

2009 -03- 17

*ju*

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Concor 5, 5 mg tabletki powlekane  
Concor 10, 10 mg tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Concor 5: jedna tabletka powlekana zawiera 5 mg bisoprololu fumaranu (*Bisoprololi fumaras*).

Concor 10: jedna tabletka powlekana zawiera 10 mg bisoprololu fumaranu (*Bisoprololi fumaras*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Concor 5: żółtawobiałe tabletki w kształcie serca z rowkiem dzielącym.

Concor 10: jasnopomarańczowe tabletki w kształcie serca z rowkiem dzielącym.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze
- Choroba niedokrwienności serca (*angina pectoris*)

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli: w obu wskazaniach zaleca się 5 mg bisoprololu na dobę. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 10 mg bisoprololu na dobę.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę.

We wszystkich przypadkach dawkowanie jest ustalane indywidualnie, zależnie od częstości skurczów serca i odpowiedzi terapeutycznej.

Długość leczenia

Leczenie bisoprololem jest na ogół leczeniem długotrwałym.

Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia bisoprololem ze względu na możliwość przejściowego nasilenia objawów choroby. Zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienności serca nie należy nagle odstawiać preparatu. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

Specjalne grupy pacjentów

#### Niewydolność wątroby lub nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek od łagodnych do średnio ciężkich zwykle nie zachodzi potrzeba modyfikacji dawkowania. U chorych z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) oraz u chorych z ciężką niewydolnością wątroby zaleca się nie przekraczać dawki 10 mg bisoprololu na dobę.

Doświadczenie ze stosowaniem bisoprololu u pacjentów poddawanych dializie jest ograniczone; brak jest jednak dowodów na konieczność modyfikacji dawkowania

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

#### *Dzieci*

Ze względu na brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem bisoprololu u dzieci, preparatu nie zaleca się w tej populacji.

#### Sposób podania

Tabletki powlekane należy zażywać rano, z posiłkiem lub bez posiłku. Należy je połknąć nie rozgryzając i popić płynem.

### **4.3. Przeciwwskazania**

Bisoprolol jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z ostrą niewydolnością serca lub w okresach dekompensacji niewydolności serca, które wymagają stosowania dożylniej terapii inotropowej;
- we wstrząsie kardiogennym;
- z blokiem przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (bez stosowania rozrusznika serca);
- z zespołem chorego węzła zatokowego;
- z blokiem węzłowo-predsionkowym;
- z objawową bradykardią
- z objawowym niedociśnieniem
- z ciężką astmą oskrzelową lub ciężkimi przewlekłymi obturacyjnym zaburzeniem czynności płuc;
- w późnym stadium choroby zarostowej tętnic obwodowych lub zespołu Raynauda;
- z nie leczonym guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy (patrz punkt 4.4);
- w kwasicy metabolicznej;
- ze znaną nadwrażliwością na bisoprolol lub którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

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

Poza ściśle określonymi wskazaniami nie zaleca się nagłego przerywania leczenia bisoprololem, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, ze względu na możliwość przejściowego nasilenia objawów choroby (patrz punkt 4.2.)

Bisoprolol trzeba stosować ostrożnie u chorych z nadciśnieniem lub dławicą piersiową przy towarzyszącej niewydolności krążenia.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów:

- chorych na cukrzycę z dużymi wahaniami stężenia glukozy we krwi, gdyż preparat może maskować objawy hipoglikemii (np. tachykardia, palpacje czy pocenie się);
- w trakcie ścisłej głodówki;
- w trakcie leczenia odczulającego. Podobnie jak inne beta-blokery, bisoprolol może zarówno zwiększać wrażliwość na alergen, jak i nasilać reakcje anafilaktyczne. Leczenie adrenaliną nie zawsze daje oczekiwany efekt terapeutyczny;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia;
- z anginą Prinzmetala;
- z chorobą zarostową tętnic obwodowych (może dochodzić do nasilenia dolegliwości, zwłaszcza na początku leczenia).

Pacjenci z łuszczycą, również w wywiadzie, powinni stosować beta-blokery (np. bisoprolol wyłącznie po bardzo dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Leczenie bisoprololem może maskować objawy tyreotoksykozy

U pacjentów z guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy (*phaeochromocytoma*) bisoprolol można podawać dopiero po uprzednim zablokowaniu receptorów alfa.

U chorych znieczulanych ogólne, anestezjolog musi być świadomy istnienia blokady receptorów beta-adrenergicznych. Jeśli uzna się za stosowne przerwanie leczenia beta-blokerem przed zabiegiem operacyjnym, należy stopniowo zmniejszać dawkę odstawić preparat całkowicie na 48 godzin przed planowanym zabiegiem ze znieczuleniem.

W astmie objawowej oskrzelowej i innych schorzeniach zwężających drogi oddechowe, należy równoległe podawać leki rozszerzające oskrzela. Niekiedy u chorych z astmą może dochodzić do zwiększenia oporu w drogach oddechowych, dlatego może być konieczne przejściowe zwiększenie dawek środków pobudzających receptory beta<sub>2</sub>.

#### 4.5 Interakcje z innymi lekami oraz inne rodzaje interakcji

##### Połączenia niezalecane

Antagoniści wapnia z grupy werapamilu i - w mniejszym stopniu - z grupy diltiazemu, ze względu na negatywny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylnie podanie antagonistów wapnia typu werapamilu może prowadzić do głębokiego niedociśnienia i bloku przedsionkowo-komorowego.

Leki przeciwnadciśnieniowe o ośrodkowym mechanizmie działania (np. klonidyna, metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna) - ze względu na możliwość zwolnienia czynności serca i zmniejszenia objętości minutowej oraz rozszerzenia naczyń. Nagłe odstawienie tych leków może zwiększać ryzyko. „nadciśnienia z odbicia”.

##### Połączenia, które należy stosować z ostrożnością

Antagoniści wapnia z grupy dihydropirydyny (np. nifedypina) - ze względu na możliwy wzrost ryzyka niedociśnienia i dalszego pogorszenia wydolności komór u chorych z niewydolnością krążenia

Leki przeciwwarytmiczne klasy I (np. chinidyna, dizopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon) – ze względu na możliwość nasilenia wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i nasilenie negatywnego działania inotropowego.

Leki przeciwwarytmiczne klasy III (np. amiodaron) - ze względu na możliwość nasilenia wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Leki parasympatykomimetyczne – jednoczesne stosowanie może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększyć ryzyko bradykardii.

Beta-blokery stosowane miejscowo (np. krople do oczu stosowane w jaskrze) – mogą nasilać ogólnoustrojowe działanie bisoprololu.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe - ze względu na nasilenie działania hipoglikemizującego. Blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.

Środki używane do znieczulenia - ze względu na osłabienie odruchowej tachykardii i zwiększenie ryzyka niedociśnienia (patrz też punkt 4.4).

Glikozydy nasercowe - ze względu na wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego i przez to zwolnienie czynności serca.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) – mogą osłabiać hipotensyjne działanie bisoprololu.

Beta-sympatykomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina) – jednoczesne podawanie z bisoprololem może osłabiać działanie obu stosowanych preparatów.

Leki sympatykomimetyczne pobudzające zarówno adrenoreceptory alfa, jak i beta – połączenie z bisoprololem może wywołać wzrost ciśnienia i nasilenie objawów chromania przestankowego. Uważa się, że tego typu interakcje są częstsze przy stosowaniu nioselektywnych beta-blokerów.

Stosowanie bisoprololu jednocześnie z lekami przeciwnadciśnieniowymi i innymi lekami, które mogą obniżać ciśnienie krwi (np. z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, barbituranami, czy pochodnymi fenotiazyny) może nasilać ryzyko niedociśnienia.

#### Połączenia do rozważenia

Meflochina - nasila ryzyko bradykardii.

Inhibitory monoaminooksydazy (MAOI), poza inhibitorami MAO-B – nasilają obniżanie ciśnienia przez beta-blokery, ale jednocześnie zwiększają ryzyko przełomu nadciśnieniowego.

## **4.6 Ciąża i laktacja**

### **Ciąża**

Bisoprololu fumaran ma działanie farmakologiczne, które może szkodliwie wpływać na ciążę i (lub) płód lub noworodka. Na ogół blokery receptorów beta-adrenergicznych zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co wiąże się z opóźnieniem wzrostu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniami lub porodami przedwczesnymi. Bisoprolol może powodować hipoglikemię lub bradykardię u płodu lub noworodka. Jeśli leczenie beta-blokerami jest konieczne, zaleca się selektywne blokery receptorów  $\beta_1$ .

Preparatu Concor nie wolno stosować w ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W takich przypadkach należy monitorować przepływ krwi przez łożysko i wzrost płodu. W razie niekorzystnego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój płodu, należy rozważyć inne metody terapii. Noworodki matek leczonych beta-blokerami powinny być ściśle nadzorowane przez lekarza. Objawy hipoglikemii i bradykardii u noworodków występują w pierwszych trzech dobach życia.

### **Laktacja**

Brak danych odnośnie przenikania bisoprololu do mleka kobiecego ani bezpieczeństwa w przypadku narażenia niemowląt na bisoprolol.

Z tego względu nie należy karmić piersią podczas stosowania bisoprololu.

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

W badaniu u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca bisoprololu fumaran nie wywierał wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów. Jednak ze względu na indywidualną zmienność reakcji na lek, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługi maszyn może być upośledzona. Należy brać to pod uwagę zwłaszcza na początku leczenia i przy zmianie preparatu, jak również w połączeniu z alkoholem.

