoenzymów cytochromu P-450 hamują procesy biotransformacji pochodnych 1,4-benzodiazepiny i nasilają ich depresyjne działanie na OUN.
- Produkty indukujące aktywność cytochromu P-450 (np. ryfampicyna, fenobarbital, fenytoina, primidon, karbamazepina) wpływają na procesy biotransformacji pochodnych 1,4-benzodiazepiny i prowadzą do osłabienia ich działania farmakologicznego.
- Picie alkoholu w czasie leczenia klonazepamem nasila działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy i może doprowadzić do wystąpienia reakcji paradoksalnych, jak: pobudzenie psychoruchowe, agresywne zachowanie. Ponadto alkohol nasila działanie sedatywne klonazepamu, aż do wystąpienia zaburzeń koordynacji ruchowej i utraty przytomności.
- Klonazepam podawany łącznie ze środkami zwiotczającymi mięśnie szkieletowe przedłuża i nasila ich działanie.
- Jednoczesne stosowanie klonazepamu z lekiem antyarytmicznym klasy III - amiodaronem, może spowodować nasilenie toksyczności typowej dla benzodiazepin (jak np. depresja ośrodkowa, zaburzenia koordynacji ruchowej).
- Klonazepam stosowany jednocześnie z innymi lekami przeciwdrgawkowymi, szczególnie z hydantoiną lub fenobarbitalem, może powodować nasilenie działań niepożądanych, dotyczących hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego.
- Klonazepam podawany razem z walproinianem sodu może indukować stany padaczkowe o typie napadów nieświadomości.
- Palenie tytoniu może spowodować osłabienie działania klonazepamu.

#### 4.6 Cięża lub laktacja

Badania prowadzone na zwierzętach ujawniły toksyczny wpływ klonazepamu na rozrodczość (patrz punkt 5.3.). Dane epidemiologiczne wskazują, że leki przeciwpadaczkowe mają działanie teratogenne.

Stosowanie leku u kobiet w ciąży w pierwszym trymestrze, ze względu na potencjalne działanie teratogenne, jest dopuszczalne jedynie w sytuacji, kiedy istnieje bezwzględna konieczność, a stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych jest niemożliwe. W przypadku konieczności podania klonazepamu w ostatnich 3 miesiącach ciąży lub podczas porodu, należy liczyć się z ryzykiem wystąpienia u noworodka hipotermii, hipotonii, niewydolności oddechowej oraz osłabienia odruchu ssania.

U dzieci matek przyjmujących długotrwale benzodiazepiny lub leki benzodiazepinopochodne pod koniec ciąży (3 trymestr) może rozwinąć się uzależnienie, a w okresie pourodzeniowym może wystąpić zespół odstawienny.

Kobiety w wieku rozrodczym, przed rozpoczęciem leczenia, powinny być poinformowane o konieczności skontaktowania się z lekarzem w przypadku planowanej lub stwierdzonej ciąży.

Klonazepam przenika w niewielkich ilościach do mleka matki. Jeżeli zachodzi konieczność podania klonazepamu matce karmiącej piersią, należy przerwać karmienie piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

W trakcie leczenia klonazepamem i do 3 dni po jego zakończeniu nie wolno prowadzić pojazdów, ani obsługiwać urządzeń mechanicznych.

#### 4.8 Działania niepożądane

Ilość i nasilenie działań niepożądanych zależy od indywidualnej wrażliwości pacjenta oraz dawki. Odstawienie klonazepamu z powodu ciężkich działań niepożądanych zdarza się rzadko.

- **Zaburzenia serca:** bradykardia, ból w klatce piersiowej.
- **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** zaburzenia w składzie morfologicznym krwi.
- **Zaburzenia układu nerwowego:** senność, spowolnienie reakcji, ból i zawroty głowy, nadwrażliwość na światło, stany splątania i dezorientacji, ataksja. Działania te występują najczęściej na początku leczenia, u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4.).

reguły ustępują w czasie trwania dalszej kuracji. W przypadku nasilenia tych reakcji odpowiednie zmniejszenie dawki zwykle zmniejsza nasilenie i częstość ich występowania.

Niekiedy, tak jak i po innych benzodiazepinach, zwłaszcza po dużych dawkach może pojawić się dyzartria z mową zamazaną i nieprawidłowym wymawianiem, zaburzenia pamięci.

- **Zaburzenia oka:** zaburzenia widzenia (niewyraźne, podwójne widzenie, oczopląs).
- **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** rzadko depresja ośrodka oddechowego - może pojawić się zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania innych leków działających depresyjnie na ośrodek oddechowy.
- **Zaburzenia żołądka i jelit:** nudności, dolegliwości żołądkowe, uczucie suchości w jamie ustnej, niesmak pojawiają się rzadko.
- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** zatrzymanie moczu, mimowolne oddawanie moczu lub nietrzymanie moczu, bolesne oddawanie moczu.
- **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** pokrzywka, wypryski, wypadanie włosów, zaburzenia pigmentacji.
- **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** osłabienie mięśni, drżenie mięśni, bóle mięśniowe.
- **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** brak apetytu.
- **Zaburzenia naczyniowe:** nieznaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.
- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** ogólne osłabienie, omdlenia.

W niektórych postaciach padaczki podczas długotrwałego leczenia może zwiększyć się częstość napadów.

- **Reakcje nadwrażliwości:**

*Zaburzenia układu immunologicznego:* reakcje anafilaktyczne są bardzo rzadko opisywane.

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* alergiczne reakcje skórne (wysypki, świąd, pokrzywka).

- **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** niewielkie zwiększenie aktywności aminotransferazy, zaburzenia czynności wątroby z wystąpieniem żółtaczki.
- **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:** zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia libido.
- **Zaburzenia psychiczne:**  
reakcje paradoksalne - niepokój psychoruchowy, bezsenność, zwiększona pobudliwość, agresywność, drżenie mięśniowe, drgawki.

Reakcje paradoksalne najczęściej występują po spożyciu alkoholu, u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z chorobami psychicznymi.

Uzależnienie psychiczne i fizyczne może rozwijać się podczas leczenia klonazepamem w dawkach terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia wzrasta w miarę zwiększania dawek i czasu trwania terapii. Szczególnie podatni na rozwój uzależnienia są pacjenci z wywiadem choroby alkoholowej lub innych uzależnień.

Nagłe przerwanie leczenia może wywołać zespół odstawienny.

Podczas leczenia klonazepamem może ujawnić się wcześniej istniejąca, niezdiagnozowana depresja.

#### 4.9 Przedawkowanie

W wyniku przedawkowania klonazepamu mogą wystąpić następujące objawy: senność, stan dezorientacji, niewyraźna mowa, a w ciężkich przypadkach utrata przytomności, śpiączka. Niebezpieczne dla życia mogą okazać się zatrucia spowodowane jednoczesnym podaniem klonazepamu i alkoholu lub klonazepamem i innych leków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy.

Postępowanie w przypadku zatrucia klonazepamem polega na jak najszybszym usunięciu z organizmu niewchłoniętego jeszcze leku lub zmniejszeniu jego absorpcji z przewodu pokarmowego. U pacjentów, którzy przyjęli klonazepam w dawce powyżej 0,4 mg/kg mc., a od przyjęcia nie upłynęła godzina należy rozważyć podanie węgla aktywowanego (50 g dla dorosłych, 10 do 15 g dla dzieci). Jeśli przedawkowano tylko klonazepam płukanie żołądka nie jest konieczne. U pacjentów, u których w przeciągu 4 godzin od zażycia leku nie pojawiły się żadne objawy zatrucia, istnieje duże prawdopodobieństwo, że nie pojawią się w ogóle.

Jednocześnie należy kontrolować drożność dróg oddechowych, tętno, ciśnienie tętnicze krwi, a w razie potrzeby w zależności od stanu pacjenta wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

Specyficznym antidotum jest flumazenil (antagonista receptorów benzodiazepinowych), który może być podany dożylnie w sytuacji nagłej.

Flumazenil nie jest wskazany u pacjentów przyjmujących klonazepam przewlekłe.

Chociaż lek ten wykazuje słabe działanie przeciwdrgawkowe, to gwałtowne zablokowanie działania benzodiazepiny może spowodować napad drgawkowy, szczególnie u osób z padaczką w wywiadzie.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** lek przeciwdrgawkowy, pochodna benzodiazepiny

**Kod ATC - N 03 AE 01**

Klonazepam należy do grupy pochodnych benzodiazepiny. Działa na wiele struktur ośrodkowego układu nerwowego - przede wszystkim na układ limbiczny i podwzgórze, czyli struktury związane z regulacją czynności emocjonalnych. Jak wszystkie benzodiazepiny nasila on hamujące działanie neuronów GABA-ergicznych w obrębie kory mózgowej, hipokampa, mózdzku, rdzenia i innych struktur ośrodkowego układu nerwowego. Następstwem tego jest zmniejszenie aktywności różnych grup neuronów: noradrenergicznych, cholinergiczych, dopaminergiczych i serotonergiczych. Stwierdzono istnienie specyficznych dla benzodiazepin miejsc wiązania, będących białkowymi strukturami błonowymi, mającymi związek z kompleksem złożonym z receptora GABA - A oraz kanału chlorkowego. Działanie klonazepamu polega na zmianie „czułości” receptora GABA-ergicznego, co powoduje zwiększenie powinowactwa tego receptora do kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), który jest endogennym neuroprzekaźnikiem hamującym. W wyniku aktywacji receptora benzodiazepinowego lub GABA-A jest zwiększenie napływu jonów chloru do wnętrza neuronu przez kanał chlorkowy. Prowadzi to do hiperpolaryzacji błony komórkowej i w efekcie do zahamowania czynności neuronu (tzn. uwalniania neuroprzekaźnika). Klinicznie klonazepam wykazuje działanie przeciwdrgawkowe, przeciwlękowe, uspokajające, działa również umiarkowanie nasennie i zmniejsza napięcie mięśni szkieletowych. Klonazepam podnosi próg drgawkowy i zapobiega występowaniu uogólnionych napadów drgawkowych. Łagodzi przebieg zarówno napadów padaczkowych uogólnionych jak i ogniskowych.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Klonazepam dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Po doustnym podaniu, biodostępność wynosi 90%. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki maksymalne stężenie w surowicy krwi obserwuje się po 1 do 4 godzin. Klonazepam wiąże się z białkami krwi w około 85%. Lek przechodzi przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy i przez łożysko, przenika również do mleka matki. Objętość dystrybucji wynosi 1,8 - 4,4 L/kg. Klonazepam jest metabolizowany w wątrobie do nieaktywnych farmakologicznie metabolitów. Okres półtrwania wynosi 20 do 60 godzin. Wydalany jest

głównie z moczem w postaci metabolitów. Mniej niż 0,5% przyjętej dawki leku wydalone jest przez nerki w formie niezmienionej.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach nieklinicznych na zwierzętach (szczury, myszy) otrzymujących klonazepam w dawkach 3, 9 i 18 razy większych niż maksymalne dawki stosowane u ludzi, obserwowano co najmniej dwukrotne zwiększenie częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu do grupy zwierząt kontrolnych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **dawka 0,5 mg**

skrobia ziemniaczana, karboksymetyloskrobia sodowa, żelatyna, magnezu stearynian, żółcień pomarańczowa, talk, laktoza 96,6 mg

#### **dawka 2 mg**

skrobia ziemniaczana, skrobia ryżowa, karboksymetyloskrobia sodowa, żelatyna, polisorbat 80, sodu laurylosiarczan, talk, magnezu stearynian, laktoza 95 mg

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła i wilgoci.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Jeden blister z folii Al/PVC zawierający 30 tabletek po 0,5 mg lub 2 mg klonazepamu pakowany jest wraz z ulotką w pudełko tekturowe.

### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Brak specjalnych zaleceń oprócz opisanych w punkcie 4.2.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm” Spółka Akcyjna

ul. A.Fleminga 2

03-176 Warszawa

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

dawka 0,5 mg 1439  
R/1356

dawka 2 mg 1227  
R/1355

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

dawka 0,5 mg 01.03.1986  
10.05.1999 / 24.07.2004 / 06.06.2005

dawka 2 mg 28.08.1990  
10.05.1999 / 24.07.2004 / 06.06.2005

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Update 02.08.2008  
MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15



*Kon'*

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Colistin TZF 500 000 j.m.** proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji

**Colistin TZF 1 000 000 j.m.** proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 500 000 j.m. (około 40 mg) kolistymetatu sodowego (*Colistimethatum natricum*).

Jedna fiolka zawiera 1 000 000 j.m. (około 80 mg) kolistymetatu sodowego (*Colistimethatum natricum*).

W produkcie stosowany jest 5% nadmiar substancji czynnej z powodu spadku jej aktywności w okresie ważności leku.

Substancje pomocnicze – patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji.

Liofilizat koloru białego lub kremowego, w postaci krążka lub jego fragmentów różnej wielkości.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Ciężkie zakażenia ogólnoustrojowe i układowe wywoływane przez wrażliwe szczepy bakterii Gram-ujemnych (np. posocznice, zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych), jeśli rutynowo stosowane antybiotyki są przeciwwskazane lub nieskuteczne.
- W postaci inhalacji jako leczenie wspomagające doustną lub parenteralną antybiotykoterapię zakażeń dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą.

**Uwaga!** Przed rozpoczęciem leczenia kolistymetatem sodowym należy przeprowadzić badanie lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju.

Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana antybiotyku.

Podejmując decyzję o leczeniu należy wziąć pod uwagę oficjalne właściwe wytyczne dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawka zależy od ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała oraz czynności nerek.

##### **Podanie dożylnie**

*Pacjenci o masie ciała do 60 kg:* 50 000 j.m./kg mc. (4 mg/kg mc.) maksymalnie do 75 000 j.m./kg mc. (6 mg/kg mc.) na dobę, w 3 dawkach podzielonych (co 8 godzin).

*Pacjenci o masie ciała powyżej 60 kg:* 1 000 000 do 2 000 000 j.m. 3 razy na dobę (co 8 godzin). Maksymalna dobową dawką wynosi 6 000 000 j.m.

##### ***Dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek***

U pacjentów z niewydolnością nerek, mukowiscydozą oraz u noworodków zaleca się monitorowanie stężenia kolistymetatu sodowego. Uważa się, że w większości zakażeń wystarczające jest stężenie 125 do 200 j.m./ml (10 do 15 µg/ml).

W poniższej tabeli zamieszczono proponowany schemat dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek o masie ciała powyżej 60 kg.

Stopień niewydolności nerek	Klirens kreatyniny [ml/min]	Dawki
Lekki	20–50	1 do 2 mln j.m. co 8 godzin
Umiarkowany	10–20	1 mln j.m. co 12 do 18 godzin
Ciężki	<10	1 mln j.m. co 18 do 24 godzin

Dokładne wielkości dawek należy ustalać na podstawie stężenia antybiotyku we krwi i ewentualnych objawów toksycznego działania kolistymetatu sodowego.

### ***Czas leczenia***

Leczenie trwa co najmniej 5 dni. U pacjentów z mukowiscydozą, zwłaszcza w zaostrzeniu choroby, leczenie należy kontynuować przez 12 dni.

### **Podanie w inhalacjach**

Poniżej podano ogólne zalecenia dotyczące dawkowania. Dawkę kolistymetatu sodowego w postaci inhalacji należy jednak ustalić indywidualnie, w zależności od reakcji pacjenta.

*Dzieci w wieku poniżej 2 lat:* 500 000 do 1 000 000 j.m. dwa razy na dobę.

*Dzieci w wieku powyżej 2 lat i dorośli:* 1 000 000 do 2 000 000 j.m. dwa razy na dobę.

### **Sposób podawania**

Kolistymetat sodowy można podawać dożylnie (we wstrzyknięciach lub w infuzji), domięśniowo oraz w postaci inhalacji.

Sposób przygotowania roztworów – patrz punkt 6.6.

### ***Podanie dożylne***

Kolistymetat sodowy zwykle podaje się w infuzji dożylnej w 50 ml roztworu przez około 30 minut lub we wstrzyknięciu dożylnym w 10 ml roztworu (dawkę do 2 mln j.m.) przez co najmniej 5 minut.

### ***Podanie domięśniowe***

Jeśli podanie dożylne jest niemożliwe, kolistymetat sodowy można podać domięśniowo (wstrzykiwać powoli w duże mięśnie).

### ***Inhalacje***

Roztwór do inhalacji należy przygotowywać w odpowiednim inhalatorze (dostępny w aptekach).

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na kolistymetat sodowy lub inne polimiksyne, lub którykolwiek składnik preparatu.

Miastenia.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

- U pacjentów z niewydolnością nerek należy zmniejszyć dawkę leku odpowiednio do stopnia niewydolności nerek.

- Przekraczanie zalecanych dawek kolistymetatu sodowego może powodować niewydolność nerek lub neurotoksyczność.
- W czasie leczenia zaleca się kontrolowanie obrazu krwi oraz stężenie azotu pozabiałkowego w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek, mukowiscydozą, noworodków i pacjentów otrzymujących wysokie dawki leku.
- U pacjentów otrzymujących kolistymetat sodowy w postaci inhalacji niekiedy może wystąpić skurcz oskrzeli. Zapobieganie lub leczenie skurczu oskrzeli polega na podawaniu odpowiedniego leku z grupy agonistów receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych.
- Szczególną ostrożność podczas stosowania kolistymetatu sodowego należy zachować u pacjentów z porfirią.

#### 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Kolistymetatu sodowego nie należy stosować jednocześnie z antybiotykami aminoglikozydowymi (np. gentamycyną, amikacyną, tobramycyną), cefalosporynami, lekami zwiótczającymi mięśnie typu kurary, lekami działającymi nefrotoksycznie (diuretyki pętlowe, cefalotyna, cefalorydyna, furosemid), lekami działającymi neurotoksycznie oraz zawierającymi eter. W przypadku konieczności podania któregoś z wyżej wymienionych leków jednocześnie z kolistymetatem sodowym należy zachować szczególną ostrożność.

#### 4.6 Ciąża i laktacja

Badania przeprowadzone na szczurach i myszach nie wykazały teratogennego działania kolistymetatu sodowego. Jednak z uwagi na wysoką toksyczność, przenikanie kolistymetatu sodowego przez łożysko oraz brak odpowiednio liczebnych, dobrze kontrolowanych badań u ludzi, lek może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie wtedy, gdy w opinii lekarza korzyść terapeutyczna dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Kolistymetat sodowy przenika do mleka matki. U kobiet karmiących piersią należy go stosować ostrożnie, tylko w razie bezwzględnej konieczności.

#### 4. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Kolistymetat sodowy sporadycznie u niektórych pacjentów może powodować osłabienie sprawności psychofizycznej. Pacjenci, u których pojawią się takie objawy niepożądane, jak zawroty głowy, zaburzenia widzenia, nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać urządzeń mechanicznych do czasu ich ustąpienia.

#### 4.8 Działania niepożądane

- **Zaburzenia układu nerwowego:** przemijające zaburzenia czucia (parestezje w obrębie twarzy i zawroty głowy), zaburzenia mowy, zaburzenia widzenia, stan splątania, psychozy mogą pojawić się u pacjentów otrzymujących duże dawki leku, u pacjentów z niewydolnością nerek, którym niewłaściwie zmniejszono dawkę leku oraz u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki typu kurary lub leki o działaniu neurotoksycznym. Zmniejszenie dawki leku łagodzi powyżej opisane zaburzenia.
- **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** bezdech.
- **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** alergiczne wysypki skórne. W przypadku pojawienia się wysypki lek należy odstawić.
- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** zaburzenia czynności nerek, obserwowane zarówno u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jak i z niewydolnością nerek otrzymujących większe niż zalecane dawki leku i (lub) przyjmujących jednocześnie inne antybiotyki działające nefrotoksycznie. Zaburzenia te zwykle ustępują po odstawieniu leku.
- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, gorączka.

#### Działania niepożądane mogące wystąpić po podaniu w inhalacjach

Skurcz oskrzeli; ból w gardle lub jamie ustnej, spowodowany nadwrażliwością lub zakażeniem drożdżakami *Candida albicans*; wysypki skórne spowodowane nadwrażliwością.

#### 4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie kolistymetatu sodowego może doprowadzić do porażenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, które może wywołać następujące objawy: stan splątania, zawroty

głowy, ataksję, oczopląs, zaburzenia mowy, letarg lub bezdech. W wyniku porażenia mięśni oddechowych może dojść do zatrzymania oddychania, a w konsekwencji nawet i do śmierci.

Ponadto przedawkowanie kolistymetatu sodowego może spowodować ostrą niewydolność nerek objawiającą się zmniejszeniem objętości oddawanego moczu, zwiększeniem stężenia azotu pozabiałkowego i kreatyniny w surowicy krwi.

W przypadku pojawienia się powyższych objawów lek należy natychmiast odstawić, monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze) i w razie konieczności zastosować leczenie objawowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakokinetyczna:** leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, polimiksyny

**Kod ATC:** J 01 XB 01

Kolistymetat sodowy (kolistyna) należy do grupy antybiotyków polimiksynowych.

Cząsteczka polimiksyn zbudowana jest z peptydów otrzymywanych z hodowli szczepu *Bacillus polymyxa* v. *Colistinus*. Antybiotyki te różnią się od innych antybiotyków polipeptydowych obecnością łańcucha kwasu tłuszczowego w cząsteczce.

Kolistymetat sodowy wykazuje działanie bakteriobójcze. Działa jak kationowy detergent. Działając na fosfolipidy i lipopolisacharydy błony komórkowej uszkadza błonę cytoplazmatyczną komórki bakteryjnej, co prowadzi do zmiany integralności osmotycznej błony cytoplazmatycznej. Następuje wyciek składników z wnętrza komórki, a następnie jej śmierć.

Bakterie odporne na kolistymetat sodowy mają zmodyfikowane grupy fosforanowe w lipopolisacharydach błony komórkowej, które są zastępowane etanoloaminą lub aminoarabinozą. W naturalnie opornych bakteriach Gram-ujemnych, takich jak *Proteus mirabilis* i *Burkholderia cepacia*, wszystkie lipidy fosforanowe są zastąpione etanoloaminą lub aminoarabinozą.

Między kolistymetatem sodowym a polimiksyną B można spodziewać się pojawienia oporności krzyżowej. Ponieważ mechanizm działania polimiksyn różni się od innych

antybiotyków, dlatego oporność na kolistynę i polimiksyny powodowana w wyniku powyższego mechanizmu nie dotyczy antybiotyków z innych grup.

Sugeruje się, że minimalne stężenie hamujące wzrost bakterii wrażliwych na kolistymetat sodowy (MIC) wynosi  $\leq 4$  mg/l. Bakterie dla których MIC jest  $\geq 8$  mg/l należy uważać za odporne.

Zwykłe wrażliwe gatunki bakterii
<i>Acinetobacter spp.</i> *
<i>Citrobacter spp.</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Gatunki bakterii, których oporność nabyta może stanowić problem
<i>Enterobacter spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
Bakterie naturalnie odporne
<i>Brucella spp.</i>
<i>Burkholderia cepacia</i> oraz pokrewne szczepy
<i>Neisseria spp.</i>
<i>Proteus spp.</i>
<i>Providencia spp.</i>
<i>Serratia spp.</i>
Bakterie beztlenowe
Wszystkie bakterie Gram-dodatnie

\* Wyniki uzyskane w badaniach *in vitro* nie zawsze korelują z odpowiedzią kliniczną.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Kolistymetat sodowy nie wchłania się po podaniu doustnym. Po domięśniowym podaniu 2 mg/kg mc. osiąga maksymalne stężenie (5 do 7  $\mu\text{g/ml}$ ) w ciągu 1 do 2 godzin. Po dożylnym podaniu tej samej dawki, maksymalne stężenie (około 18  $\mu\text{g/ml}$ ) występuje po 10 minutach, a po 1 do 2 godzin stężenie leku w surowicy krwi jest porównywalne ze stężeniem występującym po podaniu domięśniowym.

Wchłanianie kolistymetatu sodowego po podaniu w postaci inhalacji zależy od wielkości cząsteczki aerozolowej, rodzaju nebulizatora oraz od wydolności płuc. W badaniach z udziałem zdrowych ochotników i pacjentów z różnymi zakażeniami, otrzymujących kolistymetat sodowy w postaci inhalacji, stężenie leku było na poziomie od zera do 4 mg/l (uważane już za terapeutyczne) lub wyższego. Dlatego podczas podawania produktu leczniczego w postaci inhalacji należy zawsze brać pod uwagę możliwość ogólnoustrojowego wchłaniania.

### Dystrybucja

Po podaniu kolistymetatu sodowego pacjentom z mukowiscydozą w dawce 7,5 mg/kg mc. na dobę, w dawkach podzielonych, w 30 minutowych infuzjach, maksymalne stężenie wynosiło  $23 \pm 6$  mg/l, zaś stężenie minimalne po 8 godzinach od podania wynosiło  $4,5 \pm 4$  mg/l. Po podaniu kolistymetatu sodowego pacjentom z podobnymi schorzeniami w dawce 2 mln j.m. co 8 godzin przez 12 dni, maksymalne stężenie wynosiło 12,9 mg/l (5,7 – 29,6 mg/l), zaś stężenie minimalne wynosiło 2,76 mg/l (1,0 – 6,2 mg/l).

U zdrowych ochotników otrzymujących kolistymetat sodowy we wstrzyknięciu dożylnym w dawce 150 mg (tj. około 2 mln j.m.) stężenie maksymalne 18 mg/l obserwowano po 10 minutach.

Polimiksynty wiążą się z białkami w niewielkim stopniu. Antybiotyk przenika do wątroby, nerek, tkanki mózgowej, serca i mięśni. Objętość dystrybucji u pacjentów z mukowiscydozą w jednym z badań określono na 0,09 l/kg.

### Metabolizm

W warunkach *in vivo* kolistymetat sodowy jest przekształcany do zasady. Około 80% podanej dawki wykrywane jest w moczu w postaci niezmienionej. Nie stwierdzono wydalania żółcią, co sugeruje, że pozostała część leku jest unieczynniana w tkankach. Jednak mechanizm tych procesów jest nieznan.

### Wydalanie

Kolistymetat sodowy wydany jest przez nerki - około 40% podanej dawki w ciągu pierwszych 8 godzin, a około 80% po 24 godzinach. Ponieważ zdecydowana większość antybiotyku wydalana jest przez nerki, dlatego u pacjentów z niewydolnością nerek należy zmniejszyć dawkę, by zapobiec kumulacji.



Okres półtrwania u zdrowych dorosłych pacjentów po dożylnym podaniu wynosił około 1,5 godziny, zaś u pacjentów z mukowiscydozą po podaniu pojedynczej dawki w 30 minutowej infuzji wynosił  $3,4 \pm 1,4$  godziny.

Wydalanie kolistymetatu sodowego po podaniu w inhalacji nie było badane. U pacjentów z mukowiscydozą po podawaniu dawki 1 mln j.m. w postaci inhalacji dwa razy na dobę przez 3 miesiące nie wykryto kolistymetatu sodowego w moczu.

Kinetyka kolistymetatu sodowego jest podobna u dzieci i dorosłych (w tym u osób w podeszłym wieku) z prawidłową czynnością nerek. Z ograniczonych badań u noworodków wynika, że kinetyka kolistymetatu sodowego jest podobna do kinetyki antybiotyku u dzieci i dorosłych. Jednak, z uwagi na możliwość osiągania większych stężeń maksymalnych i dłuższego okresu półtrwania, należy monitorować stężenie antybiotyku w surowicy.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak danych dotyczących kancerogennego działania kolistymetatu sodowego. W badaniach *in vitro* wykonanych na ludzkich limfocytach stwierdzono indukcję aberacji chromosomalnej. Działanie to prawdopodobnie zależy od indeksu mitotycznego, który również był obserwowany.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na rozmnażanie wykonane na szczurach i myszach nie wykazały teratogennego działania kolistymetatu sodowego. Jakkolwiek u królików w okresie organogenezy po domięśniowym podaniu kolistymetatu sodowego w dawkach 0,5- i 1,2-krotnie większych od maksymalnych dobowych dawek stosowanych u ludzi obserwowano w kilku przypadkach (2,7%) wrodzone zniekształcenie stopy u płodu oraz zwiększenie liczby resorpcji.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Poliwinylopirolidon.

## 6.2 Niezgodności

Kolistymetat sodowy wykazuje niezgodności fizykochemiczne z erytromycyną, hydrokortyzonem, karbenicyliną, cefalotyną, cefalorydyną, kanamycyną, chlorowodorkiem linkomycyny. Roztworów kolistymetatu sodowego nie należy mieszać z innymi lekami.

## 6.3 Okres ważności

3 lata

## 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki o pojemności 8 ml z bezbarwnego szkła, zamknięte korkiem gumowym i zabezpieczone kapslem Al. Fiolki zawierające 500 000 j.m. lub 1 000 000 j.m. pakowane są w tekturowe pudełka po 1 lub 20 fiolek.

## 6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

### *Roztwór do wstrzykiwań domięśniowych*

Zawartość fiołki rozpuścić w około 2 ml wody do wstrzykiwań, delikatnie wstrząsając - nie dopuścić do spienienia roztworu. Przygotowany roztwór można jeszcze rozcieńczyć wodą lub 0,9% roztworem chlorku sodu do około 5 ml.

### *Roztwór do wstrzykiwań dożylnych*

Zawartość fiołki rozpuścić w około 2 ml wody do wstrzykiwań, delikatnie wstrząsając - nie dopuścić do spienienia roztworu. Przygotowany roztwór rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu do około 10 ml i podawać we wstrzyknięciu przez co najmniej 5 minut.

### *Roztwór do infuzji*

Zawartość fiołki rozpuścić w około 2 ml wody do wstrzykiwań, delikatnie wstrząsając - nie dopuścić do spienienia roztworu. Przygotowany roztwór rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu do około 50 ml do 100 ml i podawać w krótkiej infuzji dożylniej przez około 30 minut.

**Uwaga!** Zgodnie z zasadami poprawnego postępowania roztwory powinny być podane bezpośrednio po przygotowaniu.

Roztwory do wstrzyknięć domięśniowych i dożylnych przygotowane zgodnie z wyżej podanym sposobem zachowują trwałość przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C (lodówka).