## **4.8 Działania niepożądane**

Poniższe określenia dotyczą stosowanej terminologii częstości występowania:

często ( $\geq 1\%$  do  $< 10\%$ ), niezbyt często ( $\geq 0,1\%$  do  $< 1\%$ ) rzadko ( $\geq 0,01\%$  do  $< 0,1\%$ ), bardzo rzadko ( $< 0,01\%$ )

Badania:

Rzadko: podwyższony poziom triglicerydów, podwyższony poziom enzymów wątrobowych (ALAT, ASPAT)

Zaburzenia serca

Niezbyt często: zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, nasilenie wcześniej istniejącej niewydolności serca, bradykardia

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy\*, bóle głowy\*

Rzadko: omdlenia



Zaburzenia oka

Rzadko: zmniejszony wpływ łez (istotne, jeśli pacjent nosi soczewki kontaktowe)

Bardzo rzadko: zapalenie spojówek.

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: zaburzenia słuchu

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub wywiadem wskazującym na obturacyjne choroby płuc.

Rzadko: alergiczny nieżyt nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, zaparcia

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: reakcje alergiczne (swędzenie, przejściowe nagłe zaczerwienienie, wysypka)

Bardzo rzadko: utrata włosów. Beta-blokery mogą wywołać lub nasilać objawy łuszczycy lub wywoływać łuszczycopodobną wysypkę.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: osłabienie mięśni, kurcze mięśni

Zaburzenia naczyniowe

Często: uczucie zimna lub drętwienia kończyn.

Niezbyt często: niedociśnienie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie\*

Niezbyt często: astenia

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: zaburzenia potencji

Zaburzenia psychiatryczne

Niezbyt często: depresja, zaburzenia snu

Rzadko: koszmary, omamy

\*Te objawy występują głównie na początku leczenia. Są zwykle łagodne i ustępują w ciągu 1-2 tygodni.

#### 4.9 Przedawkowanie

Najczęściej opisywanymi objawami przedawkowania  $\beta$ -blokerów są: bradykardia, niedociśnienie, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Istnieje duża osobnicza zmienność w reakcji na pojedynczą wysoką dawkę bisoprololu, a pacjenci z niewydolnością krążenia są prawdopodobnie bardzo wrażliwi na preparat.

W przypadku przedawkowania należy odstawić bisoprolol oraz wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące. Z ograniczonych danych wynika, że bisoprolol tylko w niewielkim stopniu można usunąć za pomocą dializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, selektywne

Kod ATC: C07AB07

Bisoprololu jest selektywnym blokerem receptorów beta<sub>1</sub>-adrenergicznych, pozbawionym wewnętrznego działania agonistycznego i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów beta<sub>2</sub> mięśni gładkich oskrzeli i naczyń oraz do receptorów beta<sub>2</sub>. Jego selektywność względem receptorów beta<sub>1</sub>-adrenergicznych wykracza daleko poza zakres terapeutyczny.

Bisoprolol nie ma wyraźnego ujemnego działania inotropowego.

Bisoprolol osiąga maksimum działania 3-4 godziny po podaniu doustnym. Ze względu na okres półtrwania w surowicy wynoszący 10-12 godzin, działanie utrzymuje się przez ponad 24 godziny, co umożliwia podawanie raz na dobę.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe bisoprololu jest na ogół osiągane po 2 tygodniach leczenia. Przy „ostрым” podaniu pacjentom z chorobą wieńcową, ale bez przewlekłej niewydolności krążenia, bisoprolol zwalnia częstość skurczów serca i zmniejsza rzut skurczowy, a co za tym idzie – objętość minutową i zużycie tlenu. Przy długotrwałym podawaniu początkowo podwyższony opór obwodowy maleje. Jako mechanizm leżący u podstaw przeciwnadciśnieniowego działania beta-blokerów wymienia się między innymi hamowanie aktywności reninowej osocza.

Bisoprolol hamuje odpowiedź na pobudzenie układu współczulnego poprzez blokowanie receptorów beta-adrenergicznych. Wywołuje to zwolnienie czynności serca i spadek jego kurczliwości, a przez to zmniejszenie zużycia tlenu przez mięsień sercowy, co jest pożądane w dławicy piersiowej w przebiegu choroby wieńcowej.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

**Wchłanianie**

Po podaniu doustnym bisoprolol wchłania się niemal w całości (>90%) z przewodu pokarmowego, a ponieważ efekt pierwszego przejścia inaktywuje tylko ok. 10% dawki, całkowita biodostępność wynosi ok. 90%.

**Dystrybucja**

Objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg. Wiązanie z białkami wynosi około 30 %.

**Metabolizm i wydalanie**

Bisoprolol jest usuwany z organizmu dwiema jednakowo wydajnymi drogami: 50% jest metabolizowane w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, które następnie są wydalone przez nerki; pozostałe 50% wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej. Dlatego na ogół nie ma potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnym lub średnio nasilonym zaburzeniem czynności wątroby lub nerek.

Całkowity klirens wynosi w przybliżeniu 15l/h. Okres półtrwania w osoczu wynosi 10-12 godzin.

Kinetyka bisoprololu jest liniowa i nie zależy od wieku pacjenta.

## 5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa leku

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie wykazują występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

**Rozród**

W badaniach toksycznego wpływu na rozrodczość bisoprolol nie wpływał na płodność ani ogólny wynik rozmnażania.

Podobnie jak inne beta-blokery, bisoprolol w wysokich dawkach był toksyczny dla ciężarnych zwierząt (zmniejszał przyjmowanie pokarmu i przyrost masy ciała) oraz dla zarodków i płodów (zwiększał ryzyko

resorpcji płodów, zmniejszał masę urodzeniową potomstwa i opóźniał jego fizyczny rozwój), ale nie działał teratogennie.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Krzemionka koloidalna  
Magnezu stearynian  
Krospowidon  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Skrobia kukurydziana  
Wapnia wodorofosforan

#### Skład otoczki:

Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Dimetykon  
Makrogol 400  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Hypromeloza

Concor 10 zawiera dodatkowo:  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat.

### **5.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowań**

Blistry z folii PVC/Al w tekturowym pudełku.  
30 tabletek powlekanych (3 blistry po 10 szt.)  
50 tabletek powlekanych (5 blistrów po 10 szt.)  
100 tabletek powlekanych (10 blistrów po 10 szt.)

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Brak specjalnych wymagań.

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

Merck KGaA  
Frankfurter Strasse 250

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

64293 Darmstadt  
Niemcy

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

Concor 5: Pozwolenie nr 6457, R/3734  
Concor 10: Pozwolenie nr 6458, R/3735

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

Concor 5: 16.11.1995 r./ 23.11.2000 r./ 27.10.2005 r./ 06.11.2006 r./20.12.2007.  
Concor 10: 16.11.1995 r./ 23.11.2000 r./ 27.10.2005 r./ 06.11.2006 r./20.12.2007

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

2009 -05- 0 6

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

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Concor Cor 5, 5 mg, tabletki powlekane  
Concor Cor 10, 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Concor Cor 5: każda tabletki powlekana zawiera 5 mg bisoprololu fumaranu.  
Concor Cor 10: każda tabletki powlekana zawiera 10 mg bisoprololu fumaranu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Concor Cor 5: żółtawobiałe tabletki powlekane w kształcie serca, z rowkiem dzielącym.  
Concor Cor 10: białopomarańczowe-jasnopomarańczowe tabletki powlekane w kształcie serca, z rowkiem dzielącym.

Tabletkę z rowkiem można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca z zaburzoną czynnością skurczową lewej komory.
- Leczenie nadciśnienia tętniczego.
- Leczenie dławicy piersiowej.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### *Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca*

Standardowe leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca obejmuje inhibitory ACE (lub, w przypadku nietolerancji leków z tej grupy, antagonistów receptora AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II), beta-adrenolityki, leki moczopędne, a jeśli jest to wskazane, także glikozydy nasercowe. W chwili rozpoczynania leczenia bisoprololem pacjent powinien być w stanie stabilnym (bez objawów ostrej niewydolności serca).

Zaleca się, aby leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca było prowadzone przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu tej choroby.

##### Dawkowanie

##### *Faza dostosowania dawki*

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca bisoprololem wymaga fazy dostosowania dawki.



Zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg bisoprololu fumaranu raz na dobę. W zależności od indywidualnej tolerancji, dawkę zwiększa się stopniowo, w odstępach dwutygodniowych lub dłuższych do dawki 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg i 10 mg raz na dobę.

Jeżeli zwiększona dawka jest źle tolerowana, mniejsza dawka może być dawką podtrzymującą.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę.

Podczas fazy dostosowania dawki zaleca się ściśle monitorowanie parametrów życiowych (częstość rytmu serca, ciśnienie krwi) i objawów pogorszenia niewydolności serca.

#### *Modyfikacja leczenia*

Jeśli maksymalna zalecana dawka jest źle tolerowana, można rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki produktu leczniczego.

W przypadku przemijającego nasilenia niewydolności serca, niedociśnienia lub bradykardii, zaleca się ponowne dostosowanie dawki jednocześnie stosowanych produktów leczniczych. Konieczne może być czasowe zmniejszenie dawki bisoprololu lub rozważyć należy zakończenie leczenia beta-adrenolitykiem.

Zawsze należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia i (lub) stopniowe zwiększenie dawki bisoprololu po uzyskaniu stabilizacji stanu pacjenta.

#### ***Leczenie nadciśnienia tętniczego i dławicy piersiowej***

Dorośli: w obu wskazaniach zalecana dawka to 5 mg bisoprololu fumaranu raz na dobę. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 10 mg raz na dobę.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 20 mg raz na dobę.

We wszystkich przypadkach dawkowanie jest ustalane indywidualnie w zależności od częstości rytmu serca i reakcji na leczenie.

#### ***Czas trwania leczenia we wszystkich wskazaniach***

Leczenie bisoprololem jest na ogół leczeniem długotrwałym.

Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia bisoprololem ze względu na możliwość przemijającego nasilenia objawów choroby. Zwłaszcza u pacjentów z dławicą piersiową, nie należy nagle odstawiać produktu leczniczego. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki dobowej.

#### **Specjalne grupy pacjentów**

##### *Niewydolność wątroby lub nerek*

##### *Leczenie nadciśnienia tętniczego i dławicy piersiowej*

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub nerek zwykle nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klierens kreatyniny < 20 ml/min) oraz u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, nie należy stosować dawki większej niż 10 mg bisoprololu na dobę.

Doświadczenie ze stosowaniem bisoprololu u pacjentów poddawanych dializie jest ograniczone; nie ma jednak dowodów na konieczność modyfikowania dawkowania.

##### *Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca*

Brak danych dotyczących farmakokinetyki bisoprololu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i współistniejącymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. W związku z tym, u tych pacjentów należy zachować szczególną ostrożność w czasie zwiększania dawki produktu leczniczego.

#### Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne modyfikowanie dawki.

#### Dzieci i młodzież

Ze względu na brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem bisoprololu u dzieci i młodzieży, nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej.

#### Sposób podawania

Tabletki Concor Cor należy zażywać rano, z posiłkiem lub bez posiłku. Należy je połknąć popijając płynem bez rozgryzania.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Bisoprolol jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z ostrą niewydolnością serca lub w okresach niewyrównania niewydolności serca, które wymagają dożylnego stosowania leków o działaniu inotropowym dodatnim;
- we wstrząsie kardiogennym;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia (bez stosowania rozrusznika serca);
- z zespołem chorego węzła zatokowego;
- z blokiem zatokowo-przedsionkowym;
- z objawową bradykardią;
- z objawowym niedociśnieniem tętniczym;
- z ciężką astmą oskrzelową;
- z ciężką postacią choroby zarostowej tętnic obwodowych lub zespołu Raynauda;
- z nieleczonym guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy (patrz punkt 4.4);
- z kwasicią metaboliczną.

Concor Cor jest przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na bisoprolol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

#### **Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca**

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca bisoprololem musi być rozpoczęte od fazy dostosowania dawki (patrz punkt 4.2).

Podczas rozpoczynania leczenia bisoprololem stabilnej, przewlekłej niewydolności serca, należy regularnie monitorować stan pacjenta. Informacje dotyczące dawkowania i sposobu podawania zawarte są w punkcie 4.2.

Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu bisoprololu w niewydolności serca u pacjentów z następującymi stanami i chorobami współistniejącymi:

- cukrzyca insulinozależna (typu I),
- ciężkie zaburzenie czynności nerek,
- ciężkie zaburzenie czynności wątroby,
- kardiomiopatia restrykcyjna,
- wrodzona wada serca,
- hemodynamicznie istotna wada zastawek,
- zawał serca przeżyty w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

### **Leczenie nadciśnienia tętniczego i dławicy piersiowej**

Bisoprolol należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową i towarzyszącą niewydolnością serca.

### **Leczenie we wszystkich wskazaniach**

Poza ściśle określonymi wskazaniami, nie zaleca się nagłego przerywania leczenia bisoprololem, zwłaszcza u pacjentów z dławicą piersiową, ze względu na możliwość przejściowego pogorszenia czynności serca (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów:

- z cukrzycą z dużymi wahaniami stężenia glukozy we krwi. Objawy hipoglikemii (np. tachykardia, kołatanie serca, pocenie się) mogą być maskowane;
- w trakcie ścisłej głodówki;
- w trakcie leczenia odczuwającego. Podobnie jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol może zarówno zwiększać wrażliwość na alergen, jak i nasilać reakcje anafilaktyczne. Leczenie adrenaliną nie zawsze daje oczekiwany skutek terapeutyczny;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia;
- z dławicą Prinzmetala;
- z chorobą zarostową tętnic obwodowych. Może dochodzić do nasilenia objawów, zwłaszcza na początku leczenia.

Pacjenci z łuszczycą, również w wywiadzie, powinni stosować beta-adrenolityki (np. bisoprolol) wyłącznie po bardzo dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Leczenie bisoprololem może maskować objawy tyreotoksykozy.

U pacjentów z guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy (*phaeochromocytoma*), bisoprolol można podawać dopiero po uprzednim zablokowaniu receptorów alfa.

U pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu, beta-adrenolityki zmniejszają częstość występowania zaburzeń rytmu serca oraz niedokrwienia mięśnia sercowego w trakcie indukcji znieczulenia, podczas intubacji oraz w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się kontynuowanie podawania beta-adrenolityków w okresie okołoperacyjnym. Anestezjolog musi zostać poinformowany o podawaniu beta-adrenolityków, ze względu na ryzyko wystąpienia interakcji z innymi produktami leczniczymi, co może prowadzić do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii oraz zmniejszonej zdolności kompensacyjnej układu krążenia w przypadku utraty krwi. Jeśli przed znieczuleniem zachodzi konieczność przerywania stosowania beta-adrenolityków, należy stopniowo zmniejszać ich dawkę, a leczenie zakończyć na 48 godzin przed planowanym znieczuleniem.

Mimo że kardiowybiórcze beta<sub>1</sub>-adrenolityki mogą mieć mniejszy wpływ na czynność płuc niż niewybiórcze beta-adrenolityki, podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, należy unikać ich stosowania u pacjentów z obturacyjnymi chorobami płuc, chyba że są do tego bezwzględne wskazania kliniczne. Jeżeli istnieją takie wskazania, produkt Concor Cor należy stosować z zachowaniem ostrożności. U pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, należy jednocześnie podawać leki rozszerzające oskrzela. Niekiedy u pacjentów z astmą może dochodzić do zwiększenia oporu w drogach oddechowych, dlatego może być konieczne zwiększenie dawki beta<sub>2</sub>-adrenomimetyków.

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

### Leczenie skojarzone niezalecane

*Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca*

Leki przeciwartmyczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon): moe nasili si wplyw na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i ujemne dzialanie inotropowe.

*Leczenie we wszystkich wskazaniach*

Antagonisci wapnia typu werapamilu i, w mniejszym stopniu, typu diltiazemu: ujemny wplyw na kurczliwosc i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Podawanie dozynne werapamilu u pacjentow, ktorzy leczeni sa beta-adrenolitykami, moe prowadzic do znacznego niedociśnienia oraz bloku przedsionkowo-komorowego.

Leki przeciwnadciśnieniowe dzialajace osrodkowo (np. klonidyna, metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna): stosowanie jednoczesnie z lekami przeciwnadciśnieniowymi o dzialaniu osrodkowym moe spowodowac nasilenie niewydolnosci serca wskutek zmniejszenia osrodkowego napiecia wspolczulnego (zwolnienie czynnosci serca, zmniejszenie pojemnosci minutowej serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych). Nagle ich odstawienie, szczegolnie przed odstawieniem beta-adrenolitykow, moe zwiekszyc ryzyko „nadciśnienia z odbicia”.

Leczenie skojarzone, ktore nalezy stosowac z ostrozoscia

*Leczenie nadciśnienia tetniczego i dławicy piersiowej*

Leki przeciwartmyczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon): moe nasili si wplyw na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i ujemne dzialanie inotropowe.

*Leczenie we wszystkich wskazaniach*

Antagonisci wapnia typu dihydropirydyny (np. felodypina i amlodypina): jednoczesne stosowanie moe zwiekszac ryzyko niedociśnienia i nie mozna wykluczyc dalszego pogorszenia czynnosci skurczowej komor u pacjentow z niewydolnoscia serca.

Leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron): moe nasili si wplyw na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Beta-adrenolityki stosowane miejscowo (np. krople do oczu stosowane w jaskrze): moga nasilac ogolnoustrojowe dzialanie bisoprololu.

Leki parasympatykomimetyczne: jednoczesne podawanie moe wydluzyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiekszyć ryzyko bradykardii.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe: nasilenie dzialania hipoglikemizujacego. Blokada receptorow beta-adrenergicznych moe maskowac objawy hipoglikemii.

Srodki stosowane w znieczuleniu ogolnym: oslabienie odruchowej tachykardii i zwiekszenie ryzyka niedociśnienia (patrz punkt 4.4).

Glikozydy naparstnicy: wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego, zwolnienie czynnosci serca.

Niesteroidowe leki przeciwwzapalne (NLPZ): moga oslabiac dzialanie hipotensyjne bisoprololu.

Beta-adrenomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina): jednoczesne podawanie z bisoprololem moe oslabiac dzialanie obu produktow leczniczych.

Leki adrenomimetyczne dzialajace agonistycznie na receptory alfa- i beta-adrenergiczne (np. noradrenalina, adrenalina): jednoczesne stosowanie z bisoprololem moe ujawnic dzialanie zwiezajace naczynia krwionośne, zalezne od receptorow alfa-adrenergicznych, prowadzac do zwiekszenia

ciśnienia tętniczego i nasilenia chromania przestankowego. Uważa się, że takie interakcje są bardziej prawdopodobne w przypadku niewybiórczych beta-adrenolityków.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych, a także innych leków obniżających ciśnienie tętnicze (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny) może zwiększać ryzyko niedociśnienia.

#### Leczenie skojarzone, które należy rozważyć

Meflochina: zwiększone ryzyko bradykardii.

Inhibitory monoaminoooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B): nasilenie hipotensyjnego działania beta-adrenolityków, ale również ryzyko przełomu nadciśnieniowego.

Ryfampicina: w wyniku indukcji enzymów wątrobowych, możliwe jest nieznaczne skrócenie okresu półtrwania bisoprololu. Najczęściej, nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Pochodne ergotaminy: zaostrzenie zaburzeń krążenia obwodowego.