Roztwory przygotowane do infuzji dożylnych należy zużyć w ciągu 24 godzin.

***Roztwór do inhalacji***

Odpowiednią dawkę kolisymentu sodowego rozpuścić w 2 do 4 ml wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu. Podawać w inhalatorze.

**Uwaga:** Roztwór do inhalacji należy podawać bezpośrednio po przygotowaniu.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm” Spółka Akcyjna  
ul. A.Fleminga 2  
03-176 Warszawa

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Dawka 500 000 j.m.839/S, 2825, R/3664

Dawka 1 000 000 j.m.840/S, 2826, R/3665

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO  
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

25.11.1975 / 28.08.1990 / 27.07.2000 / 31.03.2005 / 15.03.2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2009 -07- 2 0

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

## **Nota prawna**

Polfa Tarchomin S.A. dokłada wszelkich starań, aby umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego informacje były ścisłe i poprawne. Pomimo tego Polfa Tarchomin S.A. nie może zagwarantować, że informacje umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego są w każdym momencie kompletne oraz aktualne.

Jakiegokolwiek wykorzystywanie lub stosowanie preparatów, leków i środków Polfy Tarchomin S.A., zwłaszcza wydawanych na receptę, a także wszelkich innych informacji zawartych w tym serwisie, odbywać się może jedynie po wcześniejszej konsultacji z lekarzem i zapoznaniu się z informacją dołączoną do każdego sprzedawanego preparatu lub leku. Polfa Tarchomin S.A. nie ponosi odpowiedzialności za skutki wykorzystania informacji pobranych z niniejszego serwisu.

Środki farmaceutyczne Polfy Tarchomin S.A. są dopuszczone do obrotu w Polsce na podstawie odpowiednich przepisów prawa oraz decyzji organów administracyjnych.

Prawa autorskie do Charakterystyki Produktu Leczniczego przysługują Polfie Tarchomin S.A. Jakiegokolwiek drukowanie, kopiowanie i inne rodzaje wykorzystania mogą odbywać się jedynie i wyłącznie w celach niekomercyjnych, w zakresie użytku własnego. Inne wykorzystania mogą następować wyłącznie za pisemną zgodą Polfy Tarchomin S.A.

Nazwy handlowe umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego stanowią zarejestrowane znaki towarowe i jakiegokolwiek ich wykorzystywanie odbywać się może jedynie za zgodą ich właścicieli.

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DOBUTAMINE TZF, 250 mg, liofilizat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 250 mg dobutaminy w postaci dobutaminy chlorowodorku (*Dobutamini hydrochloridum*)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Liofilizat do sporządzania roztworu do infuzji

Biały lub prawie biały liofilizat w postaci krążka lub jego fragmentów różnej wielkości.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Ostra niewydolność mięśnia sercowego występująca w przebiegu wstrząsu kardiogennego, zawału mięśnia sercowego, po zabiegach kardiochirurgicznych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dobutaminę należy podawać wyłącznie we wlewie dożylnym.

##### Dawkowanie

##### **Dorośli**

Zwykle stosuje się od 2,5 mikrograma/kg mc./minutę do 10 mikrogramów/kg mc./minutę. U niektórych pacjentów wystarcza dawka 0,5 mikrograma/kg mc./minutę. Konieczność stosowania dobutaminy w większych dawkach, niekiedy nawet do 40 mikrogramów/kg mc./minutę, zdarza się bardzo rzadko.

##### **Dzieci**

Po zabiegach chirurgicznych na otwartym sercu u dzieci przeciętna dawka wynosi 2,5 mikrograma/kg mc./minutę do 5 mikrogramów/kg mc./minutę.

##### Sposób podawania

Dobutaminę podaje się wyłącznie w ciągłym wlewie dożylnym z użyciem urządzeń precyzyjnie dawkujących lek.

Szybkość wlewu i czas stosowania należy dostosować do częstości i rytmu serca pacjenta uwzględniając parametry hemodynamiczne (ciśnienie tętnicze, ciśnienie napełniania komór, ośrodkowe ciśnienie żyłne, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej, objętość wyrzutowa lub pojemność minutowa serca, diureza).

Dobutaminę należy odstawiać stopniowo. Zaleca się stopniowe zmniejszanie szybkości wlewu dożylnego leku. W czasie zmniejszania dawki dobutaminy należy monitorować stan pacjenta i jego parametry hemodynamiczne.

Roztwór dobutaminy po przygotowaniu należy zużyć w ciągu 24 godzin.

Sposób sporządzania roztworu: patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na dobutaminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.  
Kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.  
Hipertroficzne zwężenie zastawki aorty.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Dobutamina może przyspieszać czynność serca, podwyższać ciśnienie skurczowe lub nasilać arytmie. W takich przypadkach należy zmniejszyć dawkę leku lub na pewien czas zaprzestać podawania dobutaminy.

Dobutamina może nasilać dodatkowe skurcze komorowe, ale rzadko występuje częstoskurcz komorowy lub migotanie komór. Ponieważ dobutamina ułatwia przewodzenie przedsionkowo-komorowe, u pacjentów z trzepotaniem lub migotaniem komór może wystąpić szybka odpowiedź komorowa.

Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku podawania dobutaminy pacjentom z zawałem mięśnia sercowego. Znaczne przyspieszenie czynności serca lub zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi może zwiększyć niedokrwienie mięśnia sercowego oraz spowodować ból dusznicowy i uniesienie odcinka S-T elektrokardiogramu.

Związki inotropowe, w tym dobutamina, nie poprawiają hemodynamiki u większości pacjentów z mechaniczną niedrożnością pogarszającą napełnianie komór lub (i) odpływ z komór. Dotyczy to pacjentów z tamponadą serca, ze zwężeniem zastawek aorty oraz samoistnym przerostowym podzastawkowym zwężeniem aorty.

U pacjentów, którzy w okresie poprzedzającym leczenie dobutaminą otrzymywali leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne, może wystąpić nieznaczny skurcz naczyń obwodowych. Inotropowe działanie dobutaminy pochodzi ze stymulacji receptorów  $\beta_1$  mięśnia sercowego. Działanie to jest niwelowane przez  $\beta$ -bloker. Jakkolwiek wykazano, że dobutamina przeciwdziała kardiodepresyjnemu działaniu  $\beta$ -blokerów, to z drugiej strony adrenergiczna blokada receptorów  $\beta_1$  i  $\beta_2$  może spowodować tachykardię i rozszerzenie naczyń.

Stosowanie dobutaminy jako alternatywy testów wysiłkowych nie jest zalecane u pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną, blokiem odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego, wadami zastawkowymi serca, niedrożnością odpływu aortalnego lub z innymi kardiologicznymi chorobami, które mogłyby być nieodpowiednie do wykonywania dobutaminowego testu wysiłkowego.

Potencjalnym powikłaniem zawału mięśnia sercowego może być pęknięcie serca. Na ryzyko pęknięcia serca (przegrodowe i wolnej ściany) mają wpływ takie czynniki jak miejsce i czas zawału. Przypadki zgonu z powodu ostrego pęknięcia serca podczas wykonywania dobutaminowego testu wysiłkowego są bardzo rzadko opisywane. Przypadki takie wystąpiły podczas testu „pre-discharge” u hospitalizowanych pacjentów, którzy w przeciągu 4 do 12 dni przebyli zawał mięśnia sercowego. W przedstawionych przypadkach pęknięcia serca wolnej ściany echokardiogram pacjentów w stanie spoczynku wykazywał dyskinezy i cienką ścianę. Dlatego decyzja wykonania testu obciążającego z dobutaminą u pacjentów z ryzykiem pęknięcia serca powinna być bardzo dokładnie przemyślana.

Podczas wlewu dożylnego dobutaminy, tak jak i innych katecholamin, należy monitorować częstość i miarowość rytmu serca, ciśnienie tętnicze, szybkość wlewu oraz zapis EKG do momentu

ustabilizowania się odpowiedzi na lek. Echokardiografię wysiłkową należy przerwać, jeżeli wystąpi jeden z poniższych punktów diagnostycznych:

- osiągnięcie tętna maksymalnego powiązanego z wiekiem pacjenta  $[(220 - \text{wiek w latach}) \times 0.85]$
- spadek ciśnienia skurczowego większy niż 20 mmHg
- wzrost ciśnienia tętniczego powyżej 220/120 mmHg

Niekiedy podczas podawania dobutaminy obserwuje się spadek ciśnienia krwi. W takich przypadkach zwykle zmniejszenie dawki leku lub przerwanie infuzji powoduje szybki wzrost ciśnienia do wartości wyjściowych. Jednak sporadycznie może być wymagana poważniejsza interwencja a normalizacja ciśnienia nie jest szybka.

Dobutaminę należy podawać z dużą ostrożnością pacjentom ze znacznie obniżonym ciśnieniem z wstrząsem kardiogennym (średnie ciśnienie tętnicze krwi poniżej 70 mm Hg).

W stanach hipowolemii, przed rozpoczęciem leczenia, należy uzupełnić objętość krwi krążącej.

Utrzymywanie się niskiego ciśnienia tętniczego lub stały spadek ciśnienia podczas stosowania dobutaminy, pomimo prawidłowego ciśnienia napełniania prawej komory i pojemności minutowej serca, może być wskazaniem do podania leków zwężających naczynia obwodowe, np. dopaminy lub noradrenaliny.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Halogenowe środki do znieczulenia ogólnego

Mimo, iż dobutamina z mniejszym prawdopodobieństwem niż adrenalina może powodować arytmie komorową, to podczas podawania dobutaminy pacjentom podczas znieczulenia ogólnego cyklopropanem, halotanem lub innymi halogenowymi anestetykami należy zachować dużą ostrożność.

Entakapon może zwiększać działanie dobutaminy.

$\beta$ -adrenolityki

Inotropowe działanie dobutaminy polega na stymulacji receptorów  $\beta_1$  mięśnia sercowego. Działanie to jest niwelowane przez jednoczesne podanie  $\beta$ -adrenolityków. Wykazano, że dobutamina znosi działanie  $\beta$ -adrenolityków. W dawkach terapeutycznych dobutamina wykazuje łagodne właściwości  $\alpha_1$ - i  $\beta_2$ -agonistów. Jednoczesne podawanie nieselektywnych  $\beta$ -adrenolityków takich jak np. propranolol może powodować zwiększenie ciśnienia krwi związane ze skurczem naczyń i odruchową bradykardię.  $\beta$ -adrenolityki, które również posiadają działanie  $\alpha$ -adrenolityków takie jak np. karwedilol podawane jednocześnie z dobutaminą mogą zmniejszać ciśnienie krwi w wyniku rozszerzenia naczyń powodowanego dominującym działaniem  $\beta_2$ -adrenolityków.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Badania przeprowadzone na szczurach i królikach nie wykazały teratogennego działania dobutaminy. Jednak z uwagi na brak dobrze udokumentowanych badań przeprowadzonych u kobiet ciężarnych, dobutaminę można podawać kobietom w ciąży jedynie w przypadku, jeśli korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym ryzykiem uszkodzenia płodu.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie dotyczy.

## 4.8 Działania niepożądane

U pacjentów otrzymujących dobutaminę we wlewie trwającym przez ponad 72 godziny może rozwinąć się tolerancja na lek. W celu utrzymania działania dobutaminy na tym samym poziomie może być konieczne stopniowe zwiększanie dawek.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

*często*: eozynofilia, hamowanie agregacji płytek krwi (tylko przy podaniu leku trwającym kilka dni)

Zaburzenia układu immunologicznego

*częstość nieznana*: reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka skórna, podwyższenie temperatury ciała, eozynofilia, skurcz oskrzeli.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

*bardzo rzadko*: hipokaliemia

W niektórych przypadkach należy rozważyć monitorowanie stężenia potasu.

Zaburzenia psychiczne

*częstość nieznana*: niepokój, uczucie ciepła i niepokoju

Zaburzenia układu nerwowego

*często*: ból głowy

*częstość nieznana*: parestezja, drżenie, skurcz miokloniczny.

Drgawki kloniczne mięśni obserwowano u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Zaburzenia serca

*bardzo często*: przyspieszenie czynności serca do  $\geq 30$  uderzeń/min, zaburzenia tętna, ból w klatce piersiowej

*często*: arytmia komorowa, zależna od dawki ekstrasystolia komorowa, zwiększona częstotliwość komorowa u pacjentów z migotaniem przedsionków, kołatanie serca, ból dławicowy, skurcz naczyń, w szczególności u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni beta-blokerami

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym są bardziej narażeni na duży wzrost ciśnienia krwi.

U pacjentów z migotaniem przedsionków należy przeprowadzić szczegółowe badania przed wlewem dobutaminy.

*niezbyt często*: częstoskurcz komorowy, migotanie komór, przedsionków, zawał mięśnia sercowego

*bardzo rzadko*: bradykardia, niedokrwienie mięśnia sercowego, zwężenie naczyń wieńcowych, zatrzymanie akcji serca

*częstość nieznana*: uniesienie odcinka ST elektrokardiogramu, spadek ciśnienia kapilarnego płuc, rytm ektopowy, blok serca, stan krytyczny (pęknięcie) serca, kardiomiopatia indukowana stresem, eozynofilowe zapalenie mięśnia sercowego

Eozynochłonne zapalenie mięśnia sercowego obserwowano u pacjentów ze wszczepionym sercem, którym przed transplantacją podawano wiele leków takich jak dobutamina lub inne leki inotropowe.

Utrudnienie odpływu z lewej komory obserwowano podczas wysiłkowej echokardiografii.

W bardzo rzadkich przypadkach podczas wykonywania dobutaminowego testu wysiłkowego obserwowano pęknięcie serca ze zgonem (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe

*często*: nadciśnienie  $\geq 50$  mmHg,; znacznie podwyższone ciśnienie skurczowe świadczy o przedawkowaniu dobutaminy (patrz punkt 4.5).

Niedociśnienie (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

*często*: krótki oddech, skurcz oskrzeli, astma.



#### Zaburzenia żołądka i jelit

*częstość nieznana*: nudności

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

*częstość nieznana*: nagłe parcie na mocz

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

*często*: wysypki skórne, zmiany zapalne, zapalenie żyły( w miejscu dożylnego podawania dobutaminy)

*bardzo rzadko*: plamy na skórze, wybroczyny, martwica skóry

*częstość nieznana*: niespecyficzny ból w klatce piersiowej, ból głowy, nudności

#### Dzieci i młodzież

Obserwowano wyraźny wzrost tętna i (lub) ciśnienia krwi, a także mniejszy spadek płucnego ciśnienia kapilarnego niż u dorosłych, wzrost ciśnienia kapilarnego płuc poniżej 1.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

#### **Przedawkowanie**

Objawy przedawkowania dobutaminy obserwuje się rzadko.

W wyniku toksycznego działania produktu leczniczego mogą wystąpić następujące objawy: brak łaknienia, nudności, wymioty, drżenia mięśniowe, nasilony lęk, uczucie kołatania serca, bóle głowy, płytki oddech oraz bóle dławicowe lub niecharakterystyczne bóle w klatce piersiowej. Dodatnie działanie inotropowe i chronotropowe dobutaminy może powodować nadciśnienie, tachyarytmie komorowe, niedokrwienie mięśnia sercowego i migotanie komór. W wyniku rozszerzenia naczyń może dojść do niedociśnienia.

Czas działania dobutaminy jest krótki (okres półtrwania wynosi około 2 minuty). W przypadku przedawkowania dobutaminę należy czasowo odstawić. Należy monitorować parametry życiowe i, jeśli konieczne, wdrożyć odpowiednie leczenie. Ponowne podawanie dobutaminy jest możliwe po stabilizacji stanu pacjenta.

Nie stwierdzono by diureza forsowana, dializa otrzewnowa, hemodializa, hemoperfuzja przez węgiel aktywowany zwiększała skuteczność postępowania.

Doustnie przyjęty produkt leczniczy może ulec wchłonięciu przez błony śluzowe ust i żołądka w stopniu trudnym do przewidzenia.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki nasercowe wpływające na receptory adrenergiczne i dopaminergiczne

**Kod ATC:** C01CA07

Dobutamina jest syntetyczną aminą katecholową stymulującą receptory  $\beta_1$ -adrenergiczne. Nie wpływa na uwalnianie endogennej noradrenaliny. Wykazuje silne działanie inotropowe dodatnie, słabsze od dopaminy działanie chronotropowe i arytmogenne (ułatwia przewodnictwo przedsionkowo-komorowe). Zwiększa kurczliwość mięśnia sercowego, zwiększa rzut serca i indeks sercowy z minimalnym wpływem na częstość akcji serca, zmniejsza obciążenie następne, zmniejsza ciśnienie napełniania lewej komory, zmniejsza płucny opór naczyniowy - zwiększa przepływ płucny, zwiększa przepływ wieńcowy (wtórnie do zmniejszenia oporu przepływu w naczyniach wieńcowych). Zwiększa przepływ nerkowy proporcjonalnie do poprawy rzutu serca. Nie zwiększa oporu obwodowego (w niektórych sytuacjach klinicznych może występować zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego). Nie wykazuje działania na receptory dopaminergiczne, nie rozszerza naczyń nerkowych i krezkowych, wykazuje słabsze działanie na receptory  $\beta_2$ - i  $\alpha$ -adrenergiczne.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Początek działania dobutaminy obserwuje się po upływie 1 do 2 minut od rozpoczęcia wlewu dożylnego.

### Dystrybucja

Maksymalne działanie terapeutyczne po około 10 minutach.

Okres półtrwania wynosi około 2 minuty.

### Metabolizm

Dobutamina jest szybko metabolizowana do nieczynnych metabolitów, głównie do 3-O-metylodobutaminy.

### Eliminacja

Dobutamina wydalana jest w postaci metabolitów - około 67% z moczem, 30-35% z żółcią.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dalszych informacji poza zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztworu dobutaminy nie należy mieszać z innymi lekami.

Do roztworów dobutaminy nie należy dodawać 5% roztworów wodorowęglanu sodu ani innych silnie zasadowych roztworów.

Chlorowodorku dobutaminy nie należy mieszać z substancjami lub roztworami zawierającymi etanol lub pirosiarczyn sodu.

### 6.3 Okres ważności

#### Przed otwarciem fiolki

2 lata

#### Po otwarciu fiolki i przygotowaniu roztworu

Roztwory dobutaminy mogą być przechowywane przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C (lodówka). Zachowują również trwałość fizykochemiczną przez 24 godziny w temperaturze pokojowej.

Ze względów mikrobiologicznych produkt należy zużyć niezwłocznie, chyba że otwarcia i przygotowania roztworu dokonano w warunkach zwalidowanych pod kątem mikrobiologicznym wykluczających możliwość skażenia produktu drobnoustrojami. Odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania roztworu ponosi użytkownik.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po sporządzeniu, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka szklana o pojemności 20 ml zamknięta gumowym korkiem i aluminiowym kapslem.

1 lub 25 fiolek w tekturowym pudełku.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Do fiolki zawierającej 250 mg dobutaminy należy dodać 20 ml wody do wstrzykiwań lub 20 ml 5% roztworu glukozy. Otrzymany roztwór, po wstrząśnięciu, należy rozcieńczyć wprowadzając go do 250 ml lub 500 ml jednego z następujących płynów infuzyjnych: 5% roztwór glukozy, 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy w 0,9% roztworze chlorku sodu w stosunku 1 : 1. Tak przygotowany roztwór, w zależności od objętości użytego płynu do rozcieńczania, ma następujące stężenia:

250 ml roztworu do infuzji - 1000 mikrogramów dobutaminy w 1 ml.

500 ml roztworu do infuzji - 500 mikrogramów dobutaminy w 1 ml.

**Uwaga:** Zmiana zabarwienia roztworu przechowywanego w temperaturze pokojowej do lekko różowego nie ma wpływu na stabilność fizykochemiczną produktu leczniczego.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna  
ul. A. Fleminga 2  
03-176 Warszawa

#### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/2851

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.08.1990 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 5.06.2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dobutamine ChPL\_Zm 280514\_230315

2008 -11- 18

SPRAWDZONO  
POD WZGLĘDEM  
CZEGOORYCZNYM

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**DOXYCYCLINUM TZF 100 mg kapsułki twarde**

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda zawiera 100 mg doksycykliny (*Doxycyclinum*) w postaci hyklanu.

Substancje pomocnicze biologicznie czynne: laktoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz pkt. 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde

Nieprzezroczyste kapsułki koloru ciemnozielonego.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych - zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie gardła, zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, wywołane przez *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.
- Zakażenia dróg moczowych - odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie cewki moczowej, wywołane przez *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*.
- Choroby przenoszone drogą płciową, wywołane przez *Chlamydia trachomatis*, kiła (*Treponema pallidum*), wrzód miękkiej (*Haemophilus ducreyi*), ziarniniak pachwinowy (*Calymmatobacterium granulomatis*), rzeżączka (*Neisseria gonorrhoeae*).
- Zakażenia tkanek miękkich, wywołane przez wrażliwe szczepy *Clostridium spp.*, *Propionibacterium acnes*.
- Zakażenia przewodu pokarmowego, wywołane przez enteropatogenne szczepy *Escherichia coli* (biegunka podróżnych), *Entamoeba histolytica*, *Shigella spp.*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium spp.*
- Zakażenia okulistyczne - przewlekłe zapalenie spojówek wywołane przez *Chlamydia trachomatis* (jaglica); może być leczone samą doksycykliną lub w połączeniu z lekami działającymi miejscowo.

- Inne zakażenia - papuzica (*Chlamydia psittaci*), bruceloza (*Brucella spp.*) w skojarzeniu ze streptomycyną, dżuma (*Yersinia pestis*), tularemia (*Francisella tularensis*).
- W zapobieganiu malarii.

**Uwaga!** Przed rozpoczęciem leczenia doksycykliną należy przeprowadzić badanie lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju. Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana leku.

Podejmując decyzję o leczeniu preparatem Doxycyclinum TZF należy wziąć pod uwagę oficjalne właściwe wytyczne dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Dawka zależy od rozpoznania klinicznego i mikrobiologicznego oraz ogólnego stanu pacjenta.

##### **Dorośli o masie ciała do 70 kg i dzieci w wieku powyżej 12 lat o masie ciała powyżej 50 kg**

W pierwszej dobie podaje się 200 mg doksycykliny w dawce pojedynczej lub w 2 dawkach podzielonych - 100 mg co 12 godzin, a następnie stosuje się dawkę podtrzymującą - 100 mg na dobę.

W ciężkich zakażeniach podaje się przez cały okres leczenia 200 mg na dobę.

##### **Dorośli o masie ciała powyżej 70 kg**

Zwykle podaje się 200 mg doksycykliny na dobę przez cały okres leczenia.

##### **Zalecane dawkowanie w niektórych jednostkach chorobowych**

- Niepowikłana rzeżączka: 100 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin) przez co najmniej 7 dni. Wyniki leczenia zakażeń rzeżączkowych należy potwierdzić wykonując kontrolny posiew 3 do 4 dni po zakończeniu leczenia.
- Choroby przenoszone drogą płciową, wywołane przez *Chlamydia trachomatis* lub *Ureaplasma urealyticum*: 100 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin) przez 7 do 10 dni.
- Kiła pierwotna i drugorzędowa (u pacjentów uczulonych na penicylinę): 200 mg do 300 mg na dobę w dawkach podzielonych przez 2 tygodnie.

### **Dawkowanie w zapobieganiu malarii**

Stosuje się 100 mg na dobę. Profilaktykę należy rozpocząć 1 do 2 dni przed planowaną podróżą w rejony zagrożone malarią. Doksycyklinę należy podawać przez cały okres pobytu w zagrożonym rejonie oraz jeszcze przez 4 tygodnie po zakończeniu pobytu w zagrożonych malarią rejonach.

### **Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku**

Zmiana dawkowania nie jest konieczna. Należy jednak pamiętać, że pacjenci ci są bardziej wrażliwi na działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, dlatego powinni skrupulatnie przestrzegać zaleceń opisanych poniżej w punkcie „Sposób podawania”.

### **Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby**

U pacjentów z niewydolnością nerek zmiana dawkowania nie jest konieczna.

U pacjentów z niewydolnością wątroby należy zachować ostrożność. U pacjentów tych, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia, stosowania dużych dawek lub przyjmujących równolegle inne leki działające hepatotoksycznie, zaleca się regularne badanie czynności wątroby.

### **Czas leczenia**

W większości infekcji doksycyklinę należy podawać jeszcze przez 24 do 48 godzin po ustąpieniu objawów.

W zakażeniach wywołanych przez  $\beta$ -hemolizujące paciorkowce grupy A lek należy podawać przez co najmniej 10 dni.

### **Sposób podawania**

Kapsułki należy połykać w całości popijając szklanką wody.

W celu zapobieżenia ewentualnym podrażnieniom gardła lub jelit kapsułki należy przyjmować w pozycji siedzącej lub stojącej, co najmniej 30 minut przed snem (istotne jest, by bezpośrednio po przyjęciu kapsułki pacjent nie pozostawał w pozycji leżącej). Pacjentom, u których występują uporczywe działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, można zalecić przyjmowanie leku podczas posiłku.

Jednoczesne przyjmowanie doksycykliny z posiłkiem zmniejsza występowanie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i nie wpływa w zasadniczym stopniu na jej wchłanianie.

Jeśli stosowanie doksycykliny w postaci kapsułek jest niemożliwe, antybiotyk można podawać w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej lub parenteralnie.

#### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na doksycyklinę lub inne tetracykliny, lub którykolwiek składnik preparatu.

Ciężka niewydolność wątroby.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Nie należy podawać kobietom w ciąży, zwłaszcza w drugiej połowie.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Doksycyklinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby lub otrzymujących inne leki hepatotoksyczne.
- Doksycyklina w mniejszym stopniu niż inne tetracykliny tworzy stałe związki kompleksowe z wapniem we wszystkich tkankach kościotwórczych. Jednak stosowanie jej w okresie rozwoju zębów (ostatni trymestr ciąży, okres około-porodowy, wczesne dzieciństwo) może spowodować przebarwienie i uszkodzenie zębów.
- Tetracykliny, w tym doksycyklina, mogą wywoływać nadwrażliwość na światło. Podczas kuracji należy unikać nasłoneczniania lub sztucznego promieniowania UV (np. solarium) ze względu na możliwość wystąpienia fotodermatoz. Pacjentów należy ostrzec przed możliwością wystąpienia takich reakcji, a w przypadku pojawienia się pierwszych objawów rumienia skóry, lek należy natychmiast odstawić.
- Podczas stosowania doksycykliny może nastąpić nadmierny rozwój niewrażliwych drobnoustrojów, np. *Candida*. Jeśli wystąpi zakażenie niewrażliwymi drobnoustrojami, doksycyklinę należy odstawić i rozpocząć właściwe leczenie.
- Antybiotyki o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego (np. cefalosporyny, penicyliny półsyntetyczne, tetracykliny, makrolidy) mogą niekiedy wywoływać rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Zaburzenia prawidłowej flory bakteryjnej w jelitach umożliwia namnożenie pałeczki *Clostridium difficile*, której toksyny wywołują objawy kliniczne rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Dlatego pacjenci, u których biegunka wystąpiła podczas stosowania antybiotyku lub wkrótce po jego odstawieniu, nie powinni sami jej leczyć, lecz zwrócić się do lekarza. W przypadku stwierdzenia



rzekomobloniastego zapalenia jelit konieczne jest niezwłoczne przerwanie podawania antybiotyku i zastosowanie odpowiedniego leczenia. W lżejszych przypadkach wystarcza zwykle odstawienie leku, w cięższych podaje się doustnie metronidazol lub wankomycynę. Przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit lub innych działających zapierająco.

- U pacjentów z chorobami wenerycznymi i z podejrzeniem równoczesnego zakażenia kiłą przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie mikroskopowe w ciemnym polu widzenia, a badania serologiczne krwi (WR) powinny być wykonywane co miesiąc, przez co najmniej 4 miesiące.
- DoksyCYklina u pacjentów z miastenią, ogólnoustrojowym toczeniem rumieniowatym lub porfirią może nasilać objawy choroby.
- Donoszono o przypadkach wypukłego ciemniaczka u niemowląt oraz łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego u dzieci i dorosłych po przyjęciu dawek terapeutycznych, które ustępowały po zaprzestaniu leczenia.
- U pacjentów przyjmujących tabletki lub kapsułki z grupy tetracyklin (w tym doksyCYklinę) donoszono o przypadkach zapalenia i owrzodzenia przełyku. W większości przypadków pacjenci przyjmowali lek bezpośrednio przed położeniem się do łóżka lub popijali lek za małą ilością płynu.
- Ze względu na zawartość laktozy lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

- Preparaty zobojętniające sok żołądkowy, zawierające wielowartościowe jony glinu, wapnia (również wapń zawarty w mleku, przetworach mlecznych i sokach owocowych), magnezu, a także preparaty zawierające jony żelaza, cynku lub bizmutu zmniejszają wchłanianie doksyCYkliny. Tego typu leki i pokarmy należy przyjmować w odstępie co najmniej 2 godzin od przyjęcia doksyCYkliny.
- DoksyCYklina zmniejsza przeciwbakteryjne działanie penicylin i innych antybiotyków o działaniu bakteriobójczym.
- DoksyCYklina nasila działanie leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny oraz pochodnych sulfonilomocznika (doustnych leków przeciwcukrzycowych). Podczas jednoczesnego stosowania tych leków z doksyCYkliną należy kontrolować stężenie

glukozy w surowicy krwi oraz parametry określające czynność układu krzepnięcia - może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków.

- Doksycyklina zwiększa nefrotoksyczność metoksyfluranu, dlatego u pacjentów podczas leczenia doksycykliną nie należy stosować znieczulenia ogólnego z podaniem metoksyfluranu.
- Doksycyklina nasila toksyczność cyklosporyny. W przypadku konieczności podawania obu leków jednocześnie zaleca się monitorowanie stężenia cyklosporyny w surowicy krwi.
- Doksycyklina zmniejsza skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Pacjentki powinny być poinformowane o stosowaniu dodatkowych, niehormonalnych metod antykoncepcji podczas leczenia doksycykliną.
- Leki indukujące enzymy mikrosomalne jak barbiturany, karbamazepina, difenylhydantoina przyspieszają metabolizm doksycykliny, w wyniku czego może skrócić się jej okres półtrwania i zmniejszyć działanie terapeutyczne. U pacjentów przyjmujących powyższe leki należy rozważyć ewentualne zwiększenie dobowej dawki doksycykliny.
- Alkohol również skraca okres półtrwania doksycykliny.
- Jednoczesne podawanie doksycykliny i teofiliny może zwiększać częstotliwość występowania działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego.
- Stosowanie doksycykliny może zakłócać wyniki testów wykrywających katecholaminy w moczu.