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

#### Ciąża

Bisoprolol, ze względu na swoje działanie farmakologiczne, może mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) płód lub noworodka. Ogólnie beta-adrenolityki zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co jest związane z opóźnieniem wzrostu płodu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub porodem przedwczesnym. U płodu lub noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia lub bradykardia). Jeśli leczenie beta-adrenolitykami jest konieczne, zaleca się stosowanie wybiórczych beta<sub>1</sub>-adrenolityków.

Nie zaleca się stosowania produktu Concor Cor w okresie ciąży chyba, że jest to bezwzględnie konieczne. Należy wówczas monitorować przepływ maciczno-łożyskowy i wzrost płodu. W razie niekorzystnego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój płodu, należy rozważyć zastosowanie innego leczenia. Noworodek musi pozostać pod ścisłą obserwacją. Objawy hipoglikemii i bradykardii u noworodków zazwyczaj występują w pierwszych trzech dobach życia.

#### Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania bisoprololu do mleka ludzkiego, dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania tego produktu leczniczego.

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

W badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą wieńcową bisoprolol nie wywierał wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów. Jednak, ze względu na indywidualną zmienność reakcji na produkt leczniczy, zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn może być zaburzona. Należy brać to pod uwagę zwłaszcza na początku leczenia i podczas zmiany produktu leczniczego, jak również w połączeniu z alkoholem.

### **4.8 Działania niepożądane**

Poniższe określenia dotyczą stosowanej terminologii częstości 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  $< 1/1000$ )



bardzo rzadko (< 1/10 000)

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

#### Badania diagnostyczne

Rzadko: zwiększenie stężenia triglicerydów, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT).

#### Zaburzenia serca

Bardzo często: bradykardia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca).

Często: pogorszenie istniejącej niewydolności serca (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca).

Niezbyt często: zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, pogorszenie istniejącej niewydolności serca (u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową); bradykardia (u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową).

#### Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy\*, ból głowy\*.

Rzadko: omdlenie.

#### Zaburzenia oka

Rzadko: zmniejszone wydzielanie łez (należy uwzględnić, jeśli pacjent stosuje soczewki kontaktowe).

Bardzo rzadko: zapalenie spojówek.

#### Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: zaburzenia słuchu.

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

Niezbyt często: skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Rzadko: alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, zaparcie.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: reakcje nadwrażliwości (świąd, zaczerwienienie twarzy, wysypka).

Bardzo rzadko: łysienie. Beta-adrenolityki mogą wywoływać lub nasilać objawy łuszczycy lub wywoływać wysypkę łuszczycopodobną.

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: osłabienie mięśni, kurcze mięśni.

#### Zaburzenia naczyniowe

Często: uczucie zimna lub drętwienia kończyn, niedociśnienie, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca.

Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne.

#### Zaburzenia ogólne

Często: astenia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca), zmęczenie\*.

Niezbyt często: astenia (u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową).

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby.

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: zaburzenia potencji.

### Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: zaburzenia snu, depresja.

Rzadko: koszmary senne, omamy.

*Dotyczy tylko pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową:*

\* Objawy te występują głównie na początku leczenia. Są zwykle łagodne i ustępują w ciągu 1-2 tygodni.

### 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**

Najczęściej występującymi objawami przedawkowania beta-adrenolityków są: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Doświadczenia dotyczące przedawkowania bisoprololu są ograniczone; zgłoszono tylko kilka przypadków przedawkowania bisoprololu. U tych pacjentów występowała bradykardia i (lub) niedociśnienie. U wszystkich pacjentów objawy przedawkowania ustąpiły. Istnieje duża zmienność osobnicza w zakresie wrażliwości na pojedynczą, dużą dawkę bisoprololu, a pacjenci z niewydolnością serca wykazują prawdopodobnie bardzo dużą wrażliwość.

W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie bisoprololem i rozpocząć leczenie podtrzymujące oraz objawowe.

Z ograniczonych danych wynika, że bisoprolol tylko w niewielkim stopniu można usunąć za pomocą dializy.

Na podstawie oczekiwanych działań farmakologicznych oraz zaleceń dotyczących innych beta-adrenolityków, jeśli jest to klinicznie uzasadnione, należy rozważyć ogólne postępowanie opisane poniżej.

Bradykardia: należy podać dożylnie atropinę. Jeżeli reakcja jest niewystarczająca, można ostrożnie podać izoprenalinę lub inny lek o dodatnim działaniu chronotropowym. W niektórych przypadkach może okazać się konieczne wszczęcie stymulatora serca.

Niedociśnienie: należy podać dożylnie płyny i leki obkurczające naczynia. Pomocne może być dożylne zastosowanie glukagonu.

Blok przedsionkowo-komorowy (drugiego lub trzeciego stopnia): należy dokładnie monitorować pacjenta oraz podać dożylnie izoprenalinę we wlewie lub wszczepić stymulator serca.

Ostre nasilenie niewydolności serca: należy podać dożylnie leki moczopędne, leki działające inotropowo dodatnio oraz rozszerzające naczynia krwionośne.

Skurcz oskrzeli: należy podać leki rozszerzające oskrzela, takie jak beta<sub>2</sub>-adrenomimetyki i (lub) teofilinę.

Hipoglikemia: należy dożylnie podać glukozę.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze beta-adrenolityki.  
Kod ATC: C07AB07

Bisoprolol jest wysoce wybiórczym lekiem blokującym receptory beta<sub>1</sub>-adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznego działania agonistycznego i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów beta<sub>2</sub> mięśni gładkich oskrzeli i naczyń oraz do receptorów beta<sub>2</sub> związanych z regulacją metabolizmu. Dlatego, na ogół bisoprolol nie wpływa na opór oskrzelowy i efekty metaboliczne zależne od receptorów beta<sub>2</sub>. Jego wybiórczość względem receptorów beta<sub>1</sub>-adrenergicznych wykracza daleko poza zakres terapeutyczny.

Bisoprolol nie ma wyraźnego ujemnego działania inotropowego.

Bisoprolol osiąga maksimum działania 3-4 godziny po podaniu doustnym. Ze względu na okres półtrwania w surowicy wynoszący 10-12 godzin, działanie utrzymuje się przez ponad 24 godziny, co umożliwia podawanie produktu raz na dobę.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe bisoprololu jest na ogół osiągane po 2 tygodniach leczenia.

W przypadku doraźnego podania pacjentom z chorobą wieńcową, ale bez przewlekłej niewydolności serca, bisoprolol zmniejsza częstość skurczów serca i objętość wyrzutową serca, a co za tym idzie – pojemność minutową i zużycie tlenu. Podczas długotrwałego podawania początkowo podwyższony opór obwodowy maleje. Jako mechanizm leżący u podstaw przeciwnadciśnieniowego działania beta-adrenolityków wymienia się między innymi hamowanie aktywności reninowej osocza.

Bisoprolol hamuje odpowiedź na pobudzenie układu współczulnego poprzez blokowanie receptorów beta-adrenergicznych. Wywołuje to zwolnienie czynności serca i zmniejszenie jego kurczliwości, a przez to zmniejszenie zużycia tlenu przez mięsień sercowy, co jest pożądane w dławicy piersiowej w przebiegu choroby wieńcowej.

#### Skuteczność kliniczna

##### *Nadciśnienie i dławica piersiowa*

Kontrolowane badania kliniczne z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub chorobą wieńcową wykazały, że skuteczność 10 mg bisoprololu na dobę jest porównywalna ze skutecznością 100 mg atenololu lub 100 mg metoprololu na dobę.

##### *Stabilna, przewlekła niewydolność serca*

Do badania CIBIS II włączono ogółem 2647 pacjentów. 83% pacjentów (n=2202) miało niewydolność serca klasy III wg NYHA, a 17% (n=445) klasy IV wg NYHA. Wszyscy pacjenci mieli stabilną objawową niewydolność serca (frakcja wyrzutowa określona w echokardiografii  $\leq 35\%$ ). Całkowita śmiertelność zmniejszyła się z 17,3% do 11,8% (bezwzględne zmniejszenie o 5,5%, względne zmniejszenie o 34%). Zaobserwowano zmniejszenie liczby nagłych zgonów (3,6% w porównaniu z 6,3%, względne zmniejszenie o 44%) i liczby epizodów niewydolności serca wymagających hospitalizacji (12% w porównaniu z 17,6%, względne zmniejszenie o 36%). Wykazano także istotną poprawę stanu klinicznego pacjentów, ocenianego według klasyfikacji NYHA. W okresie włączania bisoprololu i zwiększania dawki pacjenci byli przyjmowani do szpitala

z powodu bradykardii (0,53%), niedociśnienia (0,23%) i ostrej dekompensacji niewydolności serca (4,97%), ale częstość hospitalizacji w grupie pacjentów przyjmujących bisoprolol nie była większa niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo (odpowiednio 0%, 0,3% i 6,74%).

Badanie CIBIS III obejmowało 1010 pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat z przewlekłą niewydolnością serca o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klasa II lub III wg NYHA) i frakcją wyrzutową lewej komory  $\leq 35\%$ , którzy nie byli uprzednio leczeni inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami oraz antagonistami receptora angiotensyny. W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo wstępnej 6-miesięcznej monoterapii bisoprololem (dawka docelowa 10 mg raz na dobę), do której dodawano leczenie inhibitorem ACE - enalaprylem (dawka docelowa 10 mg dwa razy na dobę) przez kolejne 6 do 24 miesięcy, z odwrotną kolejnością rozpoczynania leczenia. Każda grupa składała się z 505 pacjentów.

Dwie strategie leczenia porównywano w warunkach ślepej próby w odniesieniu do złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego badania obejmującego śmiertelność całkowitą lub liczbę hospitalizacji oraz każdego z tych składników oddzielnie. W populacji intention-to-treat, główny punkt końcowy badania wystąpił u 178 pacjentów (35,2%) w grupie leczonej najpierw bisoprololem w porównaniu z 186 pacjentami (36,8%) w grupie leczonej najpierw enalaprylem. Skuteczność leczenia najpierw bisoprololem była porównywalna z leczeniem najpierw enalaprylem. W grupie leczonej najpierw bisoprololem zmarło 65 pacjentów w porównaniu z 73 pacjentami w grupie leczonej najpierw enalaprylem (różnica pomiędzy grupami  $p=0,44$ ), a hospitalizowano odpowiednio 151 i 157 pacjentów  $p=0,66$ ). Liczba poważnych oraz suma wszystkich zdarzeń niepożądanych była zbliżona w obu grupach. Analiza danych z pierwszego roku badania wykazała nieznamienny trend zmniejszenia śmiertelności ogólnej o 31% we wstępnej monoterapii bisoprololem w porównaniu ze wstępną monoterapią enalaprylem. Głównie statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka nagłego zgonu o 46% ( $p=0,049$ ) w ciągu pierwszego roku przyczyniało się do poprawy przeżywalności w grupie leczonej najpierw bisoprololem.

Dwie strategie rozpoczynania leczenia przewlekłej niewydolności serca miały na zakończenie badania podobny odsetek występowania złożonego punktu końcowego w postaci zgonu i hospitalizacji, zaś trend w kierunku dłuższego okresu przeżywalności, zwłaszcza poprzez zmniejszenie liczby nagłych zgonów, był obserwowany w grupie leczonej najpierw bisoprololem. Wyniki badania wskazują, że rozpoczynanie leczenia przewlekłej niewydolności serca bisoprololem jest równie skuteczne i bezpieczne jak enalaprylem.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym bisoprolol jest wchłaniany niemal w całości ( $> 90\%$ ) z przewodu pokarmowego, a ponieważ efekt pierwszego przejścia inaktywuje tylko około 10% dawki, całkowita biodostępność wynosi około 90%.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg. Bisoprolol wiąże się z białkami osocza w około 30%.

### Metabolizm i eliminacja

Bisoprolol jest wydalany z organizmu dwiema jednakowo wydajnymi drogami. W 50% jest metabolizowany w wątrobie do nieczynnych metabolitów, wydalanych z organizmu przez nerki. Pozostałe 50% jest wydalone przez nerki w postaci niezmienionej. Dlatego na ogół nie ma potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby lub nerek.

Całkowity klirens wynosi około 15 l/h. Okres półtrwania w osoczu wynosi 10-12 godzin.

### Liniowość

Kinetyka bisoprololu jest liniowa i nie zależy od wieku pacjenta.

#### Szczególne grupy pacjentów

Na ogół nie ma potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i nerek, ponieważ eliminacja zachodzi w takim samym stopniu przez wątrobę i nerki. Nie badano farmakokinetyki u pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca oraz zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (klasa III wg NYHA) stężenia bisoprololu w osoczu są większe, a okres półtrwania dłuższy niż u zdrowych ochotników. W przypadku podawania dawki dobowej 10 mg bisoprololu maksymalne stężenie w osoczu w stanie równowagi dynamicznej wynosi  $64 \pm 21$  ng/ml, zaś okres półtrwania wynosi  $17 \pm 5$  godzin.

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

Dane niekliniczne uzyskane z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym, genotoksyczności/mutagenności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

#### Wpływ na rozrodczość

W badaniach toksycznego wpływu na rozrodczość bisoprolol nie wpływał na płodność ani ogólny wynik rozmnażania.

Podobnie jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol podawany w dużych dawkach był toksyczny dla ciężarnych zwierząt (powodował zmniejszenie przyjmowania pokarmu i zmniejszenie masy ciała) oraz dla zarodków i płodów (zwiększał ryzyko resorpcji płodów, zmniejszał masę urodzeniową potomstwa i opóźniał jego fizyczny rozwój), ale nie działał teratogennie.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Concor Cor 5 mg

Rdzeń tabletki: krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, krospowidon, celuloza mikrokrystaliczna, skrobia kukurydziana, wapnia wodorofosforan bezwodny.

Skład otoczki: żelaza tlenek żółty (E172), dimetykon, makrogol 400, tytanu dwutlenek (E171), hypromeloza.

#### Concor Cor 10 mg

Rdzeń tabletki: krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, krospowidon, celuloza mikrokrystaliczna, skrobia kukurydziana, wapnia wodorofosforan bezwodny.

Skład otoczki: żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), dimetykon, makrogol 400, tytanu dwutlenek (E171), hypromeloza.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat.

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



Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

Blistry z folii Al/PVC w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 28, 56 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań.

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

Merck KGaA, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Niemcy.

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

Concor Cor 5                8592

Concor Cor 10            8594

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.02.2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.10.2012

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

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKU LECZNICZEGO

Concor Cor 2,5                      2,5 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg bisoprololu fumaranu.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe, tabletki powlekane w kształcie serca z rowkiem dzielącym

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca z osłabieniem czynności skurczowej lewej komory, w skojarzeniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) i lekami moczopędnymi oraz (ewentualnie) z glikozydami naparstnicy (dodatkowe informacje znajdują się w punkcie 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Standardowe leczenie przewlekłej niewydolności serca obejmuje inhibitory ACE (lub – w przypadku nietolerancji leków z tej grupy – antagonistów receptora angiotensyny II), beta-adrenolityki, leki moczopędne, a tam gdzie jest to wskazane, także glikozydy nasercowe. Podczas rozpoczynania terapii bisoprololem stan pacjenta powinien być ustabilizowany (bez ostrej niewydolności serca).

Zaleca się, aby leczenie przewlekłej niewydolności serca było prowadzone przez lekarza z doświadczeniem w tej dziedzinie.

W okresie ustalania dawki i w trakcie dalszego leczenia może dojść do przejściowego nasilenia niewydolności serca, obniżenia ciśnienia lub bradykardii.

#### Faza doboru dawki

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca bisoprololem wymaga fazy doboru dawki. Leczenie bisoprololem rozpoczyna się stopniowo zwiększając dawkę według poniższego schematu:

- 1,25 mg raz na dobę przez tydzień. W przypadku dobrej tolerancji dawkę zwiększa się do
- 2,5 mg raz na dobę przez następny tydzień. W przypadku dobrej tolerancji dawkę zwiększa się do
- 3,75 mg raz na dobę przez kolejny tydzień. W przypadku dobrej tolerancji dawkę zwiększa się do
- 5 mg raz na dobę przez następne cztery tygodnie. W przypadku dobrej tolerancji dawkę zwiększa się do
- 7,5 mg raz na dobę przez kolejne cztery tygodnie. W przypadku dobrej tolerancji dawkę zwiększa się do
- 10 mg raz na dobę, co stanowi leczenie podtrzymujące.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę.

Podczas fazy doboru dawki zaleca się ściśle monitorowanie parametrów czynności życiowych (czynność serca, ciśnienie krwi) i objawów nasilenia niewydolności serca.

### Modyfikacja leczenia

Jeśli maksymalna zalecana dawka jest źle tolerowana, można rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki.

W przypadku przejściowego nasilenia niewydolności serca, niedociśnienia tętniczego lub bradykardii, zaleca się ponowne rozważenie dawek jednocześnie stosowanych leków. Może także zaistnieć konieczność czasowego zmniejszenia dawki bisoprololu lub rozważenia przerwania leczenia.

Ponowne rozpoczęcie leczenia i (lub) stopniowe zwiększenie dawki bisoprololu można jedynie rozważyć po ponownym uzyskaniu stabilizacji stanu pacjenta.

Jeśli rozważane jest zakończenie leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, ponieważ nagłe odstawienie leku może prowadzić do ostrego pogorszenia stanu pacjenta.

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca bisoprololem jest zwykle leczeniem długotrwałym.

### Sposób podawania

Tabletki bisoprololu należy zażywać rano, mogą być przyjmowane podczas posiłku. Należy je połknąć popijając płynem. Nie należy żuć tabletek.

### Specjalna grupa pacjentów

#### *Niewydolność nerek lub wątroby*

Nie ma informacji dotyczących farmakokinetyki bisoprololu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i współistniejącą niewydolnością wątroby lub nerek. U takich pacjentów należy więc zachować szczególną ostrożność w czasie zwiększania dawki leku.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

#### *Dzieci*

Ze względu na brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem bisoprololu u dzieci, preparatu nie zaleca się w tej populacji.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Bisoprolol stosowany w celu terapii przewlekłej stabilnej niewydolności serca jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z ostrą niewydolnością serca lub w okresach dekompensacji niewydolności serca, które wymagają stosowania dożylniej terapii inotropowej;
- we wstrząsie kardiogennym;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia ( bez stosowania rozrusznika serca);
- z zespołem chorego węzła zatokowego;
- z blokiem węzłowo-predsionkowym;

- z bradykardią z czynnością serca poniżej 60 skurczów/min przed rozpoczęciem leczenia
- z niedociśnieniem ( skurczowe ciśnienie < 100 mmHg)
- z ciężką astmą oskrzelową lub ciężkimi przewlekłymi obturacyjnymi zaburzeniami czynności płuc;
- w późnym stadium choroby zarostowej tętnic obwodowych lub zespołu Raynauda;
- z nie leczonym guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy ( patrz punkt 4.4);
- w kwasicy metabolicznej;
- z nadwrażliwością na bisoprolol lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

Należy zachować ostrożność stosując bisoprolol u pacjentów:

- ze skurczem oskrzeli (astmą oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc)
- chorych na cukrzycę z dużymi wahaniami stężenia glukozy we krwi, gdyż mogą być maskowane objawy hipoglikemii
- w trakcie ścisłej głodówki
- w trakcie leczenia odczułającego
- z blokiem przedsionkowo-komorowym 1 stopnia
- z anginą Prinzmetala
- z chorobą zarostową tętnic obwodowych (może dochodzić do nasilenia dolegliwości, zwłaszcza na początku leczenia)
- którzy mają zostać poddani znieczuleniu ogólnemu

U pacjentów planowanych do znieczulenia ogólnego blokada receptorów beta zmniejsza częstość występowania arytmii i niedokrwienia mięśnia sercowego w trakcie indukcji znieczulenia, przy intubacji oraz w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się utrzymywanie takiej blokady w okresie okołoperacyjnym. Anestezjolog musi być świadomy przyjmowania przez chorego beta-blokerów, ze względu na możliwość ich interakcji z innymi lekami, co może prowadzić do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii oraz zmniejszonej zdolności kompensacyjnej układu krążenia w odpowiedzi na utratę krwi. Jeżeli uzna się za konieczne przerwanie leczenia beta-blokerami przed zabiegiem operacyjnym, należy stopniowo zmniejszać dawkę i odstawić preparat całkowicie na 48 godzin przed planowanym znieczuleniem.