#### 4.6 Ciąża i laktacja

Doksycykliny nie należy stosować w czasie ciąży. Badania na zwierzętach dowodzą, iż tetracykliny przenikają przez barierę łożyska i odkładają się w tkankach płodu.

Stwierdzono również, że doksycyklina, w porównaniu z innymi tetracyklinami, wykazuje mniejsze powinowactwo do tkanek młodych, szybko rosnących, ale nie wyklucza się jej toksycznego wpływu na rozwijający się płód. Ponadto doksycyklina przyjmowana w okresie rozwoju zębów (ostatni trymestr ciąży, okres okołoporodowy, wczesne dzieciństwo) może spowodować przebarwienie i uszkodzenie zębów.

Doksycyklina przenika do mleka matki. Podczas leczenia doksycykliną należy przerwać karmienie piersią ze względu na możliwość wywoływania u niemowląt trwałych reakcji nadwrażliwości na światło lub zakażeń drożdżakami oraz z działań niepożądanych związanych z rozwojem kości i zębów.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

W pojedynczych przypadkach obserwowano przemijające zaburzenia widzenia, mogące wpływać na bezpieczeństwo podczas prowadzenia pojazdów.

#### 4.8 Działania niepożądane

Poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane u pacjentów otrzymujących tetracykliny, w tym doksycyklinę.

- **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** niedokrwistość spowodowana rozpadem krwinek, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby niektórych krwinek białych we krwi, zwiększenie liczby niektórych granulocytów we krwi, porfiria, pojawiają się rzadko.
- **Zaburzenia układu nerwowego:** ból głowy, zawroty głowy, nagłe czerwienienie twarzy, bardzo rzadko obserwowano uwypuklenie ciemniaczka u niemowląt oraz łagodne nadciśnienie śródczaszkowe u dzieci i dorosłych po przyjęciu dawek terapeutycznych. Objawami nadciśnienia są między innymi zaburzeniami widzenia (mroczki, podwójne widzenie).
- **Zaburzenia ucha i błędnika:** szumy uszne.
- **Zaburzenia żołądka i jelit:** brak łaknienia, nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zapalenie języka, trudności w przełykaniu, owrzodzenie przełyku, zapalenie jelita, zmiany zapalne okolic odbytu. Działania te najczęściej są lekkie i ustępują po odstawieniu leku.
- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** zwiększenie stężenia mocznika we krwi.
- **Reakcje uczuleniowe**

***Zaburzenia układu immunologicznego:*** objawy choroby posurowiczej, obrzęk naczynioruchowy, plamica anafilaktyczna, niedociśnienie, duszność, tachykardia, zapalenie osierdzia, wstrząs anafilaktyczny.

***Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*** wysypki, świąd, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

W przypadku wystąpienia którejs z powyżej przedstawionych reakcji uczuleniowych należy natychmiast odstawić lek.

- **Zaburzenia endokrynologiczne:** w przypadku długotrwałego podawania tetracykliny obserwowano brązowo-czarne przebarwienia tarczycy, bez wpływu na jej działanie.

- **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe:** bóle stawów, bóle mięśni. Zaburzenia rozwoju zębów, przebarwienia szkliwa.
- **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** podczas przedłużonego lub powtórnego leczenia antybiotykiem może dojść do miejscowych zakażeń skóry lub nabłonka niewrażliwymi na lek bakteriami lub grzybami, objawiających się: swędzeniem odbytu, zapaleniem nabłonka jamy ustnej i języka, zewnętrznych narządów płciowych oraz pochwy. Obserwowano również rzekomobloniaste zapalenie jelita grubego oraz gronkowcowe zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy.
- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** złe samopoczucie.
- **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** przemijające, niewielkie podwyższenie aktywności aminotransferaz wątrobowych; zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczka, zapalenie trzustki obserwowano bardzo rzadko.

#### 4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie tetracyklin zdarza się bardzo rzadko. Objawami przedawkowania doksycykliny są: gorączka, zaczerwienie twarzy, zawroty głowy, niekiedy może dojść do zapaści. W przypadku pojawienia się powyższych objawów lek należy natychmiast odstawić i przystąpić do działań zmierzających do jak najszybszego usunięcia z organizmu niewchłoniętej jeszcze substancji leczniczej bądź zmniejszenia jej wchłaniania z przewodu pokarmowego (sprowokowanie wymiotów, płukanie żołądka – u pacjentów z zachowaną przytomnością). Należy również podać leki zobojętniające sok żołądkowy lub sole wapnia i magnezu. W razie konieczności należy wdrożyć leczenie objawowe i monitorować podstawowe czynności życiowe (tętno, oddech). Hemodializa nie jest skuteczna w usuwaniu leku z organizmu.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego,  
tetracykliny

**Kod ATC:** J 01 AA 02

Doksycyklina jest antybiotykiem należącym do grupy tetracyklin. Wykazuje szerokie spektrum działania w stosunku do bakterii Gram-ujemnych, Gram-dodatnich oraz pierwotniaków.

Bakteriostatyczny mechanizm działania leku polega na zahamowaniu syntezy białka na poziomie rybosomu.

### **Aktywność przeciwbakteryjna**

Zakres działania przeciwbakteryjnego doksycykliny *in vitro* obejmuje:

- **bakterie Gram-ujemne**

*Neisseria gonorrhoeae*, *Campylobacter granulomatis*, *Haemophilus ducreyi*,  
*Haemophilus influenzae*, *Pasteurella pestis*, *Pasteurella tularensis*, *Vibrio cholerae*,  
*Bartonella bacilliformis*, *Yersinia pestis*, *Brucella spp.*; zmienną wrażliwość wykazują:  
*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Shigella spp.*, *Mima spp.*,  
*Herellea spp.*, *Bacteroides spp.*

- **bakterie Gram-dodatnie**

*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*,  
*Streptococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*,  $\alpha$ -hemolizujące paciorkowce z grupy  
viridans.

- **inne drobnoustroje**

*Rickettsia*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*,  
*Ureaplasma urealyticum*, *Borrelia recurrentis*, *Treponema pallidum*, *Treponema*  
*pertenue*, *Clostridium spp.*, *Fusobacterium fusiforme*, *Actinomyces spp.*, *Bacillus*  
*anthracis*, *Propionibacterium acnes*, *Entamoeba spp.*, *Balantidium coli*, *Plasmodium*  
*falciparum*.

Oporność na doksycyklinę obserwuje się wśród wielu różnych szczepów, a zwłaszcza wśród bakterii Gram-dodatnich. Zjawisko to jest niejednorodne i często spotyka się duże różnice w oporności bakterii występujących w różnych regionach świata. Mechanizm oporności doksycykliny związany jest z obniżeniem zdolności przenikania leku do wnętrza komórki bakteryjnej. Oporność ta związana jest z występowaniem w komórce przekazywalnych plazmidów R.

Szczepy *Streptococcus pneumoniae* odporne na doksycyklinę wykazują również oporność na inne tetracykliny oraz często na penicyliny i makrolidy (oporność krzyżowa).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Doksycyklina szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, proporcjonalnie do zastosowanej dawki. Proces ten może być hamowany przez treści pokarmowe, zwłaszcza

produkty mleczne i leki zawierające jony metali. Po doustnym podaniu 200 mg doksycykliny maksymalne stężenie w osoczu występuje po 2 godzinach i wynosi około 2,6 µg/ml.

Doksycyklina wiąże się z białkami krwi w około 80-90%.

Okres półtrwania doksycykliny wynosi od 18 do 22 godzin i wydłuża się do około 25 godzin u pacjentów z niewydolnością nerek. Dzięki długiemu okresowi półtrwania lek może być podawany raz na dobę.

Doksycyklina dobrze rozpuszcza się w tłuszczach. Łatwo przenika do tkanek i płynów ustrojowych, osiągając wysokie stężenia w gruczole krokowym, jajnikach, macicy, pęcherzu moczowym, żółci, wątrobie, mięśniach, zawiązkach zębów i kości, oskrzelach, płucach, węzłach chłonnych, zatokach i migdałkach podniebiennych. Przenika przez barierę łożyska i do mleka matki.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek około 40% leku wydalane jest z moczem, w postaci niezmienionej, pozostała część leku wydalana jest z organizmu z kałem, głównie w postaci metabolitów.

Doksycyklina nie kumuluje się w organizmie, dlatego u pacjentów z niewydolnością nerek nie ma konieczności zmiany dawkowania. Okres półtrwania i wartość AUC doksycykliny nie ulegają zmianie.

U pacjentów z niewydolnością nerek zwiększa się stężenie doksycykliny w żółci, a tym samym zostaje zwiększone wydalanie antybiotyku z kałem.

Hemodializa nie zmienia okresu półtrwania leku w surowicy.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Długoterminowe badania na zwierzętach dotyczące karcinogennego działania doksycykliny nie zostały przeprowadzone. Jednak działanie onkogenne stwierdzono w badaniach wykonanych na szczurach z innymi antybiotykami z grupy tetracyklin – oksytetracykliną (powodowała nowotwory nadnerczy i przysadki mózgowej) i minocykliną (powodowała nowotwory tarczycy). Uzyskano również pozytywne wyniki testów na mutagenność wykonanych na komórkach zwierzęcych w warunkach *in vitro* z innymi antybiotykami z grupy tetracyklin (tertacyklina, oksytetracyklina). Działanie mutagenne doksycykliny nie było badane.

Doksycyklina podawana doustnie szczurom w dawce 250 mg/kg mc. na dobę nie miała widocznego wpływu na płodność u samic. Wpływ doksycykliny na płodność u samców szczurów nie był badany.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas alginowy, magnezu stearynian, sodu laurylosiarczan, skrobia kukurydziana, laktoza (100 mg).

*Skład kapsułki:* barwnik indygo, tytanu dwutlenek, tlenek żelaza żółty, żelatyna.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Preparat należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w szczelnie zamkniętym opakowaniu. Chronić od światła.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry typu PVC/AL zawierające po 5 kapsułek twardych. Dwa blistry (10 kapsułek) wraz z ulotką pakowane są w tekturowe pudełko.

### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Brak specjalnych zaleceń oprócz podanych w punkcie 4.2.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm” Spółka Akcyjna  
ul. A. Fleminga 2  
03-176 Warszawa

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

1489

R/0723

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO  
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

03.11.1986 / 29.03.1999 / 29.04.2004 / 29.04.2005

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

7000  
2008-12-11

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15



2008-07-17

SPRAWDZONO  
POD WZGLĘDEM  
MERYTORYCZNYM

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

DOXYCYCLINUM TZF 20 mg/ml roztwór do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ml roztworu zawiera 20 mg doksycykliny hyklanu (*Doxycyclini hyclas*)

5 ml roztworu (jedna fiolka lub ampulka) zawiera 100 mg doksycykliny hyklanu.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie gardła, zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc) wywoływane przez *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.
- Zakażenia dróg moczowych - zapalenie pęcherza moczowego.
- Choroby przenoszone drogą płciową - niepowikłane zapalenie cewki moczowej, stany zapalne w obrębie miednicy małej wywołane przez *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*.
- Zakażenia żołądkowo-jelitowe wywoływane przez szczepy *Salmonella spp.*, enteropatogenne szczepy *Escherichia coli* (biegunka podróżnych), *Entamoeba histolytica*, *Shigella spp.*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium spp.*
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich, w tym ciężkie postaci trądziku pospolitego, wywoływane przez wrażliwe na lek drobnoustroje (np. *Clostridium spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*), jeżeli istnieje konieczność zastosowania antybiotyku.

**Uwaga!** Przed rozpoczęciem leczenia doksycykliną należy przeprowadzić badanie

lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Samodzielny Instytut Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana leku. Podejmując decyzję o leczeniu preparatem Doxycyclinum TZF należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Preparat Doxycyclinum TZF podaje się tylko w postaci wlewu dożylnego.

##### **Dorośli**

W pierwszym dniu leczenia podaje się 200 mg doksycykliny (2 fiołki lub 2 ampułki) w dawce pojedynczej lub w 2 dawkach podzielonych - 100 mg co 12 godzin, a następnie stosuje się dawkę podtrzymującą - 100 mg na dobę.

W ciężkich zakażeniach podaje się przez cały okres leczenia 200 mg na dobę.

##### **Dzieci w wieku powyżej 12 lat**

Dzieciom o masie ciała do 50 kg w pierwszym dniu leczenia podaje się 4 mg/kg mc. w dwóch dawkach podzielonych, a następnie 2 mg/kg mc. na dobę w dawce pojedynczej lub dwóch dawkach podzielonych.

Dzieciom o masie ciała powyżej 50 kg doksycyklinę dawkuje się tak jak dorosłym.

##### **Czas leczenia**

Doksycyklinę należy podawać dożylnie tylko wtedy, gdy doustna terapia jest nieskuteczna. Po uzyskaniu poprawy stanu zdrowia pacjenta zaleca się kontynuację leczenia postacią doustną.

Doksycyklinę należy podawać jeszcze przez 24 do 48 godzin po ustąpieniu objawów.

W zakażeniach wywołanych przez paciorkowce  $\beta$ -hemolizujące lek należy podawać przez co najmniej 10 dni.

##### **Sposób podawania**

Doksycyklinę podaje się powoli, wyłącznie w postaci wlewu dożylnego. Wlew powinien trwać od 1 do 4 godzin (nie krócej niż 1 godzinę i nie dłużej niż 12 godzin).

Roztwory doksycykliny należy chronić przed światłem.

Rozcieńczonych roztworów doksycykliny nie należy przechowywać.

Sposób przygotowania roztworu do wlewu, patrz punkt 6.6.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na doksycyklinę lub inne tetracykliny, lub jakikolwiek składnik preparatu.

Dzieci w wieku do 12 lat.

Nie należy podawać kobietom w ciąży, zwłaszcza w drugiej połowie.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Doksycyklina w mniejszym stopniu niż inne tetracykliny tworzy stałe związki kompleksowe z wapniem we wszystkich tkankach kościotwórczych. Jednak stosowanie jej w okresie rozwoju zębów (ostatni trymestr ciąży, okres okołoporodowy, wczesne dzieciństwo) może spowodować przebarwienie i uszkodzenie zębów.
- Ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością wątroby lub otrzymujących inne leki hepatotoksyczne. U tych pacjentów podczas leczenia zaleca się regularne badanie czynności wątroby oraz oznaczanie składników morfotycznych krwi. W uzasadnionych przypadkach należy oznaczać stężenie doksycykliny we krwi.
- Podczas kuracji należy unikać nasłoneczniania lub sztucznego promieniowania UV (np. solarium) ze względu na możliwość wystąpienia fotodermatoz.
- Podczas stosowania doksycykliny może nastąpić nadmierny rozwój niewrażliwych drobnoustrojów, np. *Candida*. Jeśli wystąpi zakażenie niewrażliwymi drobnoustrojami, doksycyklinę należy odstawić i rozpocząć właściwe leczenie.
- Antybiotyki o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego (np. cefalosporyny, penicyliny półsyntetyczne, tetracykliny, makrolidy) mogą niekiedy wywoływać rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Zaburzenia prawidłowej flory bakteryjnej w jelitach umożliwia namnożenie pałeczki *Clostridium difficile*, której toksyny wywołują objawy kliniczne rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Dlatego pacjenci, u których biegunka wystąpiła podczas stosowania antybiotyku lub wkrótce po jego odstawieniu, nie powinni sami jej leczyć, lecz zwrócić się do lekarza. W przypadku stwierdzenia rzekomobłoniastego zapalenia jelit konieczne jest niezwłoczne przerwanie podawania antybiotyku i zastosowanie odpowiedniego leczenia. W lżejszych przypadkach wystarcza zwykle odstawienie leku, w cięższych podaje się doustnie metronidazol lub wankomycynę. Przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit lub innych działających zapierająco.
- W chorobach, w których podejrzewa się równoczesne zakażenie kiłą, przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać odpowiednie badania diagnostyczne (w tym badanie

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Młodszy 15

mikroskopowe w ciemnym polu widzenia), a badania serologiczne krwi (WR) należy powtarzać co miesiąc przez co najmniej 4 miesiące.

- U pacjentów chorych na postępujący zanik mięśni (*Myastenia gravis*) doksycyklinę należy stosować ostrożnie; może u nich wystąpić nasilone uczucie osłabienia mięśni.
- Donoszono o przypadkach wypukłego ciemniaczka u niemowląt oraz łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego u dzieci i dorosłych po przyjęciu dawek terapeutycznych, ustępujące po zaprzestaniu leczenia.

#### 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Nasila działanie leków przeciwzkrzepowych pochodnych kumaryny oraz sulfonilomocznika; podczas stosowania doksycykliny może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków.
- Zwiększa nefrotoksyczność metoksyfluranu i innych potencjalnie nefrotoksycznych leków.
- Nasila toksyczność metotreksatu i cyklosporyny A.
- Zmniejsza przeciwbakteryjne działanie penicylin i innych antybiotyków o działaniu bakteriobójczym.
- Zmniejsza skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Podczas leczenia doksycykliną zaleca się stosowanie dodatkowych skutecznych metod antykoncepcji.
- Leki indukujące enzymy mikrosomalne jak barbiturany, karbamazepina, difenylhydantoina, a także alkohol przyspieszają metabolizm doksycykliny, w wyniku czego może skrócić się jej biologiczny okres półtrwania i zmniejszyć działanie terapeutyczne. U pacjentów przyjmujących powyższe leki należy rozważyć ewentualne zwiększenie dobowej dawki doksycykliny.
- Podczas jednoczesnego podawania doksycykliny i teofiliny częściej występują działania niepożądane ze strony układu pokarmowego.

#### 4.6 Ciąża lub laktacja

Doksycykliny nie należy stosować w czasie ciąży. Badania na zwierzętach dowodzą, iż tetracykliny przenikają przez barierę łożyska i odkładają się w tkankach płodu.

Stwierdzono również, że doksycyklina, w porównaniu z innymi tetracyklinami, wykazuje mniejsze powinowactwo do tkanek młodych, szybko rosnących, ale nie wyklucza się jej toksycznego wpływu na rozwijający się płód. Ponadto doksycyklina przyjmowana w okresie ciąży może spowodować przebarwienie zębów i niedorozwój szkliwa u dziecka.

Doksycyklina przenika do mleka matki. Podczas leczenia doksycykliną należy przerwać karmienie piersią ze względu na możliwość wywoływania u niemowląt trwałych reakcji nadwrażliwości na światło lub zakażeń drożdżakami oraz działań niepożądanych związanych z rozwojem kości i zębów.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

W pojedynczych przypadkach obserwowano przemijające zaburzenia widzenia, mogące wpływać na bezpieczeństwo podczas prowadzenia pojazdów.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane u pacjentów otrzymujących tetracykliny, w tym doksycyklinę.

- **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** niedokrwistość spowodowana rozpadem krwinek, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby niektórych krwinek białych we krwi, zwiększenie liczby niektórych granulocytów we krwi, porfiria, pojawiają się rzadko.
- **Zaburzenia układu nerwowego:** ból głowy, zawroty głowy, nagłe czerwienienie twarzy, bardzo rzadko obserwowano uwypuklenie ciemiaczka u niemowląt oraz łagodne nadciśnienie śródczaszkowe u dzieci i dorosłych po przyjęciu dawek terapeutycznych. Objawami nadciśnienia są między innymi zaburzeniami widzenia (mroczki, podwójne widzenie).
- **Zaburzenia ucha i błędnika:** szumy uszne.
- **Zaburzenia żołądka i jelit:** brak łaknienia, nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zapalenie języka, trudności w przełykaniu, owrzodzenie przełyku (występuje częściej u pacjentów stosujących doksycyklinę doustnie w postaci kapsułek), zapalenie jelita, zmiany zapalne okolic odbytu. Działania te najczęściej są lekkie i ustępują po odstawieniu leku.
- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** zwiększenie stężenia mocznika we krwi.
- **Reakcje uczuleniowe**  
**Zaburzenia układu immunologicznego:** objawy choroby posurowiczej, obrzęk naczynioruchowy, plamica anafilaktyczna, niedociśnienie, duszność, tachykardia, zapalenie osierdzia, wstrząs anafilaktyczny.

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** wysypki, świąd, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

W przypadku wystąpienia którejś z powyżej przedstawionych reakcji uczuleniowych należy natychmiast odstawić lek.

- **Zaburzenia endokrynologiczne:** w przypadku długotrwałego podawania tetracykliny obserwowano brązowo-czarne przebarwienia tarczycy, bez wpływu na jej działanie.
- **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe:** bóle stawów, bóle mięśni. Zaburzenia rozwoju zębów, przebarwienia szkliwa.
- **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** podczas przedłużonego lub powtórnego leczenia antybiotykiem może dojść do miejscowych zakażeń skóry lub nabłonka niewrażliwymi na lek bakteriami lub grzybami, objawiających się: swędzeniem odbytu, zapaleniem nabłonka jamy ustnej i języka, zewnętrznych narządów płciowych oraz pochwy. Obserwowano również rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego oraz gronkowcowe zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy.
- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** złe samopoczucie, ból, podrażnienie, pieczenie w miejscu podania, rzadko – zakrzepowe zapalenie żyły.
- **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** przemijające, niewielkie podwyższenie aktywności aminotransferaz wątrobowych; zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczkę, zapalenie trzustki obserwowano bardzo rzadko.

#### 4.9 Przedawkowanie

Objawami przedawkowania doksycykliny są: gorączka, zaczerwienie twarzy, zawroty głowy, niekiedy może dojść do zapaści. W przypadku pojawienia się powyższych objawów lek należy natychmiast odstawić. Należy monitorować podstawowe czynności życiowe (tętno, oddech), w razie konieczności zastosować leczenie objawowe.

Hemodializa nie jest skuteczna w usuwaniu leku z organizmu.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwważne do stosowania ogólnego, tetracykliny.

**Kod ATC:** J 01 AA 02

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-962 Warszawa  
pl. Miodowa 16

Doksycyklina jest antybiotykiem należącym do grupy tetracyklin. Wykazuje szerokie spektrum działania w stosunku do bakterii Gram-ujemnych, Gram-dodatnich oraz pierwotniaków.

Bakteriostatyczny mechanizm działania leku polega na zahamowaniu syntezy białka na poziomie rybosomu.

### **Działanie przeciwbakteryjne**

Zakres działania przeciwbakteryjnego doksycykliny *in vitro* obejmuje:

- **bakterie Gram-ujemne**

*Neisseria gonorrhoeae*, *Campylobacter granulomatis*, *Haemophilus ducreyi*,  
*Haemophilus influenzae*, *Pasteurella pestis*, *Pasteurella tularensis*, *Vibrio cholerae*,  
*Bartonella bacilliformis*, *Brucella spp.*; zmienną wrażliwość wykazują: *Escherichia coli*,  
*Klebsiella spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Shigella spp.*, *Mima spp.*, *Herellea spp.*,  
*Bacteroides spp.*

- **bakterie Gram-dodatnie**

*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*,  
*Streptococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*,  $\alpha$ -hemolizujące paciorkowce z grupy  
viridans

- **inne drobnoustroje**

*Rickettsia*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*,  
*Ureaplasma urealyticum*, *Borrelia recurrentis*, *Treponema pallidum*, *Treponema*  
*pertenue*, *Clostridium spp.*, *Fusobacterium fusiforme*, *Actinomyces spp.*, *Bacillus*  
*anthracis*, *Propionibacterium acnes*, *Entamoeba spp.*, *Balantidium coli*, *Plasmodium*  
*falciparum*.

Oporność na doksycyklinę obserwuje się wśród wielu różnych szczepów, a zwłaszcza wśród bakterii Gram-dodatnich. Zjawisko to jest niejednorodne i często spotyka się duże różnice w oporności bakterii występujących w różnych regionach świata. Mechanizm oporności doksycykliny związany jest ze zmniejszeniem zdolności przenikania leku do wnętrza komórki bakteryjnej. Oporność ta związana jest z występowaniem w komórce przekazywalnych plazmidów R.

Szczepy *Streptococcus pneumoniae* oporne na doksycyklinę wykazują również oporność na inne tetracykliny oraz często na penicyliny i makrolidy (oporność krzyżowa).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doksycykliny w dawce 100 mg lub 200 mg we wlewie dożylnym o stężeniu 0,4 µg/ml trwającym odpowiednio godzinę lub 2 godziny, maksymalne stężenie antybiotyku w surowicy krwi wynosi odpowiednio 2,5 µg/ml lub 3,6 µg/ml.

Doksycyklina jest metabolizowana w wątrobie w około 50%. Z białkami surowicy wiąże się w około 80-90%.

Okres półtrwania leku wynosi od 18 do 22 godzin i wydłuża się do około 25 godzin u pacjentów z niewydolnością nerek. Dzięki długiemu okresowi półtrwania lek może być podawany raz na dobę.

Doksycyklina dobrze rozpuszcza się w tłuszczach. Łatwo przenika do większości płynów ustrojowych i tkanek. Wysokie stężenia leku występują w cieczy wodnistej oka, w gruczole krokowym, jajnikach, macicy, pęcherzu moczowym, żółci, wątrobie, mięśniach, zawiązkach zębów i kości, w wydzielinie drzewa oskrzelowego, płucach, węzłach chłonnych, zatokach, migdałkach podniebiennych. Przenika przez barierę łożyska i do mleka matki.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek około 40% leku wydalone jest z moczem, w postaci niezmienionej, pozostała część leku wydalana jest z kałem, głównie w postaci metabolitów.

Doksycyklina nie kumuluje się w istotnym stopniu u pacjentów z niewydolnością nerek. Okres półtrwania i wartość AUC doksycykliny nie ulegają zmianie. U pacjentów z niewydolnością nerek nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

U pacjentów z niewydolnością nerek następuje zwiększenie stężenia doksycykliny w żółci, a tym samym zostaje zwiększone wydalanie tego antybiotyku z kałem.

Hemodializa nie zmienia okresu półtrwania leku w surowicy.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Długoterminowe badania na zwierzętach dotyczące karcinogennego działania doksycykliny nie zostały przeprowadzone. Jednak działanie onkogenne stwierdzono w badaniach wykonanych na szczurach z innymi antybiotykami z grupy tetracyklin – oksytetracykliną (powodowała nowotwory nadnerczy i przysadki mózgowej) i minocykliną (powodowała nowotwory tarczycy). Uzyskano również pozytywne wyniki testów na mutagenność wykonanych na komórkach zwierzęcych w warunkach *in vitro* z innymi antybiotykami z grupy tetracyklin (tertacyklina, oksytetracyklina). Działanie mutagenne doksycykliny nie było badane.



Doksycyklina podawana doustnie szczurom w dawce 250 mg/kg mc. na dobę nie miała widocznego wpływu na płodność u samic. Wpływ doksycykliny na płodność u samców szczurów nie był badany.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Powidon K17 (Kollidon 17 PF), etanoloamina, magnezu chlorek sześciowodny, sodu pirosiarczyn, woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Roztwór doksycykliny do wlewów dożylnych ma kwaśny odczyn, dlatego też wykazuje niezgodności fizykochemiczne z alkalicznymi preparatami oraz lekami nietrwałymi w niskim pH, np. z roztworami aminofiliny, hydrokortyzonu, erytromycyny, witamin z grupy B, warfaryny, niektórych sulfonamidów.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Preparat należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Chronić od światła.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka lub ampulka zawierająca 100 mg doksycykliny hyklanu w 5 ml roztworu (20 mg/ml).

Pudełko tekturowe zawierające 1 lub 10 fiolek lub 10 ampulek wraz z ulotką.

### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Przygotowanie roztworu do infuzji

Roztwór podstawowy - zawartość fiolek lub ampulek rozcieńczyć wodą do wstrzykiwań do 10 ml.

Roztwór do infuzji - 10 ml roztworu podstawowego rozcieńczyć w 100 do 1000 ml

0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy.

Otrzymany w ten sposób roztwór zawierający od 0,1 mg do 1 mg doksycykliny w 1 ml należy przygotowywać bezpośrednio przed użyciem.

*Roztwór należy chronić przed światłem.*

*Rozcieńczonych roztworów doksycykliny nie należy przechowywać.*

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna  
ul. A.Fleminga 2  
03-176 Warszawa

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

2530  
R/0762

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO  
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

28.09.1990  
29.03.1999 / 29.04.2004 / 29.04.2005

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008-08-08

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
Upewn. 24.06.08/14.07.08 68t. Miodowa 15

## **Nota prawna**

Polfa Tarchomin S.A. dokłada wszelkich starań, aby umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego informacje były ścisłe i poprawne. Pomimo tego Polfa Tarchomin S.A. nie może zagwarantować, że informacje umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego są w każdym momencie kompletne oraz aktualne.

Jakiegokolwiek wykorzystywanie lub stosowanie preparatów, leków i środków Polfy Tarchomin S.A., zwłaszcza wydawanych na receptę, a także wszelkich innych informacji zawartych w tym serwisie, odbywać się może jedynie po wcześniejszej konsultacji z lekarzem i zapoznaniu się z informacją dołączoną do każdego sprzedawanego preparatu lub leku. Polfa Tarchomin S.A. nie ponosi odpowiedzialności za skutki wykorzystania informacji pobranych z niniejszego serwisu.

Środki farmaceutyczne Polfy Tarchomin S.A. są dopuszczone do obrotu w Polsce na podstawie odpowiednich przepisów prawa oraz decyzji organów administracyjnych.

Prawa autorskie do Charakterystyki Produktu Leczniczego przysługują Polfie Tarchomin S.A. Jakiegokolwiek drukowanie, kopiowanie i inne rodzaje wykorzystania mogą odbywać się jedynie i wyłącznie w celach niekomercyjnych, w zakresie użytku własnego. Inne wykorzystania mogą następować wyłącznie za pisemną zgodą Polfy Tarchomin S.A.