Nie ma dotychczas wystarczającego doświadczenia terapeutycznego ze stosowaniem bisoprololu w niewydolności serca u chorych z następującymi stanami i chorobami współistniejącymi:

- cukrzyca insulinozależna (typu I)
- ciężkie zaburzenie czynności nerek
- ciężkie zaburzenie czynności wątroby
- kardiomiopatia restrykcyjna
- wrodzona wada serca
- hemodynamicznie istotna wada zastawek
- zawał serca przebyty w ciągu ostatnich 3 miesięcy

Ogólnie nie zaleca się stosowania bisoprololu jednocześnie z antagonistami wapnia typu werapamilu i diltiazemu, lekami przeciwarytmicznymi klasy I i lekami hipotensyjnymi o działaniu ośrodkowym; dokładne informacje znajdują się w punkcie 4.5.

W astmie oskrzelowej lub innych przewlekłych obturacyjnych zaburzeniach czynności płuc, należy równocześnie podawać leki rozszerzające oskrzela. Sporadycznie u pacjentów chorych

na astmę może dochodzić do zwiększonego oporu w drogach oddechowych, co wymaga zastosowania większej dawki,  $\beta_2$ -sympatykomimetyku.

Podobnie jak inne beta-blokery, bisoprolol może zarówno zwiększać wrażliwość na alergen, jak i nasilać reakcje anafilaktyczne. Leczenie adrenaliną nie zawsze daje oczekiwany efekt terapeutyczny.

Pacjenci z łuszczycą, również w wywiadzie, mogą stosować beta-blokery (np. bisoprolol) wyłącznie po bardzo dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

U pacjentów z guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy bisoprolol można podawać dopiero po uprzednim zablokowaniu receptorów alfa.

Leczenie bisoprololem może maskować objawy tyreotoksykozy.

Włączanie leczenia bisoprololem wymaga regularnej obserwacji pacjentów. Dawkowanie i sposób podawania opisano w punkcie 4.2.

Leczenia bisoprololem nie należy przerywać nagle, chyba że są wyraźne wskazania. Dodatkowe informacje znajdują się w punkcie 4.2.

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

##### *Połączenia niezalecane*

Antagoniści wapnia z grupy werapamilu i – w mniejszym stopniu – z grupy diltiazemu, ze względu na negatywny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylne podanie antagonistów wapnia typu werapamilu pacjentom leczonym beta-blokerami, może prowadzić do głębokiego niedociśnienia i bloku przedsionkowo-komorowego. Leki przeciwartymiczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid; lidokaina, fenytoina; flekainid, propafenon) – ze względu na możliwość nasilenia wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i nasilenie negatywnego działania inotropowego. Leki przeciwnadciśnieniowe o ośrodkowym mechanizmie działania, takie jak klonidyna oraz inne (np. metyldopa, moksonidyna, rilmenidyna) – skojarzona terapia z ośrodkowo działającymi lekami przeciwnadciśnieniowymi może doprowadzić do pogorszenia niewydolności serca wskutek zmniejszenia ośrodkowej impulsacji współczulnej (zmniejszenie częstości tętna oraz frakcji wyrzutowej, rozszerzenie naczyń). Nagłe przerwanie leczenia, zwłaszcza przed zakończeniem blokady receptorów beta, może zwiększać ryzyko powstania tzw. "nadciśnienia z odbicia".

##### *Połączenia, które należy stosować z ostrożnością*

Antagoniści wapnia z grupy dihydropirydyny takie jak felodypina i amlodypina – jednoczesne stosowanie może podwyższać ryzyko niedociśnienia i nie można wykluczyć dalszego pogorszenia wydolności komór u chorych z niewydolnością serca. Leki przeciwartymiczne klasy III (np. amiodaron) – ze względu na możliwość nasilenia wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Beta-blokery stosowane miejscowo (np. krople do oczu stosowane w jaskrze) – mogą nasilać ogólnoustrojowe działanie bisoprololu. Leki parasympatykomimetyczne – jednoczesne stosowanie może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększyć ryzyko bradykardii.



Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe- ze względu na nasilenia działania hipoglikemizującego. Blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.

Środki stosowane do znieczulenia- ze względu na osłabienie odruchowej tachykardii i zwiększenie ryzyka niedociśnienia (dodatkowe informacje na temat znieczulenia ogólnego znajdują się w punkcie 4.4).

Glikozydy nasercowe-ze względu na wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego i przez to zwolnienie czynności serca.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)- mogą osłabiać hipotensyjne działanie bisoprololu.

Beta-sympatykomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina)-jednoczesne podawanie z bisoprololem może osłabiać działanie obu stosowanych preparatów.

Leki sympatykomimetyczne pobudzające zarówno adrenoreceptory alfa i beta (np. noradrenalina, adrenalina)- połączenie z bisoprololem może ujawnić naczyniozwężające działanie tych leków za pośrednictwem adrenoreceptorów, co z kolei może prowadzić do wzrostu ciśnienia i nasilenia chromania przestankowego. Uważa się, że tego typu reakcje są częstsze przy stosowaniu nieselektywnych beta-blokerów.

Jednoczesne stosowanie z lekami obniżającymi ciśnienie ( np.trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny a także inne leki przeciwnadciśnieniowe może zwiększyć ryzyko niedociśnienia.

#### *Połączenia do rozważenia*

Meflochina-nasila ryzyko bradykardii.

Inhibitory monoaminooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B)-nasilają obniżanie ciśnienia przez beta-adrenolityki ale jednocześnie zwiększają ryzyko przełomu nadciśnieniowego.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

##### *Ciąża:*

Bisoprolol ma działanie farmakologiczne, które może szkodliwie wpływać na ciążę i (lub) płód lub noworodka. Na ogół blokery receptorów beta-adrenergicznych zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co wiąże się z opóźnieniem wzrostu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub porodami przedwczesnymi. Bisoprolol może powodować hipoglikemię lub bradykardię u płodu lub noworodka. Jeśli leczenie beta-blokerami jest konieczne, zaleca się selektywne blokery beta<sub>1</sub>.

Bisoprololu nie wolno stosować w ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W takich przypadkach należy monitorować przepływ krwi przez łożysko i wzrost płodu.

W razie niekorzystnego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój płodu, należy rozważyć inne metody terapii.

Noworodki matek leczonych beta-blokerami powinny być ściśle nadzorowane przez lekarza. Objawy hipoglikemii i bradykardii u noworodków występują w pierwszych trzech dobach życia.

##### *Laktacja:*

Ze względu na brak danych odnośnie przenikania bisoprololu do mleka kobiecego, nie jest zalecane karmienie piersią w trakcie leczenia bisoprololem.

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

W badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca bisoprolol nie wywierał wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów. Ze względu na indywidualną zmienność reakcji na

lek, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługi maszyn może być upośledzona. Należy brać to pod uwagę zwłaszcza na początku leczenia i przy zmianie preparatu, jak również w połączeniu z alkoholem.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Poniższe określenia dotyczą stosowanej terminologii częstości występowania:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10.000$ )

##### Zaburzenia serca

Bardzo często: bradykardia

Często: pogorszenie niewydolności serca

Niezbyt często: zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego

##### Badania

Rzadko: podwyższony poziom triglicerydów, podwyższony poziom enzymów wątrobowych (ALAT, ASPAT)

##### Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy\*, ból głowy\*

Rzadko: omdlenia

##### Zaburzenia oka

Rzadko: zmniejszony wpływ łez (istotne gdy pacjent nosi soczewki kontaktowe)

Bardzo rzadko: zapalenie spojówek.

##### Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: upośledzenie słuchu.

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

Niezbyt często: skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub wywiadem wskazującym na obturacyjne choroby płuc.

Rzadko: alergiczny nieżyt nosa.

##### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak nudności, wymioty, biegunka, zaparcia.

##### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: reakcje alergiczne (swędzenie, przejściowe nagłe zaczerwienienie, wysypka)

Bardzo rzadko: beta- blokery mogą wywoływać lub nasilać objawy łuszczycy lub wywoływać łuszczycopodobną wysypkę oraz powodować wypadanie włosów.

##### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

Niezbyt często: skurcze i osłabienie mięśni.

#### Zaburzenia naczyń

Często: uczucie chłodu lub drętwienia kończyn, niedociśnienie

Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne.

#### Zaburzenia ogólne:

Często: astenia, zmęczenie

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zapalenie wątroby.

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Rzadko: zaburzenia potencji.