Nazwy handlowe umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego stanowią zarejestrowane znaki towarowe i jakiegokolwiek ich wykorzystywanie odbywać się może jedynie za zgodą ich właścicieli.

2008-07-15

SPRAWDZONO  
POD WZGLĘDEM  
MERYTORYCZNYM

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ERYTHROMYCINUM TZF, 200 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 200 mg erytromycyny (*Erythromycinum*) zasada.

Substancje pomocnicze, patrz: punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki barwy białej do kremowej, okrągłe, obustronnie wypukłe.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Erytromycynę w postaci tabletek powlekanych stosuje się w następujących zakażeniach wywołanych wrażliwymi drobnoustrojami.

- Zakażenia górnych dróg oddechowych - zapalenie migdałków, ropień okołomigdałkowy, zapalenie gardła, zapalenie krtani, zapalenie zatok, wtórne zakażenia bakteryjne w przebiegu grypy lub przeziębień.
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych - zapalenie tchawicy, ostre zapalenie oskrzeli lub zaostrenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, zapalenie płuc (płatowe, odoskrzelowe, pierwotne atypowe zapalenie płuc), rozstrzenie oskrzeli, choroba legionistów.
- Zakażenia ucha środkowego i zewnętrznego.
- Zapalenie dziąseł, angina Vincenta.
- Zapalenie powiek.
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich: czyraki, czyraki mnogie, zapalenie tkanki łącznej, róża.
- Zakażenia przewodu pokarmowego - zapalenie pęcherzyka żółciowego, gronkowcowe zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy.
- Zapobieganie zakażeniom okołoperacyjnym, wtórnym zakażeniom w przebiegu oparzeń, zapaleniu wsierdza u osób poddawanych zabiegom stomatologicznym.
- Inne zakażenia: zapalenie szpiku, zapalenie cewki moczowej, rzeżączka, kiła pierwotna, ziarniniak weneryczny pachwin, błonica, płonica.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Młodość 15

**Uwaga!** Przed rozpoczęciem leczenia erytromycyną należy przeprowadzić badanie lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju. Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana leku.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wziąć pod uwagę miejscowe oficjalne wytyczne dotyczące stosowania antybiotyków.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Wielkość dawki zależy od stopnia ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała.

##### **Dorośli i dzieci w wieku powyżej 8 lat**

Zwykle podaje się 1 g do 2 g na dobę, w dawkach podzielonych. W ciężkich zakażeniach dawkę można zwiększyć do 4 g na dobę w dawkach podzielonych.

##### **Dzieci w wieku poniżej 8 lat**

Zwykle podaje się 30 do 50 mg/kg mc. na dobę w dawkach podzielonych co 12 lub 6 godzin. W ciężkich zakażeniach dawkę można dwukrotnie zwiększyć i podawać co 6 godzin.

Preparat Erythromycinum TZF w tabletkach może być podawany dzieciom w każdym wieku, pod warunkiem, że są w stanie połknąć tabletkę.

##### **Pacjenci w podeszłym wieku**

U pacjentów w podeszłym wieku zmiana dawkowania nie jest konieczna. Jednak z uwagi na częste dolegliwości związane z zaburzeniami czynności wątroby lub dróg żółciowych w tej grupie pacjentów zaleca się zachowanie ostrożności.

##### **Czas leczenia**

Czas leczenia zależy od ciężkości i rodzaju zakażenia.

Erytromycynę należy podawać jeszcze przez co najmniej 2 do 3 dni po ustąpieniu objawów. W przypadku zakażeń wywołanych przez paciorkowce grupy A leczenie powinno trwać przynajmniej przez 10 dni.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

### Sposób podawania

Tabletki można przyjmować przed lub razem z posiłkiem, popijając niewielką ilością przegotowanej, ostudzonej wody.

W przypadku, kiedy podawanie erytromycyny w postaci tabletek jest niewygodne lub niemożliwe, zaleca się podawanie erytromycyny w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny, zachowując tę samą zalecaną dawkę. W przypadku ciężkich i zagrażających życiu zakażeń zaleca się podawanie erytromycyny w postaci wlewu dożylnego.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na erytromycynę lub inne antybiotyki makrolidowe lub którykolwiek składnik preparatu.
- Erytromycyny nie należy podawać pacjentom otrzymującym astemizol, terfenadynę, cyzapryd, pimozyd oraz ergotaminę lub dihydroergotaminę.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Przed podaniem pacjentowi erytromycyny należy przeprowadzić dokładny wywiad dotyczący występowania reakcji nadwrażliwości na erytromycynę, inne makrolidy lub inne alergeny. Jeśli w związku z podawaniem erytromycyny wystąpi reakcja nadwrażliwości, preparat należy natychmiast odstawić i zastosować leczenie objawowe.
- Erytromycynę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub otrzymujących jednocześnie leki mogące działać hepatotoksycznie. Podczas długotrwałego leczenia erytromycyną wskazane jest wykonanie testów czynności wątroby.
- Erytromycyna podawana kobietom w ciąży chorym na kiłę, nie przenika do płodu w stężeniach terapeutycznych, dlatego zaleca się, by noworodek matki leczonej erytromycyną podawaną doustnie, otrzymał po urodzeniu penicylinę.
- Erytromycyna podawana pacjentom z *myasthenia gravis* może nasilać objawy choroby.
- Antybiotyki o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego (np. makrolidy, penicyliny półsyntetyczne, cefalosporyny) mogą niekiedy wywoływać rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Zaburzenia składu prawidłowej flory bakteryjnej w jelitach umożliwiają namnożenie pałeczki *Clostridium difficile*, której toksyny wywołują objawy kliniczne rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Dlatego pacjenci, u których biegunka wystąpiła podczas stosowania antybiotyku lub wkrótce po jego odstawieniu, nie powinni sami jej leczyć, lecz zwrócić się do lekarza. W przypadku stwierdzenia rzekomobłoniastego

zapalenia jelit konieczne jest niezwłoczne przerwanie podawania erytromycyny i zastosowanie odpowiedniego leczenia. W lżejszych przypadkach wystarcza zwykle odstawienie leku, w cięższych podaje się doustnie metronidazol lub wankomycynę. Przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit lub innych działających zapierająco.

- Długotrwałe podawanie antybiotyków może być przyczyną nadmiernego rozwoju niewrażliwych bakterii lub grzybów. W przypadku pojawienia się nowych zakażeń grzybiczych lub bakteryjnych podczas leczenia erytromycyną, antybiotyk należy natychmiast odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie.
- U ciężko chorych pacjentów otrzymujących erytromycynę jednocześnie z lowastatyną obserwowano przypadki rabdomiolizy.
- Erytromycyna może zmienić wynik oznaczeń amin katecholowych w moczu wykonywanych metodą fluorometryczną.

#### 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Metabolizm erytromycyny zachodzi głównie w wątrobie z udziałem systemu monooksygenaz zależnych od cytochromu P-450. Erytromycyna (inhibitor enzymatyczny) hamuje aktywność enzymów, co może wpływać na metabolizm zarówno erytromycyny, jak i innych leków stosowanych w tym samym czasie, np. mizolastyny, bromokryptyny, heksobarbitalu, midazolamu, takrolimusu, triazolamu, kwasu walproinowego, ryfabutyny, zopiklonu.

Erytromycyna poprzez wpływ na aktywność cytochromu P-450 wchodzi w interakcje farmakokinetyczne z wymienionymi niżej lekami.

- Z teofiliną, powoduje wzrost jej stężenia w surowicy, co prowadzi do zwiększenia jej toksyczności. W przypadku jednoczesnego podawania obu leków należy odpowiednio zmniejszyć dawkę teofiliny i monitorować jej stężenie w surowicy.
- Z digoksyną, zwiększa jej wchłanianie i stężenie w surowicy.
- Z cyklosporyną, zwiększa jej stężenie i nasila nefrotoksyczność.
- Z karbamazepiną, erytromycyna może hamować metabolizm wątrobowy karbamazepiny. W przypadku jednoczesnego podawania obu leków może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki karbamazepiny nawet do 50%.
- Z fenytoiną, alfentanilem, metyloprednizolem lub benzodiazepinami może wzmacniać ich toksyczność.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

- Z lekami przeciwwarytmicznymi klasy I (dizopiramid, chinidyna, prokainamid), podczas leczenia erytromycyną może wystąpić wydłużenie odstępu QT i niebezpieczeństwo częstoskurczu komorowego.
- Z cyzaprydem, powoduje wzrost stężenia cyzaprydu w surowicy krwi, co może spowodować wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, a w konsekwencji może być przyczyną komorowych zaburzeń rytmu serca.
- Z terfenadyną i astemizolem, podwyższa ich poziom we krwi, co może się wiązać z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca.

Ponadto podawanie erytromycyny z:

- doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, zmniejsza ich skuteczność oraz zwiększa ryzyko hepatotoksyczności;
- z lekami zmniejszającymi krzepliwość krwi (np. warfaryną, acenokumarolem), zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, może znacznie wydłużyć czas protrombinowy i zwiększyć ryzyko wystąpienia krwotoku; podczas jednoczesnego stosowania erytromycyny z lekami zmniejszającymi krzepliwość krwi należy regularnie kontrolować czas protrombinowy;
- z ergotaminą lub dihydroergotaminą, może spowodować ostrą toksyczność objawiającą się skurczem naczyń krwionośnych;
- Erytromycyna podawana jednocześnie z kolchicyną może zwiększać jej toksyczność.

#### 4.6 Ciąża i laktacja

Badania na zwierzętach wykazały, że erytromycyna nie stanowi zagrożenia dla płodu. Nie ma również dowodów by była niebezpieczna dla kobiet w ciąży. W wieloletniej praktyce klinicznej, u kobiet leczonych erytromycyną podczas ciąży, nie stwierdzono żadnych powikłań płodu związanych z przyjmowaniem antybiotyku.

Erytromycyna przenika przez łożysko, ale jej stężenie w surowicy krwi płodu jest niskie. Antybiotyk jest również wydzielany do mleka matki, dlatego kobiety karmiące piersią podczas leczenia erytromycyną muszą zachować ostrożność.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak danych dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.



#### 4.8 Działania niepożądane

- Zaburzenia serca: sporadycznie może wystąpić arytmia (częstoskurcz komorowy, zaburzenia typu *torsade de pointes*), kołatanie serca.
- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: bardzo rzadko może pojawić się agranulocytoza.
- Zaburzenia ucha i błędnika: sporadycznie mogą wystąpić zaburzenia słuchu (szumy uszne, głuchota), zwłaszcza po podaniu dużych dawek leku i (lub) u pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek. Zaburzenia te zwykle mijają po odstawieniu leku.
- Zaburzenia żołądka i jelit: bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka – najczęściej pojawiają się po podaniu dużych dawek leku. Bardzo rzadko obserwowano rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego.
- Zaburzenia nerek i dróg moczowych: bardzo rzadko obserwowano śródmiąższowe zapalenie nerek.
- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: podczas przedłużonego lub powtórnego leczenia erytromycyną może dojść do zakażenia niewrażliwymi na lek bakteriami lub grzybami.
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: bardzo rzadko obserwowano zawroty głowy, stany splątania, omamy, koszmary nocne, zapalenie trzustki.
- Reakcje uczuleniowe: występują rzadko i najczęściej dotyczą pacjentów uczulonych na wiele różnych alergenów, którym podaje się duże dawki leku, zwłaszcza parenteralnie.  
*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*: pokrzywka, wysypki skórne, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozpływna naskórka.  
*Zaburzenia układu immunologicznego*: anafilaksja.

W przypadku wystąpienia którejś z powyżej przedstawionych reakcji uczuleniowych należy natychmiast odstawić lek.

- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w surowicy krwi. Rzadko obserwowano cholestatyczne zapalenie wątroby, niewydolność wątroby.

#### 4.9 Przedawkowanie

Objawami przedawkowania erytromycyny, tak jak i w przypadku innych makrolidów, są zaburzenia słuchu oraz nasilone objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka).

W przypadku przedawkowania należy natychmiast odstawić lek i zastosować leczenie objawowe oraz monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie krwi).

Erytromycyna nie jest usuwana z organizmu w procesie hemodializy lub dializy otrzewnowej.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, antybiotyk makrolidowy

**Kod ATC:** J 01 FA 01

Erytromycyna należy do grupy antybiotyków makrolidowych. Wykazuje działanie bakteriostatyczne, którego mechanizm polega na hamowaniu biosyntezy białek w komórkach bakteryjnych wskutek wiązania się z podjednostką 50S rybosomu.

Erytromycyna *in vitro* działa na:

- **bakterie Gram-dodatnie**

*Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* (w tym *Enterococcus spp.*),

- **bakterie Gram-ujemne**

*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia spp.*, *Clostridium spp.*

Eradykacja większości szczepów *Haemophilus influenzae* obserwowana jest tylko przy wysokich stężeniach erytromycyny.

Erytromycyna jest nieskuteczna w zwalczaniu zakażeń wywołanych przez grzyby, wirusy, drożdżaki.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Erytromycyna jest nietrwała w środowisku kwaśnym, dlatego też podawana jest w postaci tabletek powlekanych. Postać ta chroniąc lek przed dezaktywacją przez sok żołądkowy, powoduje jednak osłabione i niepełne wchłanianie w przewodzie pokarmowym, zmienne osobniczo. Pokarm w żołądku zmniejsza wchłanianie leku.

Erytromycyna po doustnym podaniu, w dawce 250 mg lub 500 mg, osiąga maksymalne stężenie w surowicy krwi wynoszące odpowiednio 0,3-0,4 mg/l i 0,3-1,9 mg/l po upływie 2 do 4 godzin. Stężenia leku osiągane w surowicy krwi u kobiet są zwykle większe niż u mężczyzn.

Okres półtrwania wynosi od 1 do 2 godzin, a stężenie terapeutyczne utrzymuje się przez około 6 godzin. U osób z niewydolnością nerek okres półtrwania wydłuża się do 6 - 8 godzin.

Z białkami krwi erytromycyna wiąże się w około 70%.

Erytromycyna dobrze przenika do większości tkanek i narządów. W uchu środkowym i migdałkach podniebiennych osiąga stężenie zbliżone do stężeń występujących w surowicy krwi. Wysokie stężenia terapeutyczne leku obserwuje się również w płynach opłucnowym i otrzewnowym. Erytromycyna przenika przez łożysko i do mleka matki. Wykazuje również zdolność przenikania do wnętrza komórek.

Nie przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego i płynu stawowego.

Erytromycyna indukuje aktywność enzymów mikrosomalnych, wpływających między innymi na jej własny metabolizm. W wątrobie lek jest częściowo inaktywowany w wyniku demetylacji.

Erytromycyna wydalana jest w postaci nie zmienionej głównie z żółcią i kałem i tylko w około 2,5% z moczem.

Lek nie jest usuwany z organizmu podczas dializy otrzewnowej i hemodializy.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dwuletnie badania na szczurach, którym podawano doustnie lek, nie wykazały działania rakotwórczego erytromycyny.

Badania dotyczące mutagennego działania erytromycyny nie zostały przeprowadzone.

Nie wykazano wpływu erytromycyny na czynności rozrodcze szczurów, u których zastosowano specjalną dietę z 0,25% zawartością erytromycyny.

## **6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Skład i wykaz substancji pomocniczych**

*rdzeń tabletki:* skrobia ryżowa, karbosymetyloskrobia sodowa, żelatyna, polisorbat 80,

talk, magnezu stearynian, skrobia ziemniaczana

*otoczka:* żywica poliakrylowa (eudragit L30-D55), cytrynian trietylu, talk.

### **6.2 Niezgodności**

Nie ma.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła i wilgoci.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii Al/PVC.

Blister zawierający 16 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

### **6.6 Instrukcja dotycząca użytkowania leku**

Brak specjalnych zaleceń oprócz opisanych w punkcie 4.2. Dawkowanie i sposób podawania.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna  
ul. A. Fleminga 2  
03-176 Warszawa

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

534/S  
2831  
R/2956

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

05.02.1980  
28.08.1990  
29.03.1999 / 29.04.2004

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008-10-29

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Młodowa 15

## **Nota prawna**

Polfa Tarchomin S.A. dokłada wszelkich starań, aby umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego informacje były ścisłe i poprawne. Pomimo tego Polfa Tarchomin S.A. nie może zagwarantować, że informacje umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego są w każdym momencie kompletne oraz aktualne.

Jakiegokolwiek wykorzystywanie lub stosowanie preparatów, leków i środków Polfy Tarchomin S.A., zwłaszcza wydawanych na receptę, a także wszelkich innych informacji zawartych w tym serwisie, odbywać się może jedynie po wcześniejszej konsultacji z lekarzem i zapoznaniu się z informacją dołączoną do każdego sprzedawanego preparatu lub leku. Polfa Tarchomin S.A. nie ponosi odpowiedzialności za skutki wykorzystania informacji pobranych z niniejszego serwisu.

Środki farmaceutyczne Polfy Tarchomin S.A. są dopuszczone do obrotu w Polsce na podstawie odpowiednich przepisów prawa oraz decyzji organów administracyjnych.

Prawa autorskie do Charakterystyki Produktu Leczniczego przysługują Polfie Tarchomin S.A. Jakiegokolwiek drukowanie, kopiowanie i inne rodzaje wykorzystania mogą odbywać się jedynie i wyłącznie w celach niekomercyjnych, w zakresie użytku własnego. Inne wykorzystania mogą następować wyłącznie za pisemną zgodą Polfy Tarchomin S.A.

Nazwy handlowe umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego stanowią zarejestrowane znaki towarowe i jakiegokolwiek ich wykorzystywanie odbywać się może jedynie za zgodą ich właścicieli.

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -10- 16

### 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

NEOMYCINUM TZF 250 mg tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera 250 mg neomycyny (*Neomycinum*) w postaci siarczanu (*Neomycini sulfas*).

Substancja pomocnicza: sacharoza około 260 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Barwy białej do kremowej, okrągłe, obustronnie wypukłe z wygrawerowanym jednostronnie napisem "NEOMYCINUM"

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Preparat Neomycinum TZF jest wskazany:

- w celu wyjałowienia przewodu pokarmowego przed zabiegami chirurgicznymi w obrębie jelit
- w encefalopatii wątrobowej.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dorośli

- *Przed zabiegiem chirurgicznym:*

Zwykle 1 g co godzinę przez 4 godziny, następnie 1 g co 4 godziny przez następne 24 godziny; lub 1 g 19 godzin, 18 godzin i 9 godzin przed operacją.

- *W encefalopatii wątrobowej:*

4 do 12 g na dobę w dawkach podzielonych (1 g do 3 g co 6 godzin), przez 5 do 7 dni.

##### Dzieci

- *Przed zabiegiem chirurgicznym:*

**Dzieci powyżej 12 lat:** zwykle 1 g co 4 godziny przez 2 lub 3 dni przed operacją.

**Dzieci od 6 do 12 lat:** zwykle 250 mg do 500 mg co 4 godziny przez 2 lub 3 dni przed operacją.

U dzieci poniżej 6 lat nie zaleca się stosowania preparatu.

- *W encefalopatii wątrobowej:*

50-100 mg/kg mc. na dobę w dawkach podzielonych do uzyskania poprawy.

**Pacjenci z niewydolnością nerek**

U pacjentów z niewydolnością nerek stosowanie neomycyny zwiększa ryzyko wystąpienia ototoksyczności i nefrotoksyczności. U pacjentów tych dawkowanie neomycyny należy ustalić indywidualnie na podstawie stężenia antybiotyku we krwi.

Konieczne są również okresowe kontrolne badania audiometryczne oraz badanie moczu i krwi z oznaczeniem stężenia leku. Duże stężenie neomycyny we krwi może być przyczyną uszkodzenia nerek oraz nerwu przedsionkowo-słuchowego.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na neomycynę lub inne antybiotyki aminoglikozydowe lub którykolwiek składnik leku.

Stany zapalne, owrzodzenia lub niedrożność jelit.

Uszkodzenie słuchu.

Miastenia.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

- W przypadku leczenia neomycyną należy zwrócić szczególną uwagę by nie przekraczać koniecznego czasu leczenia.
- Długotrwałe stosowanie neomycyny lub stosowanie doustnie w dawce powyżej 12 g na dobę, powoduje zespół złego wchłaniania składników pokarmowych, takich jak tłuszcze, azot, cholesterol, karoten, glukoza, laktoza i jony metali.
- Neomycyna stosowana doustnie zwiększa wydzielanie z kałem kwasów żółciowych i zmniejsza aktywność jelitowej laktazy.
- Pacjenci stosujący neomycynę doustnie wymagają ścisłej obserwacji w związku z ototoksycznym i nefrotoksycznym działaniem leku. Na toksyczne działanie neomycyny najbardziej wrażliwe są wcześniaki, noworodki, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek oraz pacjenci w podeszłym wieku. U pacjentów tych zaleca się ustalenie dawki

neomycyny indywidualnie na podstawie oznaczeń jej stężenia we krwi. Zalecenie to powinno być również przestrzegane u pacjentów z nadwagą lub mukowiscydozą.

- U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczne jest zmniejszenie dawki antybiotyku (patrz punkt 4.2).
- Aminoglikozydy, bez względu na drogę podania, mogą spowodować blokadę nerwowo-mięśniową. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów ze schorzeniami nerwowo-mięśniowymi i parkinsonizmem.
- U pacjentów z owrzodzoną lub podrażnioną błoną śluzową lub w stanach zapalnych jelita wchłanianie leku może być znacznie większe i wywołać ogólnoustrojowe działania niepożądane, w tym również głuchotę.
- Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, długotrwałe stosowanie neomycyny doustnie może powodować nadkażenia niewrażliwymi drobnoustrojami, szczególnie grzybami. W takim przypadku konieczne jest zastosowanie odpowiedniego leczenia.
- Konieczne są również okresowe kontrolne badania audiometryczne oraz badania moczy i krwi z oznaczeniem stężenia leku. Duże stężenie neomycyny może być przyczyną uszkodzenia nerek oraz nerwu przedsionkowo-słuchowego.
- Preparat zawiera sacharozę, dlatego pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni go przyjmować.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

- Pacjenci uczuleni na jakikolwiek antybiotyk aminoglikozydowy mogą również wykazywać nadwrażliwość na inny antybiotyk z tej grupy (nadwrażliwość krzyżowa).
- Neomycyna podana doustnie zmniejsza wchłanianie fenoksymetylopenicyliny, metotreksatu, digoksyny, witaminy A i witaminy B<sub>12</sub>. Aminoglikozydy działają synergistycznie z większością antybiotyków β-laktamowych, jakkolwiek w kilku przypadkach u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek obserwowano zmniejszone działanie aminoglikozydów.
- Jednoczesne podawanie z neomycyną kwasu etakrynowego, furosemidu oraz innych leków mających właściwości nefrotoksyczne (np. inne aminoglikozydy, niektóre cefalosporyny, amfoterycyna, cyklosporyna, kapreomycyna, polimyksyny, leki zawierające platynę, teikoplanina, wankomycyna) lub ototoksyczne (np. diuretyki pętlowe, kapreomycyna, teikoplanina, wankomycyna, leki zawierające platynę) nasila oto-



i nefrotoksyczne działanie leku. U pacjentów przyjmujących neomycynę jednocześnie z lekiem bądź lekami wymienionymi powyżej należy zachować szczególną ostrożność.

- Jednoczesne podawanie neomycyny z lekami zwiótczającymi mięśnie (np. toksyna botulinowa) lub z lekami hamującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (np. halogenowanymi węglowodorami wżewnymi stosowanymi do znieczulania, opioidowymi lekami przeciwbólowymi) powoduje zwiększenie blokady nerwowo-mięśniowej, co prowadzi do obniżenia sprawności układu mięśniowo-szkieletowego, zaburzeń oddychania, a nawet bezdechu.
- Aminoglikozydy mogą zmniejszać działanie leków parasympatykomimetycznych (np. neostygmina, pirydostygmina).
- Neomycyna może nasilać hipoglikemizujące działanie akarbozy, co w konsekwencji prowadzi do nasilenia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego.
- Aminoglikozydy stosowane jednocześnie z bisfosfonianami mogą zwiększać ryzyko hipokalcemii.
- Neomycyna zmniejsza skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych.
- Doustne szczepionki przeciw durowi brzuszному są inaktywowane przez antybiotyki.

#### 4.6 Cięża lub laktacja

Neomycyna przenika przez barierę łożyskową i może powodować uszkodzenie nerek płodu. Ponadto niektóre aminoglikozydy (np. streptomycyna, tobramycyna) powodowały nieodwracalną obustronną wrodzoną głuchotę.

Ponieważ u kobiet w ciąży nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań klinicznych oraz ze względu na fakt, że inne aminoglikozydy powodują uszkodzeniu słuchu u płodu, neomycyna może być stosowana u kobiet w ciąży, gdy jej zastosowanie jest bezwzględnie konieczne, a stosowanie bezpieczniejszego leku alternatywnego jest niemożliwe lub przeciwwskazane.

Antybiotyki aminoglikozydowe wydzielają się z mlekiem w małych, ale oznaczalnych ilościach; ich wchłanianie z przewodu pokarmowego jest niewielkie.

U niemowląt karmionych piersią przez matki leczone aminoglikozydami mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane, dlatego podczas stosowania neomycyny należy przerwać karmienie piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak danych o niekorzystnym wpływie leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

#### 4.8 Działania niepożądane

- **Badania diagnostyczne:** zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi, zaburzenia elektrolitowe (hipomagnezemia, hipokalcemia, hipokaliemia).
- **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** nieprawidłowy skład krwi, niedokrwistość hemolityczna.
- **Zaburzenia układu nerwowego:** blokada nerwowo-mięśniowa, stan splątania, dezorientacja, parestezja, oczopląs.
- **Zaburzenia ucha i błędnika:** ototoksyczność słuchowa (utrata słuchu, brzęczenie, szum lub uczucie zatkanych uszu) i przedsionkowa (niezdarność w poruszaniu, zawroty głowy, nudności, wymioty, zaburzenia równowagi).
- **Zaburzenia żołądka i jelit:** nudności, wymioty, biegunka, zwiększone wydzielanie śliny, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zespół złego wchłaniania charakteryzujący się tłuszczowymi stolcami, zmniejszeniem wchłaniania ksylozy, zmniejszeniem masy ciała, zmniejszeniem stężenia karotenu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów leczonych długotrwale lub dużymi dawkami neomycyny.
- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** nefrotoksyczność (znacznie zmniejszona częstotliwość oddawania moczu lub ilość oddawanego moczu, wzmożone pragnienie) może wystąpić podczas stosowania dużych dawek leku i w konsekwencji doprowadzić do martwicy kanalików nerkowych.
- **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** zakażenia grzybicze skóry i błon śluzowych, nadkażenia opornymi bakteriami (*Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*).
- **Zaburzenia układu immunologicznego:** gorączka polekowa, wstrząs anafilaktyczny.
- **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** zmiany skórne w postaci wysypki, świąd, podrażnienie lub bolesność w okolicy twarzy.

#### 4.9 Przedawkowanie

Objawami przedawkowania neomycyny są nasilone działania niepożądane, jak np. nudności, biegunka, nefrotoksyczność, ototoksyczność.

Postępowanie po przedawkowaniu neomycyny jest przede wszystkim objawowe i polega na monitorowaniu czynności nerek oraz słuchu, monitorowaniu i podtrzymywaniu podstawowych czynności życiowych. Należy dążyć do jak najszybszego usunięcia leku z organizmu. W celu zmniejszenia wchłaniania neomycyny należy podać węgiel aktywowany, a w cięższych przypadkach w celu usunięcia wchłoniętego leku z krwi należy zastosować hemodializę.

Leczenie objawów zahamowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, charakteryzującego się osłabieniem układu mięśniowo-szkieletowego oraz zaburzeniami oddychania lub bezdechem, polega na podawaniu leków hamujących aktywność cholinoesterazy, soli wapnia lub mechanicznym wspomaganiu oddychania.

Pacjentów, u których przedawkowano neomycynę lub podejrzewa się jej przedawkowanie należy skierować na konsultację psychiatryczną.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** antybiotyk aminoglikozydowy

**Kod ATC:** A01AB08

Neomycyna jest antybiotykiem aminoglikozydowym wytwarzanym przez *Streptomyces fradiae*. Bakteriobójczy mechanizm działania antybiotyku polega na wiązaniu z podjednostką 30S rybosomu, co prowadzi do błędnego odczytu mRNA w procesie translacji, a w konsekwencji do syntezy nieprawidłowych białek i śmierci komórki bakteryjnej.

Neomycyna jest antybiotykiem o szerokim spektrum działania. Działa na bakterie Gram-ujemne – *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pasteurella spp.*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Vibrio cholerae*, *Bordetella pertussis*, Gram-dodatnie – *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*. Nie działa na *Pseudomonas aeruginosa*.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Neomycyna podana doustnie wchłania się z przewodu pokarmowego w około 3%. Duże stężenia osiąga w jelitach. Stężenie neomycyny w surowicy krwi po jednorazowym doustnym podaniu 3 g wynosi 1 do 4 µg/ml. Okres półtrwania neomycyny w osoczu

wynosi 2 do 3 godzin. Rozwój większości bakterii jelitowych jest hamowany przez neomycynę w ciągu 48-72 godzin.

Wchłonięta część leku (około 3%) wydalana jest z moczem, a pozostała, niewchłonięta część antybiotyku (około 97%) wydalana jest z kałem w postaci niezmienionej.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach, dotyczących kancerogennego i mutagennego działania neomycyny.

## **6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Makrogol 4000

Karboksymetyloskrobia sodowa typ A

Talk

Magnezu stearynian

Sacharoza około 260 mg

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie występują.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła i wilgoci.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pojemnik polietylenowy z zamknięciem gwarancyjnym wyposażony w środek osuszający i amortyzator, zawierający 16 tabletek, pakowany jest wraz z ulotką w kartonowe pudełko.

**6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Brak specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” S.A.  
ul. A. Fleminga 2  
03-176 Warszawa

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

420/S  
R/0851

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

13.10.1962  
29.03.1999 / 29.04.2004 / 28.04.2005

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008 -12- 11

## **Nota prawna**

Polfa Tarchomin S.A. dokłada wszelkich starań, aby umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego informacje były ścisłe i poprawne. Pomimo tego Polfa Tarchomin S.A. nie może zagwarantować, że informacje umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego są w każdym momencie kompletne oraz aktualne.

Jakiegokolwiek wykorzystywanie lub stosowanie preparatów, leków i środków Polfy Tarchomin S.A., zwłaszcza wydawanych na receptę, a także wszelkich innych informacji zawartych w tym serwisie, odbywać się może jedynie po wcześniejszej konsultacji z lekarzem i zapoznaniu się z informacją dołączoną do każdego sprzedawanego preparatu lub leku. Polfa Tarchomin S.A. nie ponosi odpowiedzialności za skutki wykorzystania informacji pobranych z niniejszego serwisu.

Środki farmaceutyczne Polfy Tarchomin S.A. są dopuszczone do obrotu w Polsce na podstawie odpowiednich przepisów prawa oraz decyzji organów administracyjnych.

Prawa autorskie do Charakterystyki Produktu Leczniczego przysługują Polfie Tarchomin S.A. Jakiegokolwiek drukowanie, kopiowanie i inne rodzaje wykorzystania mogą odbywać się jedynie i wyłącznie w celach niekomercyjnych, w zakresie użytku własnego. Inne wykorzystania mogą następować wyłącznie za pisemną zgodą Polfy Tarchomin S.A.

Nazwy handlowe umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego stanowią zarejestrowane znaki towarowe i jakiegokolwiek ich wykorzystywanie odbywać się może jedynie za zgodą ich właścicieli.

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Penicillinum Crystallisatum TZF** 1 000 000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

**Penicillinum Crystallisatum TZF** 3 000 000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

**Penicillinum Crystallisatum TZF** 5 000 000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 1 000 000 j.m., 3 000 000 j.m. lub 5 000 000 j.m. benzylopenicyliny potasowej (*Benzylopenicillinum kalicum*)

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Benzylopenicylinę stosuje się w ciężkich zakażeniach wywoływanych przez wrażliwe na nią drobnoustroje, gdy konieczne jest szybkie uzyskanie wysokiego stężenia antybiotyku.

- Zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie płuc, oskrzeli, przewlekłe zapalenie wsierdza, wywołane przez paciorkowce, w tym również grupy A, pneumokoki, gronkowce.
- Ostry rzut gorączki reumatycznej powodowany zakażeniem paciorkowcowym.
- Kiła - nabyta lub wrodzona (*Treponema pallidum*).
- Rzeżączka (*Neisseria gonorrhoeae*).
- Meningokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

**Uwaga!** Przed rozpoczęciem leczenia penicyliną należy przeprowadzić badanie

lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju. Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana antybiotyku.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wziąć pod uwagę miejscowe oficjalne wytyczne dotyczące stosowania antybiotyków.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wielkość dawki zależy od stopnia ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała.

600 mg benzylopenicyliny w postaci soli potasowej odpowiada 1 mln j.m.

##### **Dorośli**

Zwykle podaje się od 1 do 5 mln j.m., w dawkach podzielonych, co 4 do 6 godzin. W ciężkich zakażeniach dawkę można zwiększyć do 20 mln j.m. lub więcej na dobę.

- W ciężkich zakażeniach wywołanych przez paciorkowce, pneumokoki, gronkowce, jak zapalenie płuc, zapalenie wsierdza, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych - minimalna dawka wynosi 5 mln j.m. na dobę.
- Kiła - nabyta lub wrodzona. Z uwagi na dużą częstotliwość podań zalecana jest hospitalizacja. Dawkowanie i czas trwania leczenia zależą od okresu choroby i wieku pacjenta.

##### **Dzieci**

**Dzieci do 3 lat:** 50 000 do 80 000 j.m./kg mc. na dobę, w 2 do 4 dawkach podzielonych (co 12 – 6 godzin), domięśniowo lub dożylnie.

**Dzieci od 3 do 14 lat:** 90 000 do 1 200 000 j.m./kg mc. na dobę, w 2 do 4 dawkach podzielonych (co 12 – 6 godzin) domięśniowo lub dożylnie.

##### **Pacjenci z niewydolnością nerek**

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka maksymalna	Przerwa między dawkami
50-30	1 500 000 j.m.	4 godziny
30-10	1 000 000 j.m.	4 godziny
< 10	500 000 j.m.	8 godzin

Dawka uzupełniająca po hemodializie wynosi 500 000 j.m.

##### **Czas leczenia**

Czas leczenia zależy od ciężkości i rodzaju zakażenia.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15



W przypadku zakażeń wywołanych przez paciorkowce grupy A leczenie powinno trwać przynajmniej przez 10 dni.

### **Sposób podawania**

Benzylopenicylinę można podawać domięśniowo (nie więcej niż 2 mln j.m. w jednym wstrzyknięciu) lub dożylnie (we wstrzyknięciu trwającym 3 do 5 minut lub we wlewie).

Dawki powyżej 2 mln j.m. należy podawać dożylnie powoli (nie szybciej niż 500 000 j.m./min).

Dawkę 20 mln j.m. i wyższe należy podawać tylko w dożylnym wlewie kroplowym.

Domięśniowe iniekcje penicylin należy wykonywać z dużą ostrożnością, by nie uszkodzić nerwów obwodowych lub naczyń krwionośnych.

Podczas podawania dożylnego należy zachować ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia zakrzepowego zapalenia żył.

**Roztwory penicyliny należy podawać zaraz po przygotowaniu.**

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

- U pacjentów leczonych penicyliną mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza u pacjentów uczulonych na wiele alergenów. Należy upewnić się, czy pacjent uczulony jest na penicylinę, cefalosporyny lub inne leki, oraz zebrać wywiad, czy u pacjenta występowały w przeszłości reakcje alergiczne, niezależnie od ich przyczyn. Brak danych z wywiadu co do nadwrażliwości na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe nie jest dowodem, że taka nadwrażliwość u pacjenta nie występuje.

Jeżeli podanie benzylopenicyliny jest niezbędne, pacjent w wywiadzie zgłasza występowanie w przeszłości reakcji alergicznych (niezależnie od czynnika wywołującego), a preparat do diagnostyki nadwrażliwości na ten lek jest niedostępny, należy wykonać próbę zgodnie z instrukcją stosowania preparatu. Nie zaleca się wykonywania próby z użyciem penicyliny, ponieważ podanie zbyt wysokiej dawki może prowadzić do wstrząsu, a nawet śmierci pacjenta.

W przypadku wstrząsu anafilaktycznego lub obrzęku naczynioruchowego w pierwszej kolejności należy podać epinefrynę, następnie lek przeciwhistaminowy, a jako ostatni -

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Mińska 15

kortykosteroid. Należy również monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze krwi).

- Preparat zawiera potas – dawka 1 mln j.m. zawiera 63 mg potasu. Podawanie dużych dawek benzylopenicyliny w postaci soli potasowej (10 do 100 mln j.m./dobę) i (lub) długotrwałe stosowanie może spowodować ostre zatrucie potasem, zwłaszcza u osób z niewydolnością nerek. Zawartość potasu należy brać pod uwagę u pacjentów z osłabioną czynnością i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie.
- U pacjentów z niewydolnością nerek benzylopenicylina osiąga w OUN stężenie, które może powodować podrażnienie mózgu, drgawki, śpiączkę.
- U niektórych pacjentów podczas leczenia kiły może pojawić się odczyn Jarischa-Herxheimera, którego objawami jest gorączka, uczucie ogólnego rozbicia, ból głowy. Najczęściej występuje w przypadkach leczenia wczesnej kiły. Pojawienie się powyżej opisanych objawów w leczeniu wczesnej kiły nie stanowi zagrożenia. U pacjentów w późnym stadium choroby ze zmianami narządowymi reakcja Jarisch-Herxheimera występuje bardzo rzadko, ale pojawienie się jej w tym stadium może spowodować zaostrzenie choroby i w konsekwencji przyczynić się do ciężkich powikłań.
- Podawanie antybiotyków może być przyczyną nadmiernego rozwoju niewrażliwych bakterii lub grzybów. W przypadku pojawienia się nowych zakażeń grzybiczych lub bakteryjnych podczas leczenia penicyliną, preparat należy natychmiast odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie.
- Antybiotyki o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego (np. penicyliny, cefalosporyny, makrolidy) mogą niekiedy wywoływać rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Zaburzenia prawidłowej flory bakteryjnej w jelitach umożliwia namnożenie pałeczki *Clostridium difficile*, której toksyny wywołują objawy kliniczne rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Dlatego pacjenci, u których biegunka wystąpiła podczas stosowania antybiotyku lub wkrótce po jego odstawieniu, nie powinni sami jej leczyć, lecz zwrócić się do lekarza. W przypadku stwierdzenia rzekomobłoniastego zapalenia jelit konieczne jest niezwłoczne przerwanie podawania benzylopenicyliny i zastosowanie odpowiedniego leczenia. W lżejszych przypadkach wystarcza zwykle odstawienie preparatu, w cięższych podaje się doustnie metronidazol lub wankomycynę. Przeciwwskazane jest podawanie preparatów hamujących perystaltykę jelit lub innych działających zapierająco.
- U pacjentów z niewydolnością nerek lub chorobami układu sercowo-naczyniowego należy rozważyć zmniejszenie dawki.

- U pacjentów otrzymujących duże dawki penicyliny zaleca się kontrolowanie czynności nerek, wątroby i układu krwiotwórczego.
- U pacjentów otrzymujących dożylnie duże dawki penicyliny może wystąpić fałszywie dodatni wynik testów Coombs'a.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

- Probenecyd podany jednocześnie z penicyliną zwiększa stężenie antybiotyku w surowicy krwi.
- Leki wypierające penicylinę z połączeń z białkami mogą powodować zwiększenie jej stężenia w surowicy.
- Podawanie penicyliny z preparatami bakteriostatycznymi, jak erytromycyna, tetracyklina, może zmniejszać bakteriobójcze działanie penicylin.
- Podczas leczenia penicyliną zmniejsza się skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych. Podczas leczenia zaleca się stosowanie dodatkowych skutecznych metod antykoncepcji.

#### **4.6 Ciąża lub laktacja**

Badania przeprowadzone na szczurach, myszach i królikach otrzymujących penicylinę w znacznie większych dawkach od przeciętnych dawek stosowanych u ludzi, nie wykazały teratogennego działania leku. Antybiotyk nie wpływał na płodność, ani nie powodował uszkodzenia płodu. Dotychczasowe obserwacje u kobiet, które podczas ciąży przyjmowały penicylinę, również potwierdzają brak negatywnych oddziaływań penicyliny na płód. Jednak z uwagi na brak odpowiednio liczebnych, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych, benzylopenicylina może być stosowana u kobiet w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Benzylopenicylina w niewielkich ilościach przenika do mleka matki, dlatego podczas podawania benzylopenicyliny kobietom w okresie karmienia piersią należy zachować ostrożność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Brak danych dotyczących wpływu preparatu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

#### 4.8 Działania niepożądane

- **Zaburzenia serca:**

bardzo rzadko obserwowano arytmie.

- **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:**

neutropenia, eozynofilia, trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna pojawiają się rzadko, zwłaszcza u pacjentów, którym podawano duże dawki benzylopenicyliny.

- **Zaburzenia układu nerwowego:**

przemijająca nadmierna ruchliwość, pobudzenie, niepokój, senność, stan dezorientacji, zawroty głowy - ustępują po odstawieniu antybiotyku. Objawy zatrucia potasem takie jak wzmożone odruchy, drgawki, śpiączka mogą pojawić się u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) przyjmujących duże dawki benzylopenicyliny potasowej.

- **Zaburzenia żołądka i jelit:**

rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego - może pojawić się podczas trwania lub po zakończeniu terapii.

- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:**

zwiększenie stężenia azotu mocznikowego, kreatyniny, śródmiąższowe zapalenie nerek obserwowano bardzo rzadko z reguły u pacjentów otrzymujących dożylnie duże dawki antybiotyku lub u pacjentów z już istniejącymi zaburzeniami czynności nerek.

- **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:**

kandydoza skóry i błon śluzowych.

- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:**

niekiedy w miejscu wstrzyknięcia, zwłaszcza po wielokrotnych podaniach na ograniczonej powierzchni, może pojawić się zaczerwienienie, zwłóknienie, atrofia, zakrzepowe zapalenie żył.

- **Zaburzenia układu immunologicznego:**

odczyn Jarischa-Herxheimera, którego objawami są gorączka, uczucie ogólnego rozbicia, ból głowy może niekiedy pojawić się u pacjentów podczas leczenia kiły; ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, choroba posurowicza, wstrząs anafilaktyczny obserwowano bardzo rzadko, zwykle u pacjentów uczulonych na wiele różnych alergenów.

- **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

niezbyt często pojawiają się wysypki, świąd, pokrzywka, rzadziej rumień wielopostaciowy; ciężkie reakcje skórne takie jak zespół Stevensa-Johnsona, martwica

toksyczno-rozplywna naskórka, pęcherzowe złuszczone zapalenie skóry obserwowano bardzo rzadko.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości dotyczą z reguły pacjentów uczulonych na wiele alergenów, którym podaje się duże dawki leku, zwłaszcza parenteralnie. W przypadku wystąpienia reakcji uczuleniowych należy natychmiast odstawić antybiotyki.

- **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:**

niewielkie, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

#### 4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie penicyliny może doprowadzić do podrażnienia ośrodkowego układu nerwowego i wystąpienia drgawek. W przypadku przedawkowania preparat należy odstawić, monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze) i w razie konieczności zastosować leczenie objawowe.

Benzylopenicylina może być usunięta z organizmu podczas hemodializy.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** preparaty przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, penicyliny wrażliwe na  $\beta$ -laktamazy.

**Kod ATC:** J 01 CE 01

Benzylopenicylina jest antybiotykiem z grupy  $\beta$ -laktamów.

Bakteriobójczy mechanizm działania penicyliny polega na hamowaniu biosyntezy ściany komórkowej młodych, namnażających się komórek bakterii. W wyniku blokowania aktywności transpeptydazy penicylina hamuje tworzenie wiązań pomiędzy pentapeptydami mukopolisacharydu ściany komórkowej bakterii. W dalszym etapie, na skutek aktywacji hydrolaz komórkowych dochodzi do lizy komórki bakteryjnej.

Zakres działania przeciwbakteryjnego benzylopenicyliny *in vitro* obejmuje:

gronkowce (z wyjątkiem szczepów wytwarzających penicylinazę), paciorkowce (grupa A, C, G, H, L i M) i pneumokoki. Działa również na *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces bovis*, *Streptobacillus moniliformis*, *Listeria monocytogenes*, *Leptospira*, *Treponema pallidum* wykazuje bardzo dużą wrażliwość na bakteriobójcze działanie benzylopenicyliny.

Niektóre szczepy pałeczek Gram-ujemnych, np. większość szczepów *Escherichia coli*,

WARSZAWA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

wszystkie szczepy *Proteus mirabilis*, *Salmonella* i *Shigella* oraz niektóre szczepy *Aerobacter aerogenes* i *Alcaligenes faecalis*, są wrażliwe bądź umiarkowanie wrażliwe na penicylinę, ale tylko w wysokich stężeniach, uzyskiwanych po podaniu dożylnym.

Oporność na benzylopenicylinę wykazują gronkowce wytwarzające penicylinazę (70-95% wszystkich szczepów).

Benzylopenicylina nie wnika do wnętrza komórki, a zatem nie działa na drobnoustroje wewnątrzkomórkowe.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Benzylopenicylina szybko wchłania się do krwi po podaniu domięśniowym. Po wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 300 000 j.m. lub 1 mln j.m. wchłania się w ciągu 15-30 minut, osiągając maksymalne stężenie odpowiednio około 2 mg/l (3 333 j.m./l) i 12 mg/l (20 000 j.m./l).

Średnie stężenie w osoczu po podaniu dożylnym 5 mln j.m., trwającym 3 do 5 minut, mierzone pod koniec iniekcji, wynosi około 400 mg/l (666 666 j.m.). Podczas dożylnego wlewu ciągłego, trwającego ponad 6 godzin, w którym podawana jest ta sama dawka, uzyskuje się stałe stężenie 12 do 20 mg/l (20 000 j.m. do 33 333 j.m./l). Po podaniu benzylopenicyliny w dawkach 2 mln j.m. w ciągu 2 godzin lub 3 mln j.m. w ciągu 3 godzin, antybiotyk osiąga średnie stężenie około 20 mg/l (33 333 j.m./l).

Okres półtrwania penicyliny w osoczu jest krótki i wynosi około 30 minut, chociaż występują duże różnice osobnicze. U osób z niewydolnością nerek okres półtrwania może być wydłużony nawet do 10 godzin.

U noworodków okres półtrwania benzylopenicyliny w osoczu jest również wydłużony i skraca się z wiekiem z 3,2 godzin w pierwszym tygodniu do 1,7 godzin w drugim i do 1,4 godzin w 3. tygodniu życia. Podanie noworodkom domięśniowo benzylopenicyliny w dawce 50 000 - 100 000 j.m./kg mc. powoduje średnio stężenie maksymalne w osoczu odpowiednio około 25 mg/l (41 666 j.m./l) lub 35 mg/l (58 333 j.m./l).

Z białkami osocza wiąże się w około 45-65%.

Benzylopenicylina dobrze przenika do płynu opłucnowego, osierdziowego, otrzewnowego, torebki stawowej, żółci, nerek, błon śluzowych i moczu, słabiej do płynu owodniowego, krwi płodu, mięśni i płynu mózgowo-rdzeniowego (tylko w stanie zapalnym osiąga 5% stężenia w surowicy).

Źle przenika do kości, tkanki mózgowej, cieczy wodnistej oka i mleka matki.

Benzylopenicylina w około 40% jest metabolizowana w wątrobie do kwasu penicyloilowego.

Wydalana jest głównie z moczem (60 do 90%), w większości w ciągu pierwszej godziny.

Wydalanie benzylopenicyliny można zmniejszyć przez równoczesne podanie probenecydu. U noworodków wydalanie nerkowe jest wolniejsze.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak informacji o przeprowadzeniu długoterminowych badań na zwierzętach dotyczących mutagennych i kancerogennych właściwości benzylopenicyliny.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Nie ma.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Benzylopenicylina ulega inaktywacji w środowisku alkalicznym i kwaśnym oraz w roztworach węglowodanów; nie należy jej łączyć w jednej strzykawce z innymi lekami.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolki szklane zabezpieczone gumowym korkiem i aluminiowym kapslem.

Jedna fiolka zawierająca 1 000 000 j.m., 3 000 000 j.m. lub 5 000 000 j.m. pakowana jest wraz z ulotką w tekturowe pudełko.

### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

#### **Przygotowanie roztworów**

Roztwory penicyliny należy podawać zaraz po przygotowaniu.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

**Podanie domięśniowe**

Zawartość fiołki 1 mln j.m. rozpuścić w około 2 ml wody do wstrzykiwań.

**Podanie dożylnie**

Zawartość fiołki 1 mln j.m. rozpuścić w około 5 do 10 ml wody do wstrzykiwań.

**Wlew dożylny**

Zawartość fiołki 1 mln j.m., 3 mln j.m. lub 5 mln j.m. rozpuścić odpowiednio w co najmniej 10 ml, 30 ml lub 50 ml wody do wstrzykiwań lub roztworze chlorku sodu, a następnie uzupełnić do odpowiedniej objętości wodą do wstrzykiwań lub roztworem chlorku sodu.

Dawki powyżej 2 mln j.m. należy podawać powoli z prędkością nie przekraczającą 500 000 j.m./min.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm” Spółka Akcyjna  
ul. A. Fleminga 2  
03-176 Warszawa

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

dawka	1 000 000 j.m.	777/S 2861 R/3109
dawka	3 000 000 j.m.	778/S 2862 R/3110
dawka	5 000 000 j.m.	6199 R/3613

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

dawka	1 000 000 j.m.	27.10.1972 28.08.1990 18.03.1999 / 30.04.2004 / 28.04.2005
dawka	3 000 000 j.m.	27.10.1972 28.08.1990 18.03.1999 / 30.04.2004 / 28.04.2005
dawka	5 000 000 j.m.	02.03.1995 01.06.2000 / 20.05.2005 / 19.07.2006

2008 -05- 20

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-902 Warszawa  
ul. Miodowa 15



## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Penicillinum Crystallisatum TZF** 1 000 000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

**Penicillinum Crystallisatum TZF** 3 000 000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

**Penicillinum Crystallisatum TZF** 5 000 000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 1 000 000 j.m., 3 000 000 j.m. lub 5 000 000 j.m. benzylopenicyliny potasowej (*Benzylopenicillinum kalicum*)

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Benzylopenicylinę stosuje się w ciężkich zakażeniach wywoływanych przez wrażliwe na nią drobnoustroje, gdy konieczne jest szybkie uzyskanie wysokiego stężenia antybiotyku.

- Zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie płuc, oskrzeli, przewlekłe zapalenie wsierdza, wywołane przez paciorkowce, w tym również grupy A, pneumokoki, gronkowce.
- Ostry rzut gorączki reumatycznej powodowany zakażeniem paciorkowcowym.
- Kiła - nabyta lub wrodzona (*Treponema pallidum*).
- Rzeżączka (*Neisseria gonorrhoeae*).
- Meningokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

**Uwaga!** Przed rozpoczęciem leczenia penicyliną należy przeprowadzić badanie

lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju. Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana antybiotyku.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wziąć pod uwagę miejscowe oficjalne wytyczne dotyczące stosowania antybiotyków.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wielkość dawki zależy od stopnia ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała.

600 mg benzylopenicyliny w postaci soli potasowej odpowiada 1 mln j.m.

##### **Dorośli**

Zwykle podaje się od 1 do 5 mln j.m., w dawkach podzielonych, co 4 do 6 godzin. W ciężkich zakażeniach dawkę można zwiększyć do 20 mln j.m. lub więcej na dobę.

- W ciężkich zakażeniach wywołanych przez paciorkowce, pneumokoki, gronkowce, jak zapalenie płuc, zapalenie wsierdza, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych - minimalna dawka wynosi 5 mln j.m. na dobę.
- Kiła - nabyta lub wrodzona. Z uwagi na dużą częstotliwość podań zalecana jest hospitalizacja. Dawkowanie i czas trwania leczenia zależą od okresu choroby i wieku pacjenta.

##### **Dzieci**

**Dzieci do 3 lat:** 50 000 do 80 000 j.m./kg mc. na dobę, w 2 do 4 dawkach podzielonych (co 12 – 6 godzin), domięśniowo lub dożylnie.

**Dzieci od 3 do 14 lat:** 90 000 do 1 200 000 j.m./kg mc. na dobę, w 2 do 4 dawkach podzielonych (co 12 – 6 godzin) domięśniowo lub dożylnie.

##### **Pacjenci z niewydolnością nerek**

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka maksymalna	Przerwa między dawkami
50-30	1 500 000 j.m.	4 godziny
30-10	1 000 000 j.m.	4 godziny
< 10	500 000 j.m.	8 godzin

Dawka uzupełniająca po hemodializie wynosi 500 000 j.m.

##### **Czas leczenia**

Czas leczenia zależy od ciężkości i rodzaju zakażenia.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

W przypadku zakażeń wywołanych przez paciorkowce grupy A leczenie powinno trwać przynajmniej przez 10 dni.

### **Sposób podawania**

Benzylopenicylinę można podawać domięśniowo (nie więcej niż 2 mln j.m. w jednym wstrzyknięciu) lub dożylnie (we wstrzyknięciu trwającym 3 do 5 minut lub we wlewie).

Dawki powyżej 2 mln j.m. należy podawać dożylnie powoli (nie szybciej niż 500 000 j.m./min).

Dawkę 20 mln j.m. i wyższe należy podawać tylko w dożylnym wlewie kroplowym.

Domięśniowe iniekcje penicylin należy wykonywać z dużą ostrożnością, by nie uszkodzić nerwów obwodowych lub naczyń krwionośnych.

Podczas podawania dożylnego należy zachować ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia zakrzepowego zapalenia żył.

**Roztwory penicyliny należy podawać zaraz po przygotowaniu.**

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

- U pacjentów leczonych penicyliną mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza u pacjentów uczulonych na wiele alergenów. Należy upewnić się, czy pacjent uczulony jest na penicylinę, cefalosporyny lub inne leki, oraz zebrać wywiad, czy u pacjenta występowały w przeszłości reakcje alergiczne, niezależnie od ich przyczyn. Brak danych z wywiadu co do nadwrażliwości na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe nie jest dowodem, że taka nadwrażliwość u pacjenta nie występuje.

Jeżeli podanie benzylopenicyliny jest niezbędne, pacjent w wywiadzie zgłasza występowanie w przeszłości reakcji alergicznych (niezależnie od czynnika wywołującego), a preparat do diagnostyki nadwrażliwości na ten lek jest niedostępny, należy wykonać próbę zgodnie z instrukcją stosowania preparatu. Nie zaleca się wykonywania próby z użyciem penicyliny, ponieważ podanie zbyt wysokiej dawki może prowadzić do wstrząsu, a nawet śmierci pacjenta.

W przypadku wstrząsu anafilaktycznego lub obrzęku naczynioruchowego w pierwszej kolejności należy podać epinefrynę, następnie lek przeciwhistaminowy, a jako ostatni -

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Mińska 15

kortykosteroid. Należy również monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze krwi).

- Preparat zawiera potas – dawka 1 mln j.m. zawiera 63 mg potasu. Podawanie dużych dawek benzylopenicyliny w postaci soli potasowej (10 do 100 mln j.m./dobę) i (lub) długotrwałe stosowanie może spowodować ostre zatrucie potasem, zwłaszcza u osób z niewydolnością nerek. Zawartość potasu należy brać pod uwagę u pacjentów z osłabioną czynnością i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie.
- U pacjentów z niewydolnością nerek benzylopenicylina osiąga w OUN stężenie, które może powodować podrażnienie mózgu, drgawki, śpiączkę.
- U niektórych pacjentów podczas leczenia kiły może pojawić się odczyn Jarischa-Herxheimera, którego objawami jest gorączka, uczucie ogólnego rozbicia, ból głowy. Najczęściej występuje w przypadkach leczenia wczesnej kiły. Pojawienie się powyżej opisanych objawów w leczeniu wczesnej kiły nie stanowi zagrożenia. U pacjentów w późnym stadium choroby ze zmianami narządowymi reakcja Jarisch-Herxheimera występuje bardzo rzadko, ale pojawienie się jej w tym stadium może spowodować zaostrzenie choroby i w konsekwencji przyczynić się do ciężkich powikłań.
- Podawanie antybiotyków może być przyczyną nadmiernego rozwoju niewrażliwych bakterii lub grzybów. W przypadku pojawienia się nowych zakażeń grzybiczych lub bakteryjnych podczas leczenia penicyliną, preparat należy natychmiast odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie.
- Antybiotyki o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego (np. penicyliny, cefalosporyny, makrolidy) mogą niekiedy wywoływać rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Zaburzenia prawidłowej flory bakteryjnej w jelitach umożliwia namnożenie pałeczki *Clostridium difficile*, której toksyny wywołują objawy kliniczne rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Dlatego pacjenci, u których biegunka wystąpiła podczas stosowania antybiotyku lub wkrótce po jego odstawieniu, nie powinni sami jej leczyć, lecz zwrócić się do lekarza. W przypadku stwierdzenia rzekomobłoniastego zapalenia jelit konieczne jest niezwłoczne przerwanie podawania benzylopenicyliny i zastosowanie odpowiedniego leczenia. W lżejszych przypadkach wystarcza zwykle odstawienie preparatu, w cięższych podaje się doustnie metronidazol lub wankomycynę. Przeciwwskazane jest podawanie preparatów hamujących perystaltykę jelit lub innych działających zapierająco.
- U pacjentów z niewydolnością nerek lub chorobami układu sercowo-naczyniowego należy rozważyć zmniejszenie dawki.

- U pacjentów otrzymujących duże dawki penicyliny zaleca się kontrolowanie czynności nerek, wątroby i układu krwiotwórczego.
- U pacjentów otrzymujących dożylnie duże dawki penicyliny może wystąpić fałszywie dodatni wynik testów Coombs'a.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

- Probenecyd podany jednocześnie z penicyliną zwiększa stężenie antybiotyku w surowicy krwi.
- Leki wypierające penicylinę z połączeń z białkami mogą powodować zwiększenie jej stężenia w surowicy.
- Podawanie penicyliny z preparatami bakteriostatycznymi, jak erytromycyna, tetracyklina, może zmniejszać bakteriobójcze działanie penicylin.
- Podczas leczenia penicyliną zmniejsza się skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych. Podczas leczenia zaleca się stosowanie dodatkowych skutecznych metod antykoncepcji.

#### **4.6 Ciąża lub laktacja**

Badania przeprowadzone na szczurach, myszach i królikach otrzymujących penicylinę w znacznie większych dawkach od przeciętnych dawek stosowanych u ludzi, nie wykazały teratogennego działania leku. Antybiotyk nie wpływał na płodność, ani nie powodował uszkodzenia płodu. Dotychczasowe obserwacje u kobiet, które podczas ciąży przyjmowały penicylinę, również potwierdzają brak negatywnych oddziaływań penicyliny na płód. Jednak z uwagi na brak odpowiednio liczebnych, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych, benzylopenicylina może być stosowana u kobiet w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Benzylopenicylina w niewielkich ilościach przenika do mleka matki, dlatego podczas podawania benzylopenicyliny kobietom w okresie karmienia piersią należy zachować ostrożność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Brak danych dotyczących wpływu preparatu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

#### 4.8 Działania niepożądane

- **Zaburzenia serca:**

bardzo rzadko obserwowano arytmie.

- **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:**

neutropenia, eozynofilia, trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna pojawiają się rzadko, zwłaszcza u pacjentów, którym podawano duże dawki benzylopenicyliny.

- **Zaburzenia układu nerwowego:**

przemijająca nadmierna ruchliwość, pobudzenie, niepokój, senność, stan dezorientacji, zawroty głowy - ustępują po odstawieniu antybiotyku. Objawy zatrucia potasem takie jak wzmożone odruchy, drgawki, śpiączka mogą pojawić się u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) przyjmujących duże dawki benzylopenicyliny potasowej.