#### Zaburzenia psychiatryczne:

Niezbyt często: zaburzenia snu, depresja

Rzadko: koszmary, omamy

### **4.9. Przedawkowanie**

Zgłaszano przypadki bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia, bradykardię i zawroty głowy po przedawkowaniu (np. zamiast 7,5 mg przyjęcie dziennej dawki 15 mg). Ogólnie najczęstszymi, spodziewanymi oznakami przedawkowania betablokerów są: bradykardia, niedociśnienie, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Dotychczas zgłoszono kilka przypadków przedawkowania bisoprololu (największe-2000mg) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) chorobą wieńcową. U takich pacjentów występowała bradykardia i (lub) niedociśnienie. U wszystkich pacjentów objawy przedawkowania ustąpiły. Istnieje duża zmienność międzyosobnicza w zakresie wrażliwości na pojedynczą, dużą dawkę bisoprololu, a chorzy z niewydolnością serca wykazują prawdopodobnie bardzo dużą wrażliwość. W związku z tym u tych chorych konieczne jest rozpoczynanie leczenia od stopniowego zwiększania dawki zgodnie ze schematem podanym w punkcie 4.2.

W przypadku, gdy dojdzie do przedawkowania należy przerwać leczenie bisoprololem i rozpocząć leczenie wspomagające i objawowe. Z ograniczonych danych wynika, że bisoprolol tylko w niewielkim stopniu można usunąć za pomocą dializy.

Na podstawie oczekiwanych działań farmakologicznych oraz zaleceń dotyczących innych beta-blokerów, w razie istnienia wymienionych klinicznych wskazań powinno się zastosować następujące ogólne środki:

Bradykardia- podać dożylnie atropinę. W przypadku braku odpowiedniej reakcji można ostrożnie podać orcyprenalinę lub inny środek wywierający dodatnie działanie chronotropowe. W pewnych warunkach może okazać się konieczne tymczasowe zastosowanie rozrusznika serca.

Niedociśnienie- dożylnie uzupełnienie płynów oraz podanie środków wazopresyjnych. Również pomocne może okazać się dożylnie zastosowanie glukagonu.

Blok przedsionkowo-komorowy (drugiego lub trzeciego stopnia) – należy dokładnie monitorować pacjentów i leczyć dożylnymi wlewami orcyprenaliny. W razie konieczności należy tymczasowo zastosować rozrusznik serca.

Ostre pogorszenie niewydolności serca- podać dożylnie leki moczopędne, leki działające dodatnio inotropowo oraz rozszerzające naczynia.

Skurcz oskrzeli- podać leki rozszerzające oskrzela, takie jak orcyprenalina,  $\beta_2$ -sympatykomimetyki i (lub) aminofilinę.

Hipoglikemia- należy dożylnie podać glukozę.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki blokujące receptory beta adrenolityczne, selektywne.  
Kod ATC: C07AB07

Bisoprolol jest selektywnym blokerem receptorów  $\beta_1$ - adrenergicznych, pozbawionym wewnętrznego działania agonistycznego i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe.

Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów  $\beta_2$  mięśni gładkich oskrzeli i naczyń oraz do receptorów  $\beta_2$  związanych z regulacją metabolizmu. Dlatego na ogół bisoprolol nie wpływa na opór oskrzelowy i efekty metaboliczne zależne od receptorów  $\beta_2$ . Jego selektywność względem receptorów  $\beta_1$ - adrenergicznych wykracza daleko poza zakres terapeutyczny.

Do badania CIBIS II włączono ogółem 2647 pacjentów. 83% chorych (n=2202) miało niewydolność serca klasy III wg NYHA a 17% (n=445) klasy IV wg NYHA. Wszyscy chorzy mieli stabilną objawową niewydolność serca (frakcja wyrzutowa określona w echokardiografii  $\leq 35\%$ ). Całkowita śmiertelność zmniejszyła się z 17,3% do 11,8% (względne obniżenie 34%). Zaobserwowano zmniejszenie liczby nagłych zgonów (3,6% w porównaniu z 6,3%, względne obniżenie 44%) i liczby epizodów niewydolności serca wymagających hospitalizacji (12% w porównaniu z 17,6%, względne obniżenie 36%). Wykazano także istotną poprawę klinicznego stanu chorych ocenianego według klasyfikacji NYHA. W okresie włączania bisoprololu i zwiększania dawki pacjenci byli przyjmowani do szpitala z powodu bradykardii (0,53%) niedociśnienia (0,23%) i ostrej dekompensacji niewydolności serca (4,97%), ale częstość hospitalizacji w grupie bisoprololu nie była większa niż w grupie placebo (odpowiednio 0%, 0,3% i 6,74%). W całym okresie trwania badania u 20 chorych w grupie bisoprololu i u 15 chorych w grupie placebo doszło do udaru zakończonego zgonem lub inwalidztwem.

Badanie CIBIS III obejmowało 1010 pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat z przewlekłą niewydolnością serca o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (CHF; NYHA klasa II lub III) i frakcją wyrzutową lewej komory  $\leq 35\%$ , którzy nie byli uprzednio leczeni inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami oraz antagonistami receptora angiotensyny. Pacjenci byli leczeni bisoprololem i enalaprylem przez 6 do 24 miesięcy po 6-miesięcznym okresie monoterapii bądź to bisoprololem, bądź też enalaprylem. Zauważono tendencję do większej częstości pogorszenia przewlekłej niewydolności serca w grupie leczonej przez początkowych 6 miesięcy bisoprololem. W analizie *per protocol* nie udowodniono równoważności początkowej terapii bisoprololem vs. enalaprylem, choć obie strategie rozpoczynania leczenia przewlekłej niewydolności serca miały na zakończenie badania podobny odsetek występowania złożonego

punktu końcowego w postaci zgonu i hospitalizacji (32,4% w grupie leczonej początkowo bisoprololem vs. 33,1% w grupie rozpoczynającej terapię od enalaprylu, populacja *per protocol*). Wyniki badania wskazują, że bisoprolol może być stosowany także u osób w podeszłym wieku z przewlekłą niewydolnością serca o niewielkim lub średnim nasileniu.

Bisoprolol jest ponadto stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego i choroby wieńcowej.

Przy „ostрым” podaniu pacjentom z chorobą wieńcową ale bez przewlekłej niewydolności krążenia, bisoprolol zwalnia częstość skurczów serca i zmniejsza rzut skurczowy, a co za tym idzie-objętość minutową i zużycie tlenu. Przy długotrwałym podawaniu początkowo podwyższony opór obwodowy maleje.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu doustnym bisoprolol jest wchłaniany niemal w całości z przewodu pokarmowego a jego biodostępność wynosi około 90%.

Wiązanie z białkami zachodzi w ok. 30%. Objętość dystrybucji wynosi 3,5l/kg a całkowity klirens 15l/h. Okres półtrwania w osoczu rzędu 10-12 godzin zapewnia działanie leku przez całą dobę przy podawaniu raz dziennie.

Bisoprolol jest wydalany z organizmu dwiema drogami. W 50% jest metabolizowany w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, wydalanych z organizmu przez nerki. Pozostałe 50% jest wydalone przez nerki w postaci niezmienionej. Ponieważ eliminacja zachodzi w takim samym stopniu przez wątrobę i nerki, na ogół nie potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i nerek. Nie badano farmakokinetyki u pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca oraz uszkodzoną czynnością wątroby lub nerek.

Kinetyka bisoprololu jest liniowa i nie zależy od wieku pacjenta.

U chorych z przewlekłą niewydolnością serca (klasa III wg NYHA) stężenia bisoprololu w osoczu są większe, a okres półtrwania dłuższy niż u zdrowych ochotników. Przy dobowej dawce bisoprololu 10 mg maksymalne stężenie leku w osoczu w stanie równowagi dynamicznej wynosi  $64 \pm 21$  ng/ml, zaś okres półtrwania wynosi  $17 \pm 5$  godzin.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podobnie jak inne beta-blokery, bisoprolol w wysokich dawkach był toksyczny dla ciężarnych zwierząt (zmniejszał przyjmowanie pokarmu i przyrost masy ciała) oraz dla zarodków i płodów (zwiększał ryzyko resorpcji płodów, zmniejszał masę urodzeniową potomstwa i opóźniał jego fizyczny rozwój), ale nie działał teratogennie.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki: Krzemionka koloidalna bezwodna, Magnezu stearynian, Krospowidon, Celuloza mikrokrystaliczna, Skrobia kukurydziana, Wapnia wodorofosforan bezwodny.  
Skład otoczki: Dimetykon, Makrogol 400, Tytanu dwutlenek (E171), Hypromeloza.

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3 Okres trwałości**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Opakowanie blistrowe, wykonane z polichlorku winylu, powlekane folią i aluminium.  
Wielkości opakowań: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 i 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

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

Merck KGaA, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Niemcy

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

8590

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.2001r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 2007 r.

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

2009 -11- 2 6

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

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Hepa–Merz, 5 g/10 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Substancja czynna: L-ornityny L-asparaginian (*Ornithini aspartas*).

1 ampulka (10 ml) koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 5 g L-ornityny L-asparagianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.  
Przezroczysty roztwór.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Encefalopatia wątrobowa w przebiegu ostrych i przewlekłych schorzeń wątroby, jak np. stłuszczenie, marskość oraz hiperamonemia.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Dożylnie.

Przeważnie do 20 g (4 ampulki) na dobę.

W stanach przedśpiączkowych oraz w śpiączce do 40 g (8 ampulek) na dobę, w zależności od stanu pacjenta.

Przed podaniem zawartość ampulki rozpuścić w płynie do infuzji. Hepa-Merz można podawać we wszystkich powszechnie stosowanych płynach infuzyjnych. Dotychczas nie obserwowano niezgodności związanych z rozpuszczaniem.

Zaleca się sporządzanie roztworu do infuzji bezpośrednio przed podaniem.

Ze względu na ryzyko uszkodzenia żył nie należy rozpuszczać więcej niż 6 ampulek w 500 ml płynu. Szybkość wlewu: maksymalnie 5 g (1 ampulka)/godzinę.

Nie podawać dotętniczo.

Brak danych dotyczących stosowania leku u dzieci (patrz także punkt 4.4).

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na L-ornityny L-asparaginian lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt leczniczy Hepa-Merz nie powinien być podawany pacjentom:

- z niewydolnością nerek znacznego stopnia (stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 3 mg/100 ml);
- z zaburzeniami metabolizmu aminokwasów biorących udział w cyklu mocznikowym, np. na skutek defektu enzymatycznego.

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

Podczas stosowania dużych dawek produktu Hepa-Merz należy kontrolować stężenie mocznika w surowicy i w moczu.

W przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby szybkość wlewu powinna być dostosowana indywidualnie, aby uniknąć zaburzeń żołądkowo-jelitowych, takich jak nudności lub wymioty.

#### Dzieci

Brak danych dotyczących stosowania produktu Hepa-Merz u dzieci.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Dotychczas nie są znane żadne interakcje produktu Hepa-Merz z innymi produktami leczniczymi.

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

##### Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Hepa-Merz podczas ciąży.

Wpływ L-ornityny L-asparaginianu na reprodukcję oceniano jedynie w ograniczonym zakresie, w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach (patrz punkt 5.3), dlatego należy unikać stosowania produktu Hepa-Merz podczas ciąży.

Jeżeli jednak zastosowanie leku w okresie ciąży uważa się za konieczne, należy rozważyć potencjalną korzyść w stosunku do ryzyka.

##### Laktacja

Nie wiadomo czy L-ornityny L-asparaginian przenika do mleka kobiecego. Należy unikać stosowania leku w okresie karmienia piersią. Jeżeli jednak zastosowanie leku w okresie karmienia piersią uważa się za konieczne, należy rozważyć potencjalną korzyść w stosunku do ryzyka.

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

Zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona w wyniku choroby, w leczeniu której stosuje się produkt Hepa-Merz.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Na podstawie badań klinicznych oraz obserwacji poczynionych po wprowadzeniu leku do obrotu, określono częstość występowania działań niepożądanych.

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco:

<b>Bardzo często:</b>	( $\geq 1/10$ )
<b>Często:</b>	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
<b>Niezbyt często:</b>	( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ )
<b>Rzadko:</b>	( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ )
<b>Bardzo rzadko:</b>	( $< 1/10\ 000$ )
<b>Częstość nieznana:</b>	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych



### ***Zaburzenia układu immunologicznego***

Częstość nieznana: nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna

### ***Zaburzenia żołądka i jelit***

Niezbyt często: nudności

Rzadko: wymioty

Wymienione działania niepożądane są zwykle przemijające i nie powodują konieczności odstawienia leku. Ustępują po zmniejszeniu dawki leku lub szybkości wlewu.

### **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 181 C

PL – 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Fax: +48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

## **4.9 Przedawkowanie**

Dotychczas nie obserwowano objawów zatrucia po przedawkowaniu produktu Hepa-Merz. W przypadku przedawkowania należy stosować leczenie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach wątroby, kod ATC: A 05 BA.

*In vivo* L-ornityny L-asparaginian bierze udział w dwóch najważniejszych procesach detoksykacji amoniaku: syntezy mocznika oraz syntezy glutaminy. Proces syntezy mocznika zachodzi w hepatocytach okołowrotnych. W tym procesie ornityna jest aktywatorem karbamoilotransferazy ornitynowej i syntetazy karbamoilofosforanowej oraz jest substratem do syntezy mocznika.

Proces syntezy glutaminy zachodzi w hepatocytach okołozylnych. W warunkach patologicznych asparaginian, jak również produkty metabolizmu ornityny są wychwytywane przez komórki i biorą udział w procesie wiązania amoniaku i tworzenia glutaminy.

Glutamina jest aminokwasem, w postaci którego amoniak jest wiązany zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i patologicznych. Glutamina jest nie tylko substancją, w postaci której amoniak może być eliminowany w formie nietoksycznej, ale jest także aktywatorem cyklu mocznikowego (wewnątrzkomórkowe przemiany glutaminy).

Badania na zwierzętach wskazują, że efekt obniżenia stężenia amoniaku, jaki wywołuje L-ornityny L-asparaginian, jest spowodowany nasileniem syntezy glutaminy.

Pojedyncze badania kliniczne wykazują zwiększenie stosunku ilości aminokwasów o rozgałęzionym łańcuchu do aminokwasów aromatycznych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Okres półtrwania w fazie eliminacji asparaginianu i ornityny wynosi 0,3-0,4 godziny. Część asparaginianu jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne, oparte na badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję, nie wskazują na istnienie szczególnego ryzyka dla ludzi przy stosowaniu zalecanych dawek.

Nie przeprowadzono badań w kierunku potencjalnego działania rakotwórczego.

W badaniach mających ustalić prawidłową dawkę leku, L-ornityny L-asparaginian nie został wystarczająco przebadany w kierunku ewentualnego negatywnego wpływu na reprodukcję.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu Hepa-Merz nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi ze względu na brak badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

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

Szklane ampułki w tekturowym pudełku.

10 ampulek po 10 ml

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

Bez specjalnych wymagań.

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

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstrasse 100  
60318 Frankfurt/Main  
Niemcy

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

Pozwolenie nr R/3177

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.12.1999 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rocuronium Kabi, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

1 ml roztworu do wstrzykiwań / do infuzji zawiera 10 mg rokuronowego bromku.

Każda fiolka po 2,5 ml zawiera 25 mg rokuronowego bromku.

Każda fiolka po 5 ml zawiera 50 mg rokuronowego bromku.

Każda fiolka po 10 ml zawiera 100 mg rokuronowego bromku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji.

Klarowny, bezbarwny do lekko brązowożółtego roztwór.

pH roztworu: 3,8 do 4,2.

Osmolarność: 271-312 mOsmol/l.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Rocuronium Kabi jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży [od noworodków do młodzieży (od 0 do <18 lat)] jako pomocniczy produkt leczniczy w znieczuleniu ogólnym, ułatwiający intubację dotchawiczą podczas rutynowego wprowadzenia do znieczulenia oraz w celu wywołania zwiócenia mięśni szkieletowych podczas zabiegów chirurgicznych. U dorosłych Rocuronium Kabi jest wskazany również do ułatwienia intubacji dotchawiczej podczas szybkiego wprowadzenia do znieczulenia oraz jako produkt leczniczy pomocniczy do krótkotrwałego stosowania w oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) (np. w celu ułatwienia intubacji pacjenta).

Patrz również punkty 4.2 i 5.1.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, dawkowanie bromku rokuronium należy dobierać indywidualnie u każdego pacjenta. Podczas ustalania dawki należy uwzględnić metodę znieczulenia, spodziewany czas trwania zabiegu chirurgicznego, metodę uspiania oraz spodziewany czas trwania wentylacji mechanicznej, możliwe interakcje z innymi produktami leczniczymi podawanymi równocześnie oraz stan pacjenta. Zaleca się odpowiednie monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w celu oceny stopnia bloku nerwowo-mięśniowego i jego ustępowania.

Wziewne znieczulające produkty lecznicze nasilają działanie zwióczające bromku rokuronium. Działanie to nabiera znaczenia klinicznego wraz z trwaniem znieczulenia, gdy anestetyki wziewne osiągną graniczne stężenia w tkankach. W rezultacie podczas długotrwałych znieczuleń (dłuższych niż 1 godzina) z użyciem wziewnych produktów leczniczych, należy dostosowywać dawkowanie produktu leczniczego poprzez podawanie mniejszych dawek podtrzymujących w dłuższych odstępach czasowych lub też zmniejszenie szybkości infuzji bromku rokuronium.

Poniższe zalecenia dotyczące dawkowania u dorosłych pacjentów mogą służyć jako ogólne wytyczne do intubacji dotchawiczej i zwiótczenia mięśni podczas krótko- do długotrwałych zabiegów chirurgicznych, jak również do stosowania w oddziale intensywnej opieki medycznej. Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

### Zabiegi chirurgiczne

#### *Intubacja dotchawicza*

Po zastosowaniu standardowej dawki intubacyjnej wynoszącej 0,6 mg bromku rokuronium na kilogram masy ciała, podczas rutynowego znieczulenia u prawie wszystkich pacjentów w ciągu 60 sekund uzyskuje się odpowiednie warunki do intubacji. W celu ułatwienia intubacji dotchawiczej, podczas szybkiego wprowadzenia do znieczulenia, zaleca się stosowanie bromku rokuronium w dawce 1,0 mg na kilogram masy ciała, po podaniu której odpowiednie warunki do intubacji występują w ciągu 60 sekund u prawie wszystkich pacjentów. Stosując dawkę 0,6 mg bromku rokuronium na kilogram masy ciała podczas szybkiego wprowadzenia do znieczulenia, zaleca się intubację pacjenta po upływie 90 sekund od podania bromku rokuronium.

#### *Dawki podtrzymujące*

Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 0,15 mg bromku rokuronium na kilogram masy ciała. W przypadku długotrwałego znieczulenia wziewnego dawkę należy zmniejszyć do 0,075-0,1 mg bromku rokuronium na kilogram masy ciała.

Dawki podtrzymujące należy stosować, gdy reakcja skurczowa na stymulację powraca do 25% wartości kontrolnej lub gdy wystąpią 2 do 3 odpowiedzi na stymulację ciągiem 4 impulsów (TOF, ang. train-of-four).

#### *Ciągła infuzja*

Jeśli bromek rokuronium podawany jest w ciągłej infuzji, zaleca się podanie dawki nasycającej 0,6 mg bromku rokuronium na kilogram masy ciała, a gdy blok nerwowo-mięśniowy zacznie ustępować, należy