- **Zaburzenia żołądka i jelit:**

rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego - może pojawić się podczas trwania lub po zakończeniu terapii.

- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:**

zwiększenie stężenia azotu mocznikowego, kreatyniny, śródmiąższowe zapalenie nerek obserwowano bardzo rzadko z reguły u pacjentów otrzymujących dożylnie duże dawki antybiotyku lub u pacjentów z już istniejącymi zaburzeniami czynności nerek.

- **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:**

kandydoza skóry i błon śluzowych.

- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:**

niekiedy w miejscu wstrzyknięcia, zwłaszcza po wielokrotnych podaniach na ograniczonej powierzchni, może pojawić się zaczerwienienie, zwłóknienie, atrofia, zakrzepowe zapalenie żył.

- **Zaburzenia układu immunologicznego:**

odczyn Jarischa-Herxheimera, którego objawami są gorączka, uczucie ogólnego rozbicia, ból głowy może niekiedy pojawić się u pacjentów podczas leczenia kiły; ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, choroba posurowicza, wstrząs anafilaktyczny obserwowano bardzo rzadko, zwykle u pacjentów uczulonych na wiele różnych alergenów.

- **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

niezbyt często pojawiają się wysypki, świąd, pokrzywka, rzadziej rumień wielopostaciowy; ciężkie reakcje skórne takie jak zespół Stevensa-Johnsona, martwica

toksyczno-rozplywna naskórka, pęcherzowe złuszczone zapalenie skóry obserwowano bardzo rzadko.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości dotyczą z reguły pacjentów uczulonych na wiele alergenów, którym podaje się duże dawki leku, zwłaszcza parenteralnie. W przypadku wystąpienia reakcji uczuleniowych należy natychmiast odstawić antybiotyki.

- **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:**

niewielkie, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

#### 4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie penicyliny może doprowadzić do podrażnienia ośrodkowego układu nerwowego i wystąpienia drgawek. W przypadku przedawkowania preparat należy odstawić, monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze) i w razie konieczności zastosować leczenie objawowe.

Benzylopenicylina może być usunięta z organizmu podczas hemodializy.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** preparaty przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, penicyliny wrażliwe na  $\beta$ -laktamazy.

**Kod ATC:** J 01 CE 01

Benzylopenicylina jest antybiotykiem z grupy  $\beta$ -laktamów.

Bakteriobójczy mechanizm działania penicyliny polega na hamowaniu biosyntezy ściany komórkowej młodych, namnażających się komórek bakterii. W wyniku blokowania aktywności transpeptydazy penicylina hamuje tworzenie wiązań pomiędzy pentapeptydami mukopolisacharydu ściany komórkowej bakterii. W dalszym etapie, na skutek aktywacji hydrolaz komórkowych dochodzi do lizy komórki bakteryjnej.

Zakres działania przeciwbakteryjnego benzylopenicyliny *in vitro* obejmuje:

gronkowce (z wyjątkiem szczepów wytwarzających penicylinazę), paciorkowce (grupa A, C, G, H, L i M) i pneumokoki. Działa również na *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces bovis*, *Streptobacillus moniliformis*, *Listeria monocytogenes*, *Leptospira*, *Treponema pallidum* wykazuje bardzo dużą wrażliwość na bakteriobójcze działanie benzylopenicyliny.

Niektóre szczepy pałeczek Gram-ujemnych, np. większość szczepów *Escherichia coli*,

WARSZAWA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

wszystkie szczepy *Proteus mirabilis*, *Salmonella* i *Shigella* oraz niektóre szczepy *Aerobacter aerogenes* i *Alcaligenes faecalis*, są wrażliwe bądź umiarkowanie wrażliwe na penicylinę, ale tylko w wysokich stężeniach, uzyskiwanych po podaniu dożylnym.

Oporność na benzylopenicylinę wykazują gronkowce wytwarzające penicylinazę (70-95% wszystkich szczepów).

Benzylopenicylina nie wnika do wnętrza komórki, a zatem nie działa na drobnoustroje wewnątrzkomórkowe.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Benzylopenicylina szybko wchłania się do krwi po podaniu domięśniowym. Po wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 300 000 j.m. lub 1 mln j.m. wchłania się w ciągu 15-30 minut, osiągając maksymalne stężenie odpowiednio około 2 mg/l (3 333 j.m./l) i 12 mg/l (20 000 j.m./l).

Średnie stężenie w osoczu po podaniu dożylnym 5 mln j.m., trwającym 3 do 5 minut, mierzone pod koniec iniekcji, wynosi około 400 mg/l (666 666 j.m.). Podczas dożylnego wlewu ciągłego, trwającego ponad 6 godzin, w którym podawana jest ta sama dawka, uzyskuje się stałe stężenie 12 do 20 mg/l (20 000 j.m. do 33 333 j.m./l). Po podaniu benzylopenicyliny w dawkach 2 mln j.m. w ciągu 2 godzin lub 3 mln j.m. w ciągu 3 godzin, antybiotyk osiąga średnie stężenie około 20 mg/l (33 333 j.m./l).

Okres półtrwania penicyliny w osoczu jest krótki i wynosi około 30 minut, chociaż występują duże różnice osobnicze. U osób z niewydolnością nerek okres półtrwania może być wydłużony nawet do 10 godzin.

U noworodków okres półtrwania benzylopenicyliny w osoczu jest również wydłużony i skraca się z wiekiem z 3,2 godzin w pierwszym tygodniu do 1,7 godzin w drugim i do 1,4 godzin w 3. tygodniu życia. Podanie noworodkom domięśniowo benzylopenicyliny w dawce 50 000 - 100 000 j.m./kg mc. powoduje średnio stężenie maksymalne w osoczu odpowiednio około 25 mg/l (41 666 j.m./l) lub 35 mg/l (58 333 j.m./l).

Z białkami osocza wiąże się w około 45-65%.

Benzylopenicylina dobrze przenika do płynu opłucnowego, osierdziowego, otrzewnowego, torebki stawowej, żółci, nerek, błon śluzowych i moczu, słabiej do płynu owodniowego, krwi płodu, mięśni i płynu mózgowo-rdzeniowego (tylko w stanie zapalnym osiąga 5% stężenia w surowicy).

Źle przenika do kości, tkanki mózgowej, cieczy wodnistej oka i mleka matki.



Benzylopenicylina w około 40% jest metabolizowana w wątrobie do kwasu penicyloilowego.

Wydalana jest głównie z moczem (60 do 90%), w większości w ciągu pierwszej godziny.

Wydalanie benzylopenicyliny można zmniejszyć przez równoczesne podanie probenecydu. U noworodków wydalanie nerkowe jest wolniejsze.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak informacji o przeprowadzeniu długoterminowych badań na zwierzętach dotyczących mutagennych i kancerogennych właściwości benzylopenicyliny.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Nie ma.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Benzylopenicylina ulega inaktywacji w środowisku alkalicznym i kwaśnym oraz w roztworach węglowodanów; nie należy jej łączyć w jednej strzykawce z innymi lekami.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolki szklane zabezpieczone gumowym korkiem i aluminiowym kapslem.

Jedna fiolka zawierająca 1 000 000 j.m., 3 000 000 j.m. lub 5 000 000 j.m. pakowana jest wraz z ulotką w tekturowe pudełko.

### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

#### **Przygotowanie roztworów**

Roztwory penicyliny należy podawać zaraz po przygotowaniu.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

**Podanie domięśniowe**

Zawartość fiołki 1 mln j.m. rozpuścić w około 2 ml wody do wstrzykiwań.

**Podanie dożylnie**

Zawartość fiołki 1 mln j.m. rozpuścić w około 5 do 10 ml wody do wstrzykiwań.

**Wlew dożylny**

Zawartość fiołki 1 mln j.m., 3 mln j.m. lub 5 mln j.m. rozpuścić odpowiednio w co najmniej 10 ml, 30 ml lub 50 ml wody do wstrzykiwań lub roztworze chlorku sodu, a następnie uzupełnić do odpowiedniej objętości wodą do wstrzykiwań lub roztworem chlorku sodu.

Dawki powyżej 2 mln j.m. należy podawać powoli z prędkością nie przekraczającą 500 000 j.m./min.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm” Spółka Akcyjna  
ul. A. Fleminga 2  
03-176 Warszawa

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

dawka	1 000 000 j.m.	777/S 2861 R/3109
dawka	3 000 000 j.m.	778/S 2862 R/3110
dawka	5 000 000 j.m.	6199 R/3613

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

dawka	1 000 000 j.m.	27.10.1972 28.08.1990 18.03.1999 / 30.04.2004 / 28.04.2005
dawka	3 000 000 j.m.	27.10.1972 28.08.1990 18.03.1999 / 30.04.2004 / 28.04.2005
dawka	5 000 000 j.m.	02.03.1995 01.06.2000 / 20.05.2005 / 19.07.2006

2008 -05- 20

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-902 Warszawa  
ul. Miodowa 15

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Penicillinum Crystallisatum TZF** 1 000 000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

**Penicillinum Crystallisatum TZF** 3 000 000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

**Penicillinum Crystallisatum TZF** 5 000 000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 1 000 000 j.m., 3 000 000 j.m. lub 5 000 000 j.m. benzylopenicyliny potasowej (*Benzylopenicillinum kalicum*)

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Benzylopenicylinę stosuje się w ciężkich zakażeniach wywoływanych przez wrażliwe na nią drobnoustroje, gdy konieczne jest szybkie uzyskanie wysokiego stężenia antybiotyku.

- Zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie płuc, oskrzeli, przewlekłe zapalenie wsierdza, wywołane przez paciorkowce, w tym również grupy A, pneumokoki, gronkowce.
- Ostry rzut gorączki reumatycznej powodowany zakażeniem paciorkowcowym.
- Kiła - nabyta lub wrodzona (*Treponema pallidum*).
- Rzeżączka (*Neisseria gonorrhoeae*).
- Meningokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

**Uwaga!** Przed rozpoczęciem leczenia penicyliną należy przeprowadzić badanie

lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju. Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana antybiotyku.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wziąć pod uwagę miejscowe oficjalne wytyczne dotyczące stosowania antybiotyków.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wielkość dawki zależy od stopnia ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała.

600 mg benzylopenicyliny w postaci soli potasowej odpowiada 1 mln j.m.

##### **Dorośli**

Zwykle podaje się od 1 do 5 mln j.m., w dawkach podzielonych, co 4 do 6 godzin. W ciężkich zakażeniach dawkę można zwiększyć do 20 mln j.m. lub więcej na dobę.

- W ciężkich zakażeniach wywołanych przez paciorkowce, pneumokoki, gronkowce, jak zapalenie płuc, zapalenie wsierdza, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych - minimalna dawka wynosi 5 mln j.m. na dobę.
- Kiła - nabyta lub wrodzona. Z uwagi na dużą częstotliwość podań zalecana jest hospitalizacja. Dawkowanie i czas trwania leczenia zależą od okresu choroby i wieku pacjenta.

##### **Dzieci**

**Dzieci do 3 lat:** 50 000 do 80 000 j.m./kg mc. na dobę, w 2 do 4 dawkach podzielonych (co 12 – 6 godzin), domięśniowo lub dożylnie.

**Dzieci od 3 do 14 lat:** 90 000 do 1 200 000 j.m./kg mc. na dobę, w 2 do 4 dawkach podzielonych (co 12 – 6 godzin) domięśniowo lub dożylnie.

##### **Pacjenci z niewydolnością nerek**

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka maksymalna	Przerwa między dawkami
50-30	1 500 000 j.m.	4 godziny
30-10	1 000 000 j.m.	4 godziny
< 10	500 000 j.m.	8 godzin

Dawka uzupełniająca po hemodializie wynosi 500 000 j.m.

##### **Czas leczenia**

Czas leczenia zależy od ciężkości i rodzaju zakażenia.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

W przypadku zakażeń wywołanych przez paciorkowce grupy A leczenie powinno trwać przynajmniej przez 10 dni.

### **Sposób podawania**

Benzylopenicylinę można podawać domięśniowo (nie więcej niż 2 mln j.m. w jednym wstrzyknięciu) lub dożylnie (we wstrzyknięciu trwającym 3 do 5 minut lub we wlewie).

Dawki powyżej 2 mln j.m. należy podawać dożylnie powoli (nie szybciej niż 500 000 j.m./min).

Dawkę 20 mln j.m. i wyższe należy podawać tylko w dożylnym wlewie kroplowym.

Domięśniowe iniekcje penicylin należy wykonywać z dużą ostrożnością, by nie uszkodzić nerwów obwodowych lub naczyń krwionośnych.

Podczas podawania dożylnego należy zachować ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia zakrzepowego zapalenia żył.

**Roztwory penicyliny należy podawać zaraz po przygotowaniu.**

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

- U pacjentów leczonych penicyliną mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza u pacjentów uczulonych na wiele alergenów. Należy upewnić się, czy pacjent uczulony jest na penicylinę, cefalosporyny lub inne leki, oraz zebrać wywiad, czy u pacjenta występowały w przeszłości reakcje alergiczne, niezależnie od ich przyczyn. Brak danych z wywiadu co do nadwrażliwości na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe nie jest dowodem, że taka nadwrażliwość u pacjenta nie występuje.

Jeżeli podanie benzylopenicyliny jest niezbędne, pacjent w wywiadzie zgłasza występowanie w przeszłości reakcji alergicznych (niezależnie od czynnika wywołującego), a preparat do diagnostyki nadwrażliwości na ten lek jest niedostępny, należy wykonać próbę zgodnie z instrukcją stosowania preparatu. Nie zaleca się wykonywania próby z użyciem penicyliny, ponieważ podanie zbyt wysokiej dawki może prowadzić do wstrząsu, a nawet śmierci pacjenta.

W przypadku wstrząsu anafilaktycznego lub obrzęku naczynioruchowego w pierwszej kolejności należy podać epinefrynę, następnie lek przeciwhistaminowy, a jako ostatni -

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Mińska 15

kortykosteroid. Należy również monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze krwi).

- Preparat zawiera potas – dawka 1 mln j.m. zawiera 63 mg potasu. Podawanie dużych dawek benzylopenicyliny w postaci soli potasowej (10 do 100 mln j.m./dobę) i (lub) długotrwałe stosowanie może spowodować ostre zatrucie potasem, zwłaszcza u osób z niewydolnością nerek. Zawartość potasu należy brać pod uwagę u pacjentów z osłabioną czynnością i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie.
- U pacjentów z niewydolnością nerek benzylopenicylina osiąga w OUN stężenie, które może powodować podrażnienie mózgu, drgawki, śpiączkę.
- U niektórych pacjentów podczas leczenia kiły może pojawić się odczyn Jarischa-Herxheimera, którego objawami jest gorączka, uczucie ogólnego rozbicia, ból głowy. Najczęściej występuje w przypadkach leczenia wczesnej kiły. Pojawienie się powyżej opisanych objawów w leczeniu wczesnej kiły nie stanowi zagrożenia. U pacjentów w późnym stadium choroby ze zmianami narządowymi reakcja Jarisch-Herxheimera występuje bardzo rzadko, ale pojawienie się jej w tym stadium może spowodować zaostrzenie choroby i w konsekwencji przyczynić się do ciężkich powikłań.
- Podawanie antybiotyków może być przyczyną nadmiernego rozwoju niewrażliwych bakterii lub grzybów. W przypadku pojawienia się nowych zakażeń grzybiczych lub bakteryjnych podczas leczenia penicyliną, preparat należy natychmiast odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie.
- Antybiotyki o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego (np. penicyliny, cefalosporyny, makrolidy) mogą niekiedy wywoływać rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Zaburzenia prawidłowej flory bakteryjnej w jelitach umożliwia namnożenie pałeczki *Clostridium difficile*, której toksyny wywołują objawy kliniczne rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Dlatego pacjenci, u których biegunka wystąpiła podczas stosowania antybiotyku lub wkrótce po jego odstawieniu, nie powinni sami jej leczyć, lecz zwrócić się do lekarza. W przypadku stwierdzenia rzekomobłoniastego zapalenia jelit konieczne jest niezwłoczne przerwanie podawania benzylopenicyliny i zastosowanie odpowiedniego leczenia. W lżejszych przypadkach wystarcza zwykle odstawienie preparatu, w cięższych podaje się doustnie metronidazol lub wankomycynę. Przeciwwskazane jest podawanie preparatów hamujących perystaltykę jelit lub innych działających zapierająco.
- U pacjentów z niewydolnością nerek lub chorobami układu sercowo-naczyniowego należy rozważyć zmniejszenie dawki.

- U pacjentów otrzymujących duże dawki penicyliny zaleca się kontrolowanie czynności nerek, wątroby i układu krwiotwórczego.
- U pacjentów otrzymujących dożylnie duże dawki penicyliny może wystąpić fałszywie dodatni wynik testów Coombs'a.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

- Probenecyd podany jednocześnie z penicyliną zwiększa stężenie antybiotyku w surowicy krwi.
- Leki wypierające penicylinę z połączeń z białkami mogą powodować zwiększenie jej stężenia w surowicy.
- Podawanie penicyliny z preparatami bakteriostatycznymi, jak erytromycyna, tetracyklina, może zmniejszać bakteriobójcze działanie penicylin.
- Podczas leczenia penicyliną zmniejsza się skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych. Podczas leczenia zaleca się stosowanie dodatkowych skutecznych metod antykoncepcji.

#### **4.6 Ciąża lub laktacja**

Badania przeprowadzone na szczurach, myszach i królikach otrzymujących penicylinę w znacznie większych dawkach od przeciętnych dawek stosowanych u ludzi, nie wykazały teratogennego działania leku. Antybiotyk nie wpływał na płodność, ani nie powodował uszkodzenia płodu. Dotychczasowe obserwacje u kobiet, które podczas ciąży przyjmowały penicylinę, również potwierdzają brak negatywnych oddziaływań penicyliny na płód. Jednak z uwagi na brak odpowiednio liczebnych, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych, benzylopenicylina może być stosowana u kobiet w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Benzylopenicylina w niewielkich ilościach przenika do mleka matki, dlatego podczas podawania benzylopenicyliny kobietom w okresie karmienia piersią należy zachować ostrożność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Brak danych dotyczących wpływu preparatu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

#### 4.8 Działania niepożądane

- **Zaburzenia serca:**

bardzo rzadko obserwowano arytmie.

- **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:**

neutropenia, eozynofilia, trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna pojawiają się rzadko, zwłaszcza u pacjentów, którym podawano duże dawki benzylopenicyliny.

- **Zaburzenia układu nerwowego:**

przemijająca nadmierna ruchliwość, pobudzenie, niepokój, senność, stan dezorientacji, zawroty głowy - ustępują po odstawieniu antybiotyku. Objawy zatrucia potasem takie jak wzmożone odruchy, drgawki, śpiączka mogą pojawić się u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) przyjmujących duże dawki benzylopenicyliny potasowej.

- **Zaburzenia żołądka i jelit:**

rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego - może pojawić się podczas trwania lub po zakończeniu terapii.

- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:**

zwiększenie stężenia azotu mocznikowego, kreatyniny, śródmiąższowe zapalenie nerek obserwowano bardzo rzadko z reguły u pacjentów otrzymujących dożylnie duże dawki antybiotyku lub u pacjentów z już istniejącymi zaburzeniami czynności nerek.

- **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:**

kandydoza skóry i błon śluzowych.

- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:**

niekiedy w miejscu wstrzyknięcia, zwłaszcza po wielokrotnych podaniach na ograniczonej powierzchni, może pojawić się zaczerwienienie, zwłóknienie, atrofia, zakrzepowe zapalenie żył.

- **Zaburzenia układu immunologicznego:**

odczyn Jarischa-Herxheimera, którego objawami są gorączka, uczucie ogólnego rozbicia, ból głowy może niekiedy pojawić się u pacjentów podczas leczenia kiły; ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, choroba posurowicza, wstrząs anafilaktyczny obserwowano bardzo rzadko, zwykle u pacjentów uczulonych na wiele różnych alergenów.

- **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

niezbyt często pojawiają się wysypki, świąd, pokrzywka, rzadziej rumień wielopostaciowy; ciężkie reakcje skórne takie jak zespół Stevensa-Johnsona, martwica



toksyczno-rozplywna naskórka, pęcherzowe złuszczone zapalenie skóry obserwowano bardzo rzadko.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości dotyczą z reguły pacjentów uczulonych na wiele alergenów, którym podaje się duże dawki leku, zwłaszcza parenteralnie. W przypadku wystąpienia reakcji uczuleniowych należy natychmiast odstawić antybiotyki.

- **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:**

niewielkie, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

#### 4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie penicyliny może doprowadzić do podrażnienia ośrodkowego układu nerwowego i wystąpienia drgawek. W przypadku przedawkowania preparat należy odstawić, monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze) i w razie konieczności zastosować leczenie objawowe.

Benzylopenicylina może być usunięta z organizmu podczas hemodializy.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** preparaty przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, penicyliny wrażliwe na  $\beta$ -laktamazy.

**Kod ATC:** J 01 CE 01

Benzylopenicylina jest antybiotykiem z grupy  $\beta$ -laktamów.

Bakteriobójczy mechanizm działania penicyliny polega na hamowaniu biosyntezy ściany komórkowej młodych, namnażających się komórek bakterii. W wyniku blokowania aktywności transpeptydazy penicylina hamuje tworzenie wiązań pomiędzy pentapeptydami mukopolisacharydu ściany komórkowej bakterii. W dalszym etapie, na skutek aktywacji hydrolaz komórkowych dochodzi do lizy komórki bakteryjnej.

Zakres działania przeciwbakteryjnego benzylopenicyliny *in vitro* obejmuje:

gronkowce (z wyjątkiem szczepów wytwarzających penicylinazę), paciorkowce (grupa A, C, G, H, L i M) i pneumokoki. Działa również na *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces bovis*, *Streptobacillus moniliformis*, *Listeria monocytogenes*, *Leptospira*. *Treponema pallidum* wykazuje bardzo dużą wrażliwość na bakteriobójcze działanie benzylopenicyliny.

Niektóre szczepy pałeczek Gram-ujemnych, np. większość szczepów *Escherichia coli*,

WARSZAWA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

wszystkie szczepy *Proteus mirabilis*, *Salmonella* i *Shigella* oraz niektóre szczepy *Aerobacter aerogenes* i *Alcaligenes faecalis*, są wrażliwe bądź umiarkowanie wrażliwe na penicylinę, ale tylko w wysokich stężeniach, uzyskiwanych po podaniu dożylnym.

Oporność na benzylopenicylinę wykazują gronkowce wytwarzające penicylinazę (70-95% wszystkich szczepów).

Benzylopenicylina nie wnika do wnętrza komórki, a zatem nie działa na drobnoustroje wewnątrzkomórkowe.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Benzylopenicylina szybko wchłania się do krwi po podaniu domięśniowym. Po wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 300 000 j.m. lub 1 mln j.m. wchłania się w ciągu 15-30 minut, osiągając maksymalne stężenie odpowiednio około 2 mg/l (3 333 j.m./l) i 12 mg/l (20 000 j.m./l).

Średnie stężenie w osoczu po podaniu dożylnym 5 mln j.m., trwającym 3 do 5 minut, mierzone pod koniec iniekcji, wynosi około 400 mg/l (666 666 j.m.). Podczas dożylnego wlewu ciągłego, trwającego ponad 6 godzin, w którym podawana jest ta sama dawka, uzyskuje się stałe stężenie 12 do 20 mg/l (20 000 j.m. do 33 333 j.m./l). Po podaniu benzylopenicyliny w dawkach 2 mln j.m. w ciągu 2 godzin lub 3 mln j.m. w ciągu 3 godzin, antybiotyk osiąga średnie stężenie około 20 mg/l (33 333 j.m./l).

Okres półtrwania penicyliny w osoczu jest krótki i wynosi około 30 minut, chociaż występują duże różnice osobnicze. U osób z niewydolnością nerek okres półtrwania może być wydłużony nawet do 10 godzin.

U noworodków okres półtrwania benzylopenicyliny w osoczu jest również wydłużony i skraca się z wiekiem z 3,2 godzin w pierwszym tygodniu do 1,7 godzin w drugim i do 1,4 godzin w 3. tygodniu życia. Podanie noworodkom domięśniowo benzylopenicyliny w dawce 50 000 - 100 000 j.m./kg mc. powoduje średnio stężenie maksymalne w osoczu odpowiednio około 25 mg/l (41 666 j.m./l) lub 35 mg/l (58 333 j.m./l).

Z białkami osocza wiąże się w około 45-65%.

Benzylopenicylina dobrze przenika do płynu opłucnowego, osierdziowego, otrzewnowego, torebki stawowej, żółci, nerek, błon śluzowych i moczu, słabiej do płynu owodniowego, krwi płodu, mięśni i płynu mózgowo-rdzeniowego (tylko w stanie zapalnym osiąga 5% stężenia w surowicy).

Źle przenika do kości, tkanki mózgowej, cieczy wodnistej oka i mleka matki.

Benzylopenicylina w około 40% jest metabolizowana w wątrobie do kwasu penicyloilowego.

Wydalana jest głównie z moczem (60 do 90%), w większości w ciągu pierwszej godziny.

Wydalanie benzylopenicyliny można zmniejszyć przez równoczesne podanie probenecydu. U noworodków wydalenie nerkowe jest wolniejsze.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak informacji o przeprowadzeniu długoterminowych badań na zwierzętach dotyczących mutagennych i kancerogennych właściwości benzylopenicyliny.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Nie ma.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Benzylopenicylina ulega inaktywacji w środowisku alkalicznym i kwaśnym oraz w roztworach węglowodanów; nie należy jej łączyć w jednej strzykawce z innymi lekami.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolki szklane zabezpieczone gumowym korkiem i aluminiowym kapslem.

Jedna fiolka zawierająca 1 000 000 j.m., 3 000 000 j.m. lub 5 000 000 j.m. pakowana jest wraz z ulotką w tekturowe pudełko.

### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

#### **Przygotowanie roztworów**

Roztwory penicyliny należy podawać zaraz po przygotowaniu.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

**Podanie domięśniowe**

Zawartość fiołki 1 mln j.m. rozpuścić w około 2 ml wody do wstrzykiwań.

**Podanie dożylnie**

Zawartość fiołki 1 mln j.m. rozpuścić w około 5 do 10 ml wody do wstrzykiwań.

**Wlew dożylny**

Zawartość fiołki 1 mln j.m., 3 mln j.m. lub 5 mln j.m. rozpuścić odpowiednio w co najmniej 10 ml, 30 ml lub 50 ml wody do wstrzykiwań lub roztworze chlorku sodu, a następnie uzupełnić do odpowiedniej objętości wodą do wstrzykiwań lub roztworem chlorku sodu.

Dawki powyżej 2 mln j.m. należy podawać powoli z prędkością nie przekraczającą 500 000 j.m./min.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm” Spółka Akcyjna  
ul. A. Fleminga 2  
03-176 Warszawa

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

dawka	1 000 000 j.m.	777/S 2861 R/3109
dawka	3 000 000 j.m.	778/S 2862 R/3110
dawka	5 000 000 j.m.	6199 R/3613

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

dawka	1 000 000 j.m.	27.10.1972 28.08.1990 18.03.1999 / 30.04.2004 / 28.04.2005
dawka	3 000 000 j.m.	27.10.1972 28.08.1990 18.03.1999 / 30.04.2004 / 28.04.2005
dawka	5 000 000 j.m.	02.03.1995 01.06.2000 / 20.05.2005 / 19.07.2006

2008 -05- 20

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-902 Warszawa  
ul. Miodowa 15

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO  
POD KONTROLĄ  
2009-04-30

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SYNTARPEN, 500 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 500 mg kloksacyliny (*Cloxacillinum*) w postaci soli sodowej.

Substancje pomocnicze: 1 tabletka zawiera ok. 85 mg laktozy.

Pozostałe substancje pomocnicze - patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Kloksacylina jest stosowana w zakażeniach wywoływanych przez gronkowce:

- Zakażenia skóry i tkanek miękkich (czyrączność).
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych.
- Ropne powikłania pooperacyjne i pooperacyjne.
- Zapalenie kości i szpiku, głównie pourazowe - postać doustną podaje się w późniejszym etapie leczenia.

**Uwaga!** Przed rozpoczęciem leczenia kloksacyliną należy przeprowadzić badanie

lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju. Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana leku.

Podejmując decyzję o leczeniu należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wielkość dawki zależy od ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-852 Warszawa  
ul. Miodowa 16

### **Dorośli i dzieci o masie ciała powyżej 20 kg**

Zwykle stosuje się 500 mg co 6 godzin. W bardzo ciężkich zakażeniach zaleca się podawanie kloksacyliny domięśniowo lub dożylnie.

### **Dzieci o masie ciała do 20 kg**

Zaleca się podawanie kloksacyliny dożylnie.

### **Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek**

Należy zachować ostrożność stosując lek u chorych z niewydolnością nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki leku lub wydłużenie odstępu pomiędzy dawkami.

### **Czas leczenia**

Czas leczenia zależy od ciężkości i rodzaju zakażenia.

Kloksacylinę, tak jak i inne antybiotyki, podawać przez 2 do 4 dni po ustąpieniu objawów.

### **Sposób podawania**

Lek należy przyjmować godzinę przed lub dwie godziny po posiłku.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na antybiotyki beta-laktamowe oraz którykolwiek składnik preparatu.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

- Przed podaniem kloksacyliny należy przeprowadzić dokładny wywiad z pacjentem odnośnie występowania w przeszłości nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne leki.

Bardzo rzadko w czasie leczenia kloksacyliną mogą wystąpić ciężkie objawy nadwrażliwości w postaci reakcji anafilaktycznej. Większe prawdopodobieństwo takiej reakcji występuje po podaniu antybiotyku drogą parenteralną. Prawdopodobieństwo reakcji nadwrażliwości jest większe u osób ze skłonnością do reakcji alergicznych na wiele różnych substancji. Reakcje takie opisywano u osób z alergią na penicylinę. W przypadku wstrząsu anafilaktycznego lub obrzęku naczynioruchowego w pierwszej kolejności należy podać adrenalinę, następnie lek przeciwhistaminowy, a jako ostatni - kortykosteroid. Należy również monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze krwi).

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Włodowska 45

- W trakcie długotrwałego stosowania kloksacyliny należy okresowo kontrolować czynność nerek, wątroby oraz morfologię krwi obwodowej.
- Podczas stosowania kloksacyliny, zwłaszcza przez dłuższy czas, może wystąpić nadmierny rozwój niewrażliwych na antybiotyki drobnoustrojów. W przypadku pojawienia się symptomów wskazujących na rozwój np. grzybicy należy odstawić lek i zalecić odpowiednie leczenie.
- Antybiotyki o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego (np. penicyliny, cefalosporyny, makrolidy) mogą niekiedy wywoływać rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Zaburzenie prawidłowej flory bakteryjnej w jelitach może prowadzić do namnożenia się pałeczki *Clostridium difficile*, której toksyny wywołują objawy kliniczne rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Dlatego pacjenci, u których biegunka wystąpiła podczas stosowania kloksacyliny lub wkrótce po jej odstawieniu powinni zwrócić się do lekarza. W przypadku stwierdzenia rzekomobłoniastego zapalenia jelit konieczne jest niezwłoczne przerwanie podawania kloksacyliny i zastosowanie odpowiedniego leczenia. W lżejszych przypadkach wystarcza zwykle odstawienie leku, w cięższych podaje się doustnie metronidazol lub wankomycynę. Przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit lub innych działających zapierająco.
- Ze względu na zawartość laktozy lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Probenecyd zwiększa stężenie kloksacyliny w surowicy oraz wydłuża jej okres półtrwania.
- Kloksacylina nasila działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych.
- Kloksacylina może powodować zwolnienie eliminacji metotreksatu przez kanaliki nerkowe, co prowadzi do wzrostu toksyczności metotreksatu.
- Pacjenci uczuleni na cefalosporyny mogą wykazywać nadwrażliwość również na kloksacylinę (tak zwana krzyżowa alergia).
- Kloksacylina może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny. Zaleca się stosowanie dodatkowo niehormonalnych metod antykoncepcji u pacjentów otrzymujących ten antybiotyk.
- Kloksacylina wykazuje synergizm z ampicyliną i kwasem fusydowym.
- Z erytromycyną, tetracyklinami, chloramfenikolem działa antagonistycznie.

- Stosowanie kloksacyliny wpływa na wyniki oznaczeń 17-oksosteroidów i oksogennych steroidów w moczu oraz może powodować fałszywie dodatnie wyniki testów redukcyjnych oznaczania glukozy w moczu.

#### 4.6 Ciąża i laktacja

Z uwagi na brak odpowiednio licznych, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych, oraz fakt, że wyniki badań nad rozmnażaniem u zwierząt nie zawsze w pełni odzwierciedlają działanie leku na płód u ludzi, kloksacylinę można podawać kobietom w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Lek jest wydzielany do mleka matki. Podczas podawania kloksacyliny kobietom karmiącym piersią należy zachować ostrożność, ponieważ lek może powodować działania niepożądane u karmionego dziecka (uczulenie, biegunkę, zakażenie drożdżakami).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak danych dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

#### 4.8 Działania niepożądane

Kloksacylina, tak jak wszystkie penicyliny jest z reguły dobrze tolerowana, a działania niepożądane występują stosunkowo rzadko.

Działania niepożądane pojawiające się po zastosowaniu produktu leczniczego można sklasyfikować jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

##### - Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

*bardzo rzadko:* przemijająca eozynofilia, leukopenia, neutropenia, zaburzenia czynności płytek krwi, trombocytopenia, agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna.

##### - Zaburzenia żołądka i jelit:

*bardzo rzadko:* nudności, wymioty, rzekomobłoniaste zapalenie jelit, biegunka, zapalenie jamy ustnej, czarny język włochaty.

##### - Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

bezmocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności kanalików nerkowych.

Objawami tych zaburzeń są najczęściej wysypka, gorączka, eozynofilia, **krwimocz**.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Śniadeckich 15



białkomocz. Występują one *bardzo rzadko*, z reguły u pacjentów otrzymujących duże dawki leku i (lub) z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Ustępują po odstawieniu leku.

- **Zaburzenia układu nerwowego:**

*bardzo rzadko*: objawy neurotoksyczności (przemijająca nadmierna ruchliwość, pobudzenie, niepokój, senność, stan dezorientacji i (lub) zawroty głowy). Objawy te z reguły pojawiają się u pacjentów z niewydolnością nerek otrzymujących duże dawki leku.

- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:**

*bardzo rzadko*: gorączka, ból i zawroty głowy - ustępują po odstawieniu leku.

- **Zaburzenia układu immunologicznego:**

Reakcje nadwrażliwości występują z reguły u pacjentów uczulonych na wiele alergenów, z astmą, katarzem siennym lub pokrzywką w wywiadzie, którym podaje się duże dawki leku, zwłaszcza parenteralnie.

W przypadku wystąpienia którejś z niżej wymienionych reakcji uczuleniowych należy natychmiast odstawić lek.

*bardzo rzadko*: natychmiastowe reakcje alergiczne (pokrzywka, świąd, obrzęk naczyńnioruchowy, skurcz kratni, skurcz oskrzeli, spadek ciśnienia, zapaść naczyniowa, śmierć), opóźnione reakcje alergiczne takie jak gorączka, złe samopoczucie, pokrzywka, bóle mięśni, bóle stawów, bóle brzucha, wysypki skórne (mogą wystąpić 48 godzin do 2-4 tygodni po rozpoczęciu terapii), objawy choroby posurowiczej, alergiczne zapalenie naczyń.

- **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

*bardzo rzadko*: wysypka, świąd, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, pęcherzowe złuszczone zapalenie skóry.

- **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:**

*bardzo rzadko*: podwyższona aktywność aminotransferaz, a w pojedynczych przypadkach może wystąpić żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby. Objawy te mijają po odstawieniu preparatu.

#### 4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania lek należy natychmiast odstawić i wdrożyć leczenie objawowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, penicyliny odporne na  $\beta$ -laktamazy.

**Kod ATC:** J 01 CF 02

Kloksacylina jest antybiotykiem należącym do grupy penicylin półsyntetycznych o budowie izoksazolidowej. Bakteriobójczy mechanizm działania kloksacyliny polega na hamowaniu biosyntezy ściany komórkowej bakterii. Kloksacylina w wyniku blokowania aktywności transpeptydazy, hamuje tworzenie wiązań pomiędzy pentapeptydami glikopeptydu ściany komórkowej bakterii. Następnie, na skutek aktywacji hydrolaz komórkowych, dochodzi do lizy komórki bakteryjnej.

Antybiotyk ten charakteryzuje się opornością na penicylinazy gronkowcowe.

Zakres działania przeciwbakteryjnego kloksacyliny *in vitro* obejmuje:

#### **Bakterie Gram-dodatnie**

*Staphylococcus spp.* - kloksacylina najsilniej działa na gronkowce, również na szczepy odporne na penicylinę benzylową. Nie działa na szczepy metacyliinooporne.

Ponadto działa na paciorkowce  $\beta$ -hemolizujące, *Streptococcus pneumoniae* oraz na beztlenowe ziarniaki.

#### **Bakterie Gram-ujemne**

Kloksacylina działa na ziarniaki Gram-ujemne znacznie słabiej niż na gronkowce.

Wrażliwe na nią są dwinki z rodzaju *Neisseria* (np. *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*).

Mimo iż w warunkach *in vitro* kloksacylina działa na różne szczepy bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, to w klinice stosowana jest najczęściej w zakażeniach wywoływanych przez gronkowce.

W zakażeniach wywołanych przez pałeczki Gram-ujemne i drobnoustroje z rodzaju *Enterococcus* kloksacylina jest nieskuteczna.

Szczepy gronkowców odporne na kloksacylinę wykazują również oporność na inne penicyliny i cefalosporyny (całkowita oporność krzyżowa).

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kloksacylina zachowuje stabilność w środowisku kwaśnym, co umożliwia jej podawanie również w postaci doustnej. Po podaniu doustnym wchłanianie się częściowo, a posiłek zmniejsza jej wchłanianie.

Po doustnym podaniu 500 mg kloksacyliny maksymalne stężenie w surowicy krwi wynoszące 8 - 12  $\mu\text{g/ml}$  występuje po około 1 godzinie.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

Kloksacylina z białkami surowicy wiąże się w około 95%, a jej okres półtrwania wynosi 30 do 45 minut. U pacjentów z niewydolnością nerek zwiększa się do 1 – 2 godzin. Kloksacylina dobrze przenika do zmienionych zapalnie kości i stawów, płynu opłucnowego, maziowego, jam surowiczych, ropy. Przenika przez łożysko i do mleka matki. Do płynu mózgowo-rdzeniowego kloksacylina przenika tylko w stanach zapalnych. Wydalana jest głównie przez nerki (około 40-60%), w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydalania kanalikowego, oraz w niewielkiej ilości z żółcią (około 10%).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak informacji o przeprowadzeniu długoterminowych badań na zwierzętach dotyczących kancerogennych, mutagennych oraz teratogennych właściwości kloksacyliny.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych:**

*rdzeń tabletki:* skrobia ziemniaczana, żelatyna, talk, karboksymetyloskrobia sodowa, magnezu stearynian, laktoza jednowodna;

*otoczka:* ftalan acetylcelulozy, makrogol 6000, talk, tytanu dwutlenek.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu:**

Przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła i wilgoci.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister (PVC/Al) zawierający 16 tabletek w tekturowym pudełku.

### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Nie ma specjalnych zaleceń oprócz podanych w punkcie 4.2.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna  
ul. A. Fleminga 2  
03-176 Warszawa

**8. NUMERY(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

1650  
R/2957

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO  
OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

30.04.1988  
18.03.1999 / 22.04.2004

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008-06-16

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 4b  
4\*03\*08ost

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SYNTARPEN, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 1 g kloksacyliny (*Cloxacillinum*) w postaci kloksacyliny sodowej.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Kloksacylina jest stosowana w zakażeniach wywoływanych przez gronkowce.

- Zakażenia skóry i tkanek miękkich (czyracznosc)
- Zapalenie wsierdza, zakażenia ośrodkowego układu nerwowego
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych
- Ropne powikłania pooperacyjne i pooperacyjne
- Zapalenie kości i stawów, głównie pourazowe; w późniejszym etapie leczenia podaje się postać doustną
- Posocznica

**Uwaga!** Przed rozpoczęciem leczenia kloksacyliną należy przeprowadzić badanie lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju. Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana leku.

W przypadku, kiedy szczep wrażliwy na kloksacylinę jest także wrażliwy na penicylinę, należy stosować penicylinę benzylową, która wykazuje wyższą aktywność od kloksacyliny w stosunku do wrażliwych szczepów gronkowców.

Podając kloksacylinę należy uwzględnić oficjalne wytyczne, dotyczące odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Wielkość dawki zależy od stopnia ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała.

##### **Dorośli**

W zależności od rodzaju i nasilenia zakażenia stosuje się domięśniowo lub dożylnie 1-2 g co 4-6 godzin.

Maksymalna dawka dobową wynosi 12 g.

### **Dzieci**

Zwykle stosuje się dożylnie lub domięśniowo od 100 do 200 mg/kg mc. na dobę w 4 dawkach podzielonych (co 6 godzin). W ciężkich zakażeniach dawkę można zwiększyć od 100 do 300 mg/kg mc. na dobę w 4-6 dawkach podzielonych.

### **Zapalenie płuc wywołane przez *Staphylococcus aureus***

Dorośli: 1-2 g dożylnie lub domięśniowo co 6 godzin przez 10 do 14 dni.

Dzieci powyżej 5 lat: 50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie lub domięśniowo co 6 godzin przez 10-14 dni.

Dzieci w wieku od 2 miesięcy do 5 lat: 25-50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) doustnie co 6 godzin, w skojarzeniu z gentamycyną w dawce 7,5 mg/kg mc. podawaną dożylnie w 1-3 podzielonych dawkach przez co najmniej 3 tygodnie.

### **Szpitalne zapalenie płuc**

Dorośli: 1-2 g dożylnie co 6 godzin, w skojarzeniu z gentamycyną 5-7 mg/kg mc. w dawkach podzielonych przez 7 dni.

Dzieci: 50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie co 6 godzin, w skojarzeniu z gentamycyną w dawce 7,5 mg/kg mc. w 1-3 dawkach podzielonych przez 7 dni.

W szpitalach o dużym rozpowszechnieniu szczepów metacylinoopornych *Staphylococcus aureus*: stosuje się wankomycynę.

### **Ropne zapalenie mięśni**

Dorośli: 2 g dożylnie lub domięśniowo co 6 godzin przez 5-10 dni (jeśli wystąpi poprawa kliniczna, można zmienić na podanie doustne 500 mg co 6 godzin).

Dzieci: 25-50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie lub domięśniowo co 6 godzin przez 5-10 dni. Jeśli wystąpi poprawa można zmienić na podanie doustne 12,5-25 mg/kg mc. (maksymalnie 500 mg) co 6 godzin.

### **Septyczne zapalenie stawów - leczenie empiryczne**

Dorośli: 2 g dożylnie lub domięśniowo co 6 godzin, w skojarzeniu z ceftriaksonem, 1-2 g dożylnie lub domięśniowo co 24 godziny.

Dzieci powyżej 2 miesięcy: 25-50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie lub domięśniowo co 6 godzin, w skojarzeniu z ceftriaksonem, podawanym dożylnie lub domięśniowo w dawce 25-50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) co 24 godziny.

Noworodki: 25-50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie lub domięśniowo co 6 godzin, w skojarzeniu z cefotaksymem, podawanym dożylnie w dawce 50-75 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) co 8 godzin.

### **Septyczne zapalenie stawów wywołane przez *Staphylococcus aureus***

Dorośli: 2 g dożylnie lub domięśniowo co 6 godzin przez 2-3 tygodnie (gdy czas trwania leczenia pozajelitowego jest mniejszy niż 2-3 tygodnie, dodatkowo należy zastosować 1 g doustnie co 6 godzin).

Dzieci powyżej 5 lat: 25-50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie lub domięśniowo co 4-6 godzin przez 4-6 dni (lub do wystąpienia poprawy klinicznej), a następnie 25 mg/kg mc. (maksymalnie 500 mg) doustnie, co 6 godzin do zakończenia 2-3 tygodniowego okresu leczenia, lub 25 mg/kg mc. (maksymalnie 500 mg) doustnie co 6 godzin, do zakończenia 2-3 tygodniowego cyklu leczenia, po zastosowaniu ceftriaksonu dożylnie lub domięśniowo w dawce 50-75 mg/kg mc. (maksymalnie 1 g) co 24 godziny przez 4-6 dni (lub do wystąpienia poprawy klinicznej).

Dzieci w wieku od 2 miesięcy do 5 lat: 25-50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie lub domięśniowo co 4-6 godzin, w skojarzeniu z ceftriaksonem podawanym dożylnie lub domięśniowo 50-75 mg/kg mc. (maksymalnie 1 g) co 24 godziny przez 4-6 dni (lub do wystąpienia poprawy klinicznej), a następnie 12,5 mg/kg mc. (maksymalnie 500 mg) doustnie, raz na 6 godzin do zakończenia okresu leczenia 2-3 tygodni.

Noworodki: 25-50 mg/kg mc. dożylnie lub domięśniowo (maksymalnie 2 g) co 4-6 godzin,

w skojarzeniu z cefotaksymem 50-75 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) co 8 godzin przez 4-6 dni (lub do wystąpienia poprawy klinicznej), a następnie 12,5 mg/kg mc. doustnie (maksymalnie 500 mg), co 6 godzin do zakończenia 2-3 tygodniowego okresu leczenia.

### **Infekcyjne zapalenia wsierdza - początkowe leczenie empiryczne**

Dorośli: 2 g dożylnie co 4 godziny, w skojarzeniu z benzylopenicyliną podawaną w dawce 3 mln j.m. co 4 godziny i gentamycyną 2 mg/kg mc. co 8 godzin, dożylnie.

Dzieci: 50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie co 4 godziny, w skojarzeniu z benzylopenicyliną 50000 j.m. kg mc. (maksymalnie 3 mln j.m.) co 4 godziny i gentamycyną 2,5 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) co 8 godzin, dożylnie.

### **Zapalenie wsierdza wywołane przez szczepy metycylinowrażliwe *Staphylococcus aureus***

Dorośli: 2 g dożylnie co 4 godziny przez 6 tygodni, dodatkowo przez pierwsze 7 dni należy zastosować gentamycynę w dawce 1 mg/kg mc. co 8 godzin, w podaniu dożylnym.

Dzieci: 50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie co 4 godziny w ciągu 6 tygodni. Dodatkowo należy przez pierwsze 7 dni zastosować gentamycynę w dawce 1 mg/kg mc. co 8 godzin, w podaniu dożylnym.

### **Posocznica - początkowe leczenie empiryczne**

Dorośli i dzieci powyżej 5 lat: 2g dożylnie co 4-6 godziny, alternatywnie w skojarzeniu z gentamycyną podawaną dożylnie w dawce 5-7 mg/kg mc. co 24 godziny lub gentamycyną 1,5 mg/kg mc., podawaną dożylnie lub domięśniowo co 8 godzin.

Dzieci w wieku od 2 miesięcy do 5 lat: 50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie co 4-6 godzin, w skojarzeniu z ceftriaksonem 50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie lub domięśniowo co 24 godziny.

Noworodki: 50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie co 4-6 godzin, w skojarzeniu z cefotaksymem 50-75 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie co 8 godzin.

### **Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4)**

Należy zachować ostrożność stosując antybiotyk u pacjentów z niewydolnością nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki leku lub wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami.

### **Czas leczenia**

Czas leczenia zależy od ciężkości i rodzaju zakażenia.

Antybiotyk należy podawać jeszcze przez 2 do 4 dni po ustąpieniu objawów.

### **Sposób podawania**

Kloksacylinę można podawać we wstrzyknięciach domięśniowych lub dożylnych, w infuzji dożylniej lub w postaci wstrzyknięć do jamy opłucnej. We wstrzyknięciach dożylnych należy podawać kloksacylinę przez 2 minuty.

Roztwory należy przygotowywać tuż przed podaniem.

W infuzji dożylniej kloksacylinę należy podawać przez 30-40 minut.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne antybiotyki beta-laktamowe.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed podaniem kloksacyliny należy przeprowadzić dokładny wywiad z pacjentem odnośnie występowania w przeszłości nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne leki.

Bardzo rzadko w czasie leczenia kloksacyliną mogą wystąpić ciężkie objawy nadwrażliwości w postaci reakcji anafilaktycznej. Większe prawdopodobieństwo takiej reakcji występuje po podaniu antybiotyku

drogą parenteralną. Prawdopodobieństwo reakcji nadwrażliwości jest większe u osób ze skłonnością do reakcji alergicznych na wiele różnych substancji oraz u pacjentów z astmą oskrzelową. Reakcje takie opisywano u osób z alergią na penicylinę.

Jeśli u pacjenta wystąpi wstrząs anafilaktyczny lub obrzęk naczynioruchowy, w pierwszej kolejności należy podać adrenalinę, następnie lek przeciwhistaminowy, a jako ostatni – kortykosteroid. Należy również monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze krwi).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych występują najczęściej u pacjentów otrzymujących duże dawki leku i (lub) z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek i ustępują po odstawieniu leku (patrz punkt 4.8). Z tego powodu w trakcie długotrwałego stosowania kloksacyliny należy okresowo kontrolować czynność nerek, wątroby oraz morfologię krwi obwodowej.

W przypadku wystąpienia niewydolności nerek powiązanej z zaburzeniami czynności wątroby należy regularnie monitorować stężenia kloksacyliny w surowicy krwi.

Przedłużone stosowanie kloksacyliny, może sporadycznie powodować nadmierny wzrost opornych bakterii lub drożdżaków. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy nadkażenia.

Jeśli wystąpi ciężka, uporczywa biegunka, należy wziąć pod uwagę możliwość rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy (w większości przypadków wywołanego przez *Clostridium difficile*). W takim przypadku należy przerwać stosowanie kloksacyliny i rozpocząć odpowiednie leczenie. Podawanie środków hamujących perystaltykę jest przeciwwskazane.

U pacjentów z mukowiscydozą należy kontrolować stężenie kloksacyliny w surowicy krwi i rozważyć podanie większej dawki.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Pacjenci uczuleni na cefalosporyny mogą wykazywać nadwrażliwość również na kloksacylinę (tak zwana krzyżowa alergia).

Probenecyd zwiększa stężenie kloksacyliny w surowicy oraz wydłuża jej okres półtrwania.

Leki przeciwzakrzepowe: kloksacylina nasila działanie leków przeciwzakrzepowych (np. warfaryna), co może prowadzić do krwotoku.

Metotreksat: kloksacylina może powodować zwolnienie eliminacji metotreksatu przez kanaliki nerkowe, co prowadzi do wzrostu toksyczności metotreksatu.

Doustne środki antykoncepcyjne: kloksacylina może zmniejszać skuteczność doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny. Zaleca się stosowanie dodatkowo niehormonalnych metod antykoncepcji u pacjentek otrzymujących ten antybiotyk.

Ampicylina i kwas fusydynowy: kloksacylina wykazuje synergizm z ampicyliną i kwasem fusydynowym.

Erytromycyna, tetracykliny, chloramfenikol wraz z kloksacyliną działają antagonistycznie.

Antybiotyki aminoglikozydowe i kloksacylina są niezgodne fizykochemicznie, należy unikać stosowania jednoczesnego stosowania tych antybiotyków.

Prokwanil może powodować spadek stężenia kloksacyliny w surowicy i obniżać skuteczność leczenia.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych:

Stosowanie kloksacyliny wpływa na wyniki oznaczeń 17-oksosteroidów i oksogennych steroidów w moczu oraz może powodować fałszywie dodatnie wyniki oznaczania glukozy w moczu metodami redukcyjnymi.



## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Ponieważ brak jest odpowiednio liczebnych, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych, oraz ponieważ wyniki badań nad rozmnażaniem u zwierząt nie zawsze w pełni odzwierciedlają działanie leku na płód u ludzi, kloksacylinę można podawać kobietom w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

### Karmienie piersią

Kloksacylina przenika do mleka. Podczas podawania kloksacyliny kobietom karmiącym piersią należy zachować ostrożność, ponieważ lek może powodować działania niepożądane u karmionego dziecka (uczulenie, biegunkę, zakażenie drożdżakami).

### Płodność

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania kloksacyliny u ludzi. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu kloksacyliny na sprawność psychofizyczną.

## 4.8 Działania niepożądane

Kloksacylina, tak jak wszystkie penicyliny jest najczęściej dobrze tolerowana, a działania niepożądane występują stosunkowo rzadko.

Częstość działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego określono następująco:  
bardzo często ( $\geq 1/10$ ),  
często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),  
niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ),  
rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ),  
bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ),  
nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

*Bardzo rzadko:* przemijająca eozynofilia, leukopenia, neutropenia, zaburzenia czynności płytek krwi, małopłytkowość, agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna.

### Zaburzenia układu immunologicznego

*Bardzo rzadko:* natychmiastowe reakcje alergiczne (obrzęk naczynioruchowy, skurcz kratni, skurcz oskrzeli, spadek ciśnienia, zapaść naczyniowa, śmierć), opóźnione reakcje alergiczne takie jak gorączka, złe samopoczucie, bóle mięśni, bóle stawów, bóle brzucha, wysypki skórne (mogą wystąpić 48 godzin do 2-4 tygodni po rozpoczęciu terapii), objawy choroby posurowiczej, alergiczne zapalenie naczyń.

Reakcje nadwrażliwości występują najczęściej u pacjentów uczulonych na wiele alergenów, z astmą, katarem siennym lub pokrzywką w wywiadzie, którym podaje się duże dawki leku, zwłaszcza parenteralnie.

W przypadku wystąpienia którejś z wyżej wymienionych reakcji uczuleniowych należy natychmiast odstawić lek (patrz punkt 4.4).

### Zaburzenia układu nerwowego

*Bardzo rzadko:* objawy neurotoksyczności (przemijająca nadmierna ruchliwość, pobudzenie, niepokój, senność, stan dezorientacji i (lub) zawroty głowy). Objawy te pojawiają się głównie u pacjentów z niewydolnością nerek otrzymujących duże dawki leku.

### Zaburzenia żołądka i jelit

*Często:* biegunka

*Bardzo rzadko:* nudności, wymioty, rzekomobłoniaste zapalenie jelit, zapalenie jamy ustnej, czarny język włochaty.

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

*Bardzo rzadko:* podwyższona aktywność aminotransferaz, a w pojedynczych przypadkach może wystąpić żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby. Objawy te mijają po odstawieniu produktu.

### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Bardzo rzadko:* wysypka, świąd, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, pęcherzowe złuszczone zapalenie skóry.

Natychmiastowe wystąpienie pokrzywki świadczy o reakcji alergicznej na kloksacylinę i wówczas należy zaprzestać leczenia. Wysypki skórne mogą wystąpić 48 godzin do 2-4 tygodni po rozpoczęciu terapii, jako opóźnione reakcje uczuleniowe.

### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

*Bardzo rzadko:* bezmocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności kanalików nerkowych. Objawami tych zaburzeń są najczęściej wysypka, gorączka, eozynofilia, krwiomocz, białkomocz. Występują one, najczęściej u pacjentów otrzymujących duże dawki leku i (lub) z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Ustępują po odstawieniu leku.

### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

*Rzadko:* zaczerwienienie skóry w miejscu podania lub zakrzepowe zapalenie żył;

*Bardzo rzadko:* gorączka, ból i zawroty głowy – ustępują po odstawieniu leku.

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

W wyniku przedawkowania leku mogą pojawić się nasilone działania niepożądane. W razie przedawkowania należy przerwać podawanie leku, monitorować podstawowe czynności życiowe i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie postępowanie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, penicyliny odporne na  $\beta$ -laktamazy, kod ATC: J01CF02

Kloksacylina jest antybiotykiem należącym do grupy penicylin półsyntetycznych pochodnych izoksazolu. Mechanizm działania bakteriobójczego kloksacyliny polega na hamowaniu biosyntezy

ściany komórkowej bakterii. Kloksacylina w wyniku blokowania aktywności transpeptydazy, hamuje tworzenie wiązań pomiędzy pentapeptydami glikopeptydu ściany komórkowej bakterii. Następnie, na skutek aktywacji hydrolaz komórkowych, dochodzi do lizy komórki bakteryjnej. Antybiotyk ten charakteryzuje się opornością na penicylinazy gronkowcowe. Wykazuje synergizm z kwasem fusydowym i ampicyliną.

Zakres działania przeciwbakteryjnego kloksacyliny *in vitro* obejmuje:

#### Bakterie Gram-dodatnie

*Staphylococcus spp.* – kloksacylina najsilniej działa na gronkowce, również na szczepy odporne na penicylinę benzylową. Wykazuje cztery do ośmiu razy wyższą aktywność wobec *Staphylococcus aureus* niż metycylina. Nie działa na szczepy metycylinooporne.

Ponadto działa na paciorkowce  $\beta$ -hemolizujące, *Streptococcus pneumoniae* oraz na beztlenowe ziarniaki.

#### Bakterie Gram-ujemne

Kloksacylina działa na ziarniaki Gram-ujemne znacznie słabiej niż na gronkowce. Wrażliwe na nią są dwoinki z rodzaju *Neisseria* (np. *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*).

Mimo iż w warunkach *in vitro* kloksacylina działa na różne szczepy bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, to w klinice stosowana jest najczęściej w zakażeniach wywołanych przez gronkowce.

W zakażeniach wywołanych przez pałeczki Gram-ujemne i drobnoustroje z rodzaju *Enterococcus* kloksacylina jest nieskuteczna.

Szczepy gronkowców odporne na kloksacylinę wykazują również oporność na inne penicyliny i cefalosporyny (całkowita oporność krzyżowa).

Większość szczepów gronkowców (w niektórych środowiskach nawet ponad 90%) wytwarza penicylinazy; ale jeśli szczep wrażliwy na kloksacylinę jest także wrażliwy na penicylinę, należy stosować penicylinę benzylową, która wykazuje wyższą aktywność od kloksacyliny w stosunku do wrażliwych szczepów gronkowców.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Kloksacylina zachowuje stabilność w środowisku kwaśnym, co umożliwia jej podawanie również w postaci doustnej.

Po podaniu domięśniowym 500 mg kloksacyliny maksymalne stężenie w surowicy krwi wynoszące 15  $\mu\text{g/ml}$  występuje po około 30 minutach.

Po podaniu 2 g kloksacyliny w infuzji dożylniej w czasie 20 minut maksymalne stężenie wynosi 280  $\mu\text{g/ml}$ , a w czasie 30 minut maksymalne stężenie wynosi 100  $\mu\text{g/ml}$ . Po 2 godzinach stężenie wynosi 0,6  $\mu\text{g/ml}$

### Dystrybucja

Kloksacylina z białkami krwi wiąże się w około 95%.

Kloksacylina dobrze przenika do zmienionych zapalnie kości i stawów, płynu opłucnowego, maziowego, jam surowiczych, ropy. Przenika przez łożysko i do mleka. Do płynu mózgowo-rdzeniowego kloksacylina przenika tylko w stanach zapalnych.

### Eliminacja

Okres półtrwania wynosi 30 minut do 45 minut. U pacjentów z niewydolnością nerek zwiększa się do 1 – 2 godzin.

Kloksacylina wydalana jest głównie przez nerki (około 40 do 60%), w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydalania kanalikowego, oraz w niewielkiej ilości z żółcią (około 10%).

Kloksacylina jest w minimalnym stopniu usuwana metodą hemodializy i dializy otrzewnowej, do 5%.

U pacjentów z mukowiscydozą eliminacja kloksacyliny następuje trzy razy szybciej niż u zdrowych pacjentów. W tej grupie pacjentów stosuje się większe dawki przy jednoczesnym monitorowaniu stężenia w surowicy.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak informacji o przeprowadzeniu długookresowych badań na zwierzętach, dotyczących właściwości mutagennych, rakotwórczych oraz teratogennych kloksacyliny.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Nie zawiera.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Kloksacyliny nie należy mieszać z aminoglikozydami, tetracyklinami, erytromycyną, polimyksyną B oraz preparatami krwi i hydrolizatami białkowymi. W przypadku konieczności podania kloksacyliny z innym lekiem, oba produkty należy podać osobno, w różne miejsca, zachowując około godziny odstępu.

### **6.3 Okres ważności**

Przed otwarciem fiolki

2 lata

Po otwarciu fiolki i przygotowaniu roztworu

Roztwory kloksacyliny należy podawać bezpośrednio po przygotowaniu.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać fiolkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po sporządzeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka szklana o pojemności 20 ml zabezpieczona korkiem gumowym i aluminiowym kapslem w tekturowym pudełku.

1 g proszku

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

#### **Przygotowanie roztworów**

Wstrzyknięcie domięśniowe

1 g proszku rozpuścić w 4 ml wody do wstrzykiwań.

Wstrzyknięcie dożylnie

1 g proszku rozpuścić w 20 do 40 ml wody do wstrzykiwań. Wstrzykiwać powoli w ciągu 2 minut.



Infuzja dożylna

Zawartość fiołki należy rozpuścić w około 500 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy i podawać przez 30 do 40 minut.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna  
ul. A. Fleminga 2  
03-176 Warszawa

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 9289

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 kwietnia 2002  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 listopada 2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

grudzień 2018

2008-05-16

SPRAWDZONO  
POD WZGLĘDEM  
MERYTORYCZNYM

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

TACLAR 250 mg tabletki powlekane

TACLAR 500 mg tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka powlekana zawiera 250 mg lub 500 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).

Substancje pomocnicze, patrz: punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Taclar 250 mg: tabletki okrągłe, barwy białej lub prawie białej.

Taclar 500 mg: tabletki owalne, barwy białej lub prawie białej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Preparat jest wskazany w leczeniu podanych niżej zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na klarytromycynę.

- Zakażenia górnych dróg oddechowych: np. zapalenie migdałków i gardła, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego.
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych: np. ostre i przewlekłe zapalenie oskrzeli, bakteryjne lub atypowe zapalenie płuc.
- Niepowikłane zakażenia skóry.
- Leczenie atypowych mikobakterioz wywoływanych przez kompleks *Mycobacterium avium intracellulare* u pacjentów z AIDS.
- Choroba wrzodowa dwunastnicy wywołana przez *Helicobacter pylori*, najczęściej w skojarzeniu z amoksycyliną i inhibitorem pompy protonowej (np. omeprazolem, lansoprazolem).

**Uwaga!** Przed rozpoczęciem leczenia klarytromycyną należy przeprowadzić badanie lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju. Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana leku.

Podejmując decyzję o leczeniu produktem Taclar należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Wielkość dawki zależy od stopnia ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała.

##### **Dorośli**

Zwykle podaje się 250 mg dwa razy na dobę; w ciężkich zakażeniach dawkę można zwiększyć do 500 mg dwa razy na dobę.

W chorobie wrzodowej dwunastnicy wywoływanej przez *Helicobacter pylori* - w zależności od przyjętego schematu np.:

leczenie trójskładnikowe – klarytromycyna - 500 mg, amoksycylina - 1 g, lansoprazol – 30 mg (lub inny inhibitor pompy protonowej w odpowiedniej dawce); leki należy przyjmować jednocześnie, dwa razy na dobę, co 12 godzin, zwykle przez 14 dni.

##### **Dzieci**

Zwykle podaje się 15 mg/kg mc. na dobę w dwóch dawkach podzielonych, co 12 godzin. Czas leczenia od 5 do 10 dni.

##### **Pacjenci z niewydolnością nerek**

U pacjentów z niewydolnością nerek, z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min, dawkę leku należy zmniejszyć do połowy i (lub) wydłużyć przerwę między kolejnymi podaniami antybiotyku np. 250 mg raz na dobę lub 250 mg dwa razy na dobę w cięższych zakażeniach. Czas leczenia tych pacjentów nie powinien przekraczać 14 dni.

##### **Pacjenci z niewydolnością wątroby**

Klarytromycyna jest metabolizowana głównie w wątrobie. Dlatego u pacjentów z niewydolnością wątroby antybiotyk należy stosować z zachowaniem szczególnych środków ostrożności, regularnie kontrolując parametry czynności wątroby. Jeżeli jest to konieczne, należy odpowiednio zmodyfikować schemat dawkowania. Zazwyczaj u

pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i zachowaną prawidłową czynnością nerek zmiana dawkowania nie jest konieczna.

### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Zmiana dawkowania nie jest konieczna.

### **Czas leczenia**

Czas leczenia zależy od ciężkości i rodzaju zakażenia. Lek stosuje się zwykle od 7 do 14 dni. Leczenie należy kontynuować jeszcze przez 2 kolejne dni po ustąpieniu objawów choroby. W przypadku zakażeń wywołanych przez wrażliwe paciorkowce  $\beta$ -hemolizujące leczenie powinno trwać przez co najmniej 10 dni, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań (np.: gorączki reumatycznej, zapalenia kłębuszków nerkowych).

W erydykacji *Helicobacter pylori* klarytromycynę stosuje się zwykle od 7 do 14 dni.

Leczenie rozsianej postaci zakażenia wywołanego przez kompleks *Mycobacterium avium* (MAC), u pacjentów zakażonych HIV, należy kontynuować dopóki obserwuje się korzystne działanie kliniczne i bakteriologiczne. Klarytromycynę należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami działającymi na *Mycobacterium*.

### **Sposób podawania**

Tabletki należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Lek można stosować niezależnie od posiłków. Pokarm może nieznacznie opóźnić wchłanianie klarytromycyny i jej przemianę do 14-hydroksyklarytromycyny. Nie ma to jednak wpływu na jej biodostępność.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na klarytromycynę lub którykolwiek ze składników preparatu oraz inne antybiotyki z grupy makrolidów.

Ciężka niewydolność wątroby.

Przeciwwskazane jest również jednoczesne leczenie klarytromycyną i którymkolwiek z następujących leków: astemizol, cyzapryd, pimozyd, terfenadyna, ergotamina i dihydroergotamina (patrz punkt 4.5).



#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Jeśli w związku z podawaniem klarytromycyny wystąpi reakcja nadwrażliwości, preparat należy natychmiast odstawić i zastosować leczenie objawowe.
- U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby podczas stosowania klarytromycyny należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.2).
- Długotrwałe podawanie antybiotyków może być przyczyną nadmiernego rozwoju niewrażliwych bakterii lub grzybów. W przypadku pojawienia się nowych zakażeń grzybiczych lub bakteryjnych podczas leczenia klarytromycyną, antybiotyk należy natychmiast odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie.
- Powikłaniem wynikającym ze stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym antybiotyków makrolidowych, może być rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Zaburzenia prawidłowej flory bakteryjnej w jelitach umożliwia namnożenie pałeczki *Clostridium difficile*, której toksyny wywołują objawy kliniczne rzekomobłoniastego zapalenia jelit. W zależności od nasilenia objawów (od łagodnego do zagrażającego życiu) należy zastosować odpowiednie leczenie. W lżejszych przypadkach wystarcza zwykle odstawienie antybiotyku, w cięższych podaje się doustnie metronidazol lub wankomycynę. Przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit lub innych działających zapierająco.
- Bakterie odporne na klarytromycynę mogą wykazywać również oporność na inne antybiotyki makrolidowe (tzw. oporność krzyżowa).
- W czasie leczenia klarytromycyną istnieje ryzyko rozwoju oporności pałeczki *Helicobacter pylori* na lek.

#### 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

##### *Interakcje związane z cytochromem P-450*

- Klarytromycyna jest metabolizowana w wątrobie z udziałem izoenzymu 3A cytochromu P-450 (CYP3A). Ma to istotny wpływ na metabolizm innych leków, metabolizowanych również przez CYP3A, stosowanych jednocześnie z klarytromycyną i może powodować zwiększenie stężenia tych leków w surowicy. Następujące leki i grupy leków są metabolizowane przez CYP3A: alprazolam, astemizol, karbamazepina, cylostazol, cyzapryd, cyklosporyna, dizopiramid, alkaloidy sporyszu, lowastatyna, metyloprednizolon, midazolam, omeprazol, doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna), pimozyd, chinidyna, ryfabutyna, sildenafil, symwastatyna, takrolimus,

terfenadyna, triazolam i winblastyna. Podobny rodzaj interakcji, ale z udziałem innych izoenzymów ma miejsce w przypadku fenytoiny, teofiliny i walproinianu.

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z którymś z wyżej wymienionych leków może wymagać zmiany jego dawkowania.

Teofilina. U pacjentów leczonych jednocześnie klarytromycyną i teofiliną obserwowano wzrost stężenia teofiliny w surowicy krwi.

Poniżej wymieniono obserwowane interakcje preparatów erytromycyny i (lub) klarytromycyny z lekami metabolizowanymi przez CYP3A.

Inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA).

Informowano o rzadkich przypadkach rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i inhibitorów reduktazy HMG-CoA, np. lowastatyny lub symwastatyny.

Warfaryna. Klarytromycyna podawana pacjentom stosującym warfarynę nasila jej działanie. U pacjentów tych zaleca się częste oznaczanie czasu protrombinowego.

Cyzapryd, pimozyd. U pacjentów leczonych równocześnie klarytromycyną i cyzaprydem wykazano zwiększenie stężenia cyzaprydu w surowicy. Może to spowodować zmiany w obrazie EKG - wydłużenie odstępu QT oraz zaburzenia rytmu serca takie, jak częstoskurcz komorowy, migotanie komór oraz zaburzenia typu *torsade de pointes*.

Podobne zaburzenia obserwowano u pacjentów stosujących równocześnie klarytromycynę i pimozyd (patrz punkt 4.3).

Terfenadyna, astemizol. Informowano o wpływie antybiotyków makrolidowych na metabolizm terfenadyny. Stwierdzono zwiększenie stężenia terfenadyny w surowicy, co sporadycznie wiązano z wystąpieniem niemierności pracy serca z objawami takimi, jak wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy, migotanie komór i zaburzenia typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3). W badaniu z udziałem 14 zdrowych ochotników jednoczesne podawanie tabletek klarytromycyny i terfenadyny spowodowało 2-3 krotny wzrost stężenia kwaśnego metabolitu terfenadyny w surowicy oraz wydłużenie odstępu QT, bez wykrywalnych objawów klinicznych. Podobne działania obserwowano podczas skojarzonego podawania astemizolu i innych antybiotyków makrolidowych.

Chinidyna, dizopiramid. Informowano o zaburzeniach typu *torsade de pointes* w następstwie podawania klarytromycyny z chinidyną lub dizopiramidem. Dlatego podczas jednoczesnego leczenia tymi lekami z klarytromycyną należy kontrolować ich stężenie w surowicy krwi.

Ergotamina, dihydroergotamina. Jednoczesne podawanie klarytromycyny i ergotaminy lub dihydroergotaminy powodowało ostre zatrucie alkaloidami sporyszu, charakteryzujące się skurczem naczyń oraz niedokrwieniem kończyn i innych tkanek, w tym także ośrodkowego układu nerwowego.

### ***Interakcje z innymi lekami***

Digoksyna. U pacjentów, którym podawano jednocześnie digoksynę i klarytromycynę (tabletki) obserwowano zwiększenie stężenia digoksyny w surowicy. W przypadku podawania obu leków należy kontrolować stężenie digoksyny w surowicy.

Kolchicyna. Kolchicyna jest substratem zarówno dla CYP3A jak i glikoproteiny P (Pgp), która bierze udział w transporcie na zewnątrz komórki. Klarytromycyna i inne antybiotyki makrolidowe są znanymi inhibitorami CYP3A i Pgp. Kiedy klarytromycyna i kolchicyna są podawane jednocześnie hamowanie Pgp i (lub) CYP3A przez klarytromycynę może powodować zwiększenie narażenia na kolchicynę. Należy kontrolować czy u pacjenta nie występują kliniczne objawy zatrucia kolchicyną.

Toksyczne działanie kolchicyny, po jednoczesnym podaniu klarytromycyny i kolchicyny, obserwowano zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Działanie takie obserwowano niekiedy u pacjentów z niewydolnością nerek. U niektórych z tych pacjentów informowano o zgonach.

Środki antykoncepcyjne. Klarytromycyna nie wpływa na działanie środków antykoncepcyjnych.

Leki przeciwcukrzycowe. U pacjentów stosujących doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę leczonych klarytromycyną należy zachować ostrożność z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

Leki ototoksyczne. Klarytromycyny nie należy stosować w skojarzeniu z lekami działającymi ototoksycznie, szczególnie z antybiotykami aminoglikozydowymi. Jeśli w czasie leczenia klarytromycyną wystąpią szумы uszne i pogorszenie słuchu, należy zalecić wykonanie audiogramu i jeżeli jest to konieczne odpowiednio zmodyfikować schemat dawkowania.

Leki przeciwtretowirusowe. Jednoczesne podawanie doustne klarytromycyny i zydowudyny dorosłym pacjentom zakażonym HIV może spowodować zmniejszenie stężenia zydowudyny w stanie stacjonarnym. Interakcja ta nie występuje u dzieci zakażonych HIV, przyjmujących klarytromycynę w postaci zawiesiny oraz zydowudynę lub dideoksyinozynę. Ponieważ klarytromycyna u dorosłych pacjentów prawdopodobnie wpływa na wchłanianie doustnie podawanej zydowudyny, interakcja ta jest mało prawdopodobna, kiedy klarytromycyna podawana jest dożylnie.

Rytonawir. Badania farmakokinetyczne wykazały, że równoczesne podawanie rytonawiru i klarytromycyny hamuje metabolizmu klarytromycyny. Zahamowaniu ulega również tworzenie aktywnego metabolitu - 14-hydroksyklarytromycyny. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie wymaga to zmiany dawkowania, ze względu na szeroki przedział terapeutyczny klarytromycyny. Natomiast u pacjentów z niewydolnością nerek konieczne jest zmniejszenie dawki klarytromycyny w zależności od klirensu kreatyniny. Jeśli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 50%, a jeśli jest poniżej 30 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 75%. Klarytromycyny w dawce większej niż 1 g na dobę nie należy podawać jednocześnie z rytonawirem.

#### **4.6 Cięża lub laktacja**

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie ciąży i karmienia piersią. Klarytromycynę można podawać kobietom w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu. Klarytromycyna przenika do mleka matki, dlatego gdy konieczne jest podawanie klarytromycyny kobietom karmiącym piersią, najbezpieczniej jest odstawić niemowlę od piersi na czas leczenia.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak danych dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane pojawiające się po zastosowaniu produktu leczniczego można sklasyfikować jako:

bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ).

- **Badania diagnostyczne:** często: zwiększenie azotu mocznikowego (BUN); niezbyt często: wydłużenie czasu protrombinowego, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zaburzenia testów czynnościowych wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej); **bardzo rzadko:** hipoglikemia, zwłaszcza u pacjentów stosujących jednocześnie z klarytromycyną preparaty przeciwcukrzycowe lub insulinę.
- **Zaburzenia serca:** **bardzo rzadko:** wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy, zaburzenia typu *torsade de pointes*.
- **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** niezbyt często: zmniejszenie liczby krwinek białych, trombocytopenia.
- **Zaburzenia układu nerwowego:** często: ból głowy, zaburzenia węchu; **bardzo rzadko:** zawroty głowy, parestezje, drgawki.
- **Zaburzenia ucha i błędnika:** rzadko: szumy uszne; **bardzo rzadko:** przemijająca utrata słuchu.
- **Zaburzenia żołądka i jelit:** często: nudności, wymioty, biegunka, bóle w nadbrzuszu, niestrawność, zapalenie jamy ustnej, przemijające przebarwienie języka, zaburzenia smaku (metaliczny lub gorzki smak w ustach); **bardzo rzadko:** zapalenie trzustki, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu.
- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** **bardzo rzadko:** śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek.
- **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni.
- **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** często: grzybica jamy ustnej.

Tak jak w przypadku innych antybiotyków, długotrwałe stosowanie klarytromycyny może powodować wzrost niewrażliwych drobnoustrojów.

- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** często: zmiany zapalne w miejscu wkłucia, tkliwość, zapalenie żył i ból.
- **Reakcje nadwrażliwości:**  
*Zaburzenia układu immunologicznego:* bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne.  
*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* rzadko: pokrzywka; bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień.  
W przypadku wystąpienia którejś z powyżej przedstawionych reakcji uczuleniowych należy natychmiast odstawić lek.
- **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** niezbyt często: zaburzenia czynności wątroby, zwykle przemijające i ustępujące całkowicie po zakończeniu leczenia, zapalenie wątroby z żółtaczką zastoinową lub bez; bardzo rzadko: niewydolność wątroby w pojedynczych przypadkach prowadząca do zgonu opisywano zwłaszcza u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby lub otrzymujących inne preparaty działające hepatotoksycznie.
- **Zaburzenia psychiczne:** bardzo rzadko: niepokój, bezsenność, omamy, psychozy, dezorientacja, depersonalizacja, koszmary senne, splątanie.

#### 4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania klarytromycyny pojawiają się nasilone zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego lub inne opisane w punkcie 4.8. W przypadku przedawkowania należy odstawić antybiotyk i zastosować leczenie objawowe i wspomagające. W celu usunięcia niewchłoniętej klarytromycyny należy wykonać płukanie żołądka. Jeśli konieczne należy monitorować podstawowe czynności życiowe. Opisano jeden przypadek pacjenta z chorobą dwubiegunową w wywiadzie, u którego po przyjęciu 8 g klarytromycyny wystąpiły zaburzenia psychiczne, zachowanie paranoidalne, hipokaliemia i hipokseミア.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych hemodializa ani dializa otrzewnowa nie zmniejszają stężeń klarytromycyny w surowicy.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy

**Kod ATC:** J 01 FA 09

Klarytromycyna jest półsyntetyczną pochodną erytromycyny A. Działa przeciwbakteryjnie przyłączając się do podjednostek 50S rybosomów w komórkach wrażliwych bakterii i hamując syntezę białka. *In vitro* klarytromycyna działa zarówno na standardowe szczepy bakteryjne, jak i na szczepy wyizolowane od pacjentów.

Klarytromycyna działa na wiele tlenowych i beztlenowych bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Minimalne stężenie hamujące (MIC) klarytromycyny jest około dwa razy mniejsze niż erytromycyny.

Badania *in vitro* wskazują również na bardzo silne działanie klarytromycyny na *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Helicobacter pylori*. Dane z badań *in vitro* oraz *in vivo* wykazują skuteczność tego antybiotyku wobec istotnych z klinicznego punktu widzenia drobnoustrojów z rodzaju *Mycobacterium*. W badaniach *in vitro* wykazano brak wrażliwości na klarytromycynę drobnoustrojów z rodziny *Enterobacteriaceae* i rodzaju *Pseudomonas* oraz innych Gram-ujemnych pałeczek nie powodujących fermentacji laktozy.

Następujące drobnoustroje są wrażliwe na klarytromycynę *in vitro* i *in vivo*:

#### **tlenowe bakterie Gram-dodatnie**

*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*,

#### **tlenowe bakterie Gram-ujemne**

*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*,

#### **inne drobnoustroje**

*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR),

#### **mykobakterie:**

*Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, kompleks *Mycobacterium avium* (MAC), w skład którego wchodzi *Mycobacterium avium* i *Mycobacterium intracellulare*.

Wytwarzanie beta-laktamazy nie powinno wywierać wpływu na aktywność klarytromycyny.

Uwaga. Większość szczepów gronkowców opornych na metycylinę i oksacylinę jest także oporna na klarytromycynę.

**bakterie mikroaerofilne**

*Helicobacter pylori*

Badania wykazały, że następujące drobnoustroje są wrażliwe na klarytromycynę *in vitro*, jednak znaczenie kliniczne tych badań nie zostało potwierdzone właściwie udokumentowanymi badaniami klinicznymi:

**tlenowe bakterie Gram-dodatnie**

*Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* (grupa C, F, G), *Streptococcus viridans*,

**tlenowe bakterie Gram-ujemne**

*Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*,

**beztlenowe bakterie Gram-dodatnie**

*Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*,

**beztlenowe bakterie Gram-ujemne**

*Bacteroides melaninogenicus*,

**inne bakterie**

*Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Campylobacter jejuni*.

Mikrobiologicznie aktywnym metabolitem klarytromycyny u człowieka jest 14-hydroksyklarytromycyna, która wykazuje tę samą lub 2 razy słabszą aktywność niż związek macierzysty w stosunku do większości bakterii, z wyjątkiem *H. influenzae*, na którą działa 2 razy silniej. Związek macierzysty i 14-hydroksyklarytromycyna wykazują *in vitro* i *in vivo* działanie addycyjne lub synergiczne na *H. influenzae* w zależności od rodzaju szczepu.

W kilku doświadczalnych zwierzęcych modelach zakażenia stwierdzono, że klarytromycyna działa 2 do 10 razy silniej niż erytromycyna. Na przykład u myszy klarytromycyna okazała się bardziej skuteczna od erytromycyny w zakażeniu ogólnoustrojowym, ropniu podskórnym oraz zakażeniach układu oddechowego wywołanych przez *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* i *H. influenzae*. U świnek morskich zakażonych pałeczkami *Legionella* działanie to było silniej zaznaczone - podana



drogą dootrzewnową klarytromycyna w dawce 1,6 mg/kg mc./dobę była bardziej skuteczna niż erytromycyna w dawce 50 mg/kg mc./dobę.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Klarytromycyna jest trwała w kwaśnym środowisku żołądka. Po podaniu doustnym szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, biodostępność wynosi około 50%. Pokarm w żołądku nie wpływa w istotny sposób na parametry farmakokinetyczne antybiotyku.

Klarytromycyna ulega biotransformacji w wątrobie z udziałem enzymów mikrosomalnych, w tym cytochromu P-450. W wyniku oksydacyjnej demetylacji i hydroksylacji w pozycji 14. pierścienia laktonowego powstaje aktywny mikrobiologicznie metabolit - 14-hydroksyklarytromycyna [(R) epimer]. W wyniku N-demetylacji i hydrolizy kladynozy powstają nieaktywne metabolity.

Po doustnym podaniu antybiotyku w dawce 250 mg lub 500 mg, klarytromycyna i 14-hydroksymetabolit osiągają maksymalne stężenia w surowicy po 3 godzinach. Stężenia te po podaniu w dawce 250 mg wynoszą odpowiednio 0,62 – 0,84 mg/l i 0,4 – 0,7 mg/l, a po podaniu w dawce 500 mg – odpowiednio 1,77 – 1,89 mg/l i 0,67 – 0,8 mg/l. W badaniach porównawczych po podaniu doustnym 200 mg erytromycyny i 200 mg klarytromycyny maksymalne stężenia obu antybiotyków występowały w tym samym czasie (po 2 godzinach), natomiast wartość  $C_{max}$  w przypadku klarytromycyny była 3-krotnie wyższa od wartości  $C_{max}$  erytromycyny.

Stan stacjonarny stężenia leku we krwi po podaniu 250 mg lub 500 mg klarytromycyny występował po 5 dawkach (w schemacie dawkowania 2 razy na dobę); stężenia klarytromycyny i jej czynnego metabolitu w surowicy po podaniu w dawce 250 mg wynosiły odpowiednio - około 1 mg/l i około 0,6 mg/l, a po podaniu w dawce 500 mg – wynosiły odpowiednio 2,4 – 3,5 mg/l i 0,7 – 0,8 mg/l.

Okres półtrwania klarytromycyny mieści się w granicach od 3 do 4 godzin, a 14-hydroksyklarytromycyny wynosi około 6 godzin. Okres półtrwania klarytromycyny jest dłuższy od okresu półtrwania innych antybiotyków makrolidowych, co umożliwia stosowanie leku tylko 2 razy na dobę.

Z białkami osocza antybiotyk wiąże się w około 42 -70%.

Klirens nerkowy klarytromycyny wynosi 203,0 ml/min, zaś całkowity - 1116,8 ml/min.

Niski stopień jonizacji i wysoka lipofilność klarytromycyny zapewnia jej bardzo dobre przenikanie do tkanek. Antybiotyk przenika do wszystkich tkanek i narządów (z wyjątkiem ośrodkowego układu nerwowego), osiągając w nich znacznie wyższe stężenie

niż w surowicy. Dotyczy to zwłaszcza płuc, migdałków i leukocytów wielojądrowych. Stężenie klarytromycyny w tkance płucnej, migdałkach, błonie śluzowej nosa, skórze jest 2 do 6 razy wyższe od stężenia antybiotyku w surowicy, przy czym najwyższe stężenia obserwuje się w tkance płucnej. 14-hydroksymetabolit również osiąga w poszczególnych tkankach i narządach wyższe stężenie niż w surowicy, chociaż jest ono nieco niższe niż stężenie osiągnięte przez związek macierzysty.

Klarytromycyna jest czynnie wychwytywana przez komórki fagocytarne, dzięki czemu działa ona na drobnoustroje wewnątrzkomórkowe.

Lek jest wydalany w 37% przez nerki i w 60% z żółcią.

U osób z zaburzoną czynnością nerek po podaniu doustnym klarytromycyny obserwuje się wzrost wartości parametrów kinetycznych takich jak: maksymalne i minimalne stężenie w surowicy, biologiczny okres półtrwania, AUC, ogólne stężenie leku w osoczu. Wielkość tych zmian koreluje ze stopniem niewydolności nerek, co stwarza konieczność zmniejszenia dawki lub wydłużenie czasu pomiędzy kolejnymi podaniami antybiotyku u chorych z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min.

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby obserwuje się w osoczu zmniejszenie stężenia 14-hydroksyklarytromycyny, co powoduje, że znacznie większa ilość leku macierzystego jest wydalana przez nerki. Dlatego u pacjentów z niewydolnością wątroby i prawidłową czynnością nerek nie zaleca się zmiany dawkowania leku, należy jednak zachować ostrożność podczas leczenia.

Antybiotyk nie jest usuwany z organizmu za pomocą hemodializy i dializy otrzewnowej.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostrą klarytromycyny scharakteryzowano przez określenie LD<sub>50</sub> dla myszy i szczurów. Dawka ta była dużo większa od przeciętnie stosowanych dawek leku i wynosiła 5 g/kg masy ciała.

W kolejnych badaniach na zwierzętach wykazano, że toksyczność przewlekła zależała od dawki, czasu podawania leku i gatunku zwierząt. Klarytromycyna najsilniej działała na psy i w nieco mniejszym stopniu na szczury. Głównymi objawami klinicznymi było osłabienie, brak apetytu, ślinotok, wymioty, odwodnienie, nadmierna pobudliwość ruchowa. U wszystkich zwierząt najbardziej wrażliwym narządem na działanie klarytromycyny podawanej w dawkach toksycznych była wątroba. Hepatotoksyczność określano testami wątrobowymi. Po odstawieniu leku wyniki testów wątrobowych były

najczęściej prawidłowe lub zbliżone do prawidłowych. Inne narządy, t.j. żołądek, grasicą i inne elementy układu limfatycznego oraz nerki w mniejszym stopniu reagowały na lek.

Teratogeny wpływ klarytromycyny badano u myszy, szczurów, królików i małp. Jedynie u kilku szczurów (6%) stwierdzono nieprawidłowości w układzie krążenia, które są prawdopodobnie związane ze spontaniczną ekspresją genów. Ponadto u 3 myszy obserwowano rozszczep podniebienia. Utratę płodu stwierdzono tylko u małp otrzymujących lek w dawkach toksycznych.

W badaniach mutagenności (test Ames) nie wykazano potencjalnego działania mutagennego leku w stężeniu wynoszącym 25 µg na płytkę Petriego lub niższym. Stężenie leku wynoszące 50 µg/płytkę powodowało działanie toksyczne na wszystkie badane szczepy bakteryjne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Skrobia kukurydziana przeżelowana  
Poliwidon  
Celuloza mikrokrystaliczna ph102  
Kroscarmeloza sodu  
Magnezu stearynian

#### *Substancje pomocnicze w powłoce*

Hypromeloza  
Glikol polietylenowy 6 000  
Tytanu dwutlenek

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość pojemnika**

Blistry z folii PVC oranżowej i folii aluminiowej.

Tabletki powlekane 250 mg: blister zawierający 14 tabletek powlekanych pakowany jest wraz z ulotką w tekturowe pudełko.

Tabletki powlekane 500 mg: 2 blistry po 7 tabletek powlekanych (14 sztuk) pakowane są wraz z ulotką w tekturowe pudełko.

#### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Nie ma specjalnych zaleceń.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm” Spółka Akcyjna  
ul. A. Fleminga 2  
03-176 Warszawa

#### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Taclar 250 mg      8981

Taclar 500 mg      10234

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Taclar 250 mg      27.09.2002 / 16.05.2006 / 28.05.2007

Taclar 500 mg      15.03.2004

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008-07-09

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

## **Nota prawna**

Polfa Tarchomin S.A. dokłada wszelkich starań, aby umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego informacje były ścisłe i poprawne. Pomimo tego Polfa Tarchomin S.A. nie może zagwarantować, że informacje umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego są w każdym momencie kompletne oraz aktualne.

Jakiegokolwiek wykorzystywanie lub stosowanie preparatów, leków i środków Polfy Tarchomin S.A., zwłaszcza wydawanych na receptę, a także wszelkich innych informacji zawartych w tym serwisie, odbywać się może jedynie po wcześniejszej konsultacji z lekarzem i zapoznaniu się z informacją dołączoną do każdego sprzedawanego preparatu lub leku. Polfa Tarchomin S.A. nie ponosi odpowiedzialności za skutki wykorzystania informacji pobranych z niniejszego serwisu.

Środki farmaceutyczne Polfy Tarchomin S.A. są dopuszczone do obrotu w Polsce na podstawie odpowiednich przepisów prawa oraz decyzji organów administracyjnych.

Prawa autorskie do Charakterystyki Produktu Leczniczego przysługują Polfie Tarchomin S.A. Jakiegokolwiek drukowanie, kopiowanie i inne rodzaje wykorzystania mogą odbywać się jedynie i wyłącznie w celach niekomercyjnych, w zakresie użytku własnego. Inne wykorzystania mogą następować wyłącznie za pisemną zgodą Polfy Tarchomin S.A.

Nazwy handlowe umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego stanowią zarejestrowane znaki towarowe i jakiegokolwiek ich wykorzystywanie odbywać się może jedynie za zgodą ich właścicieli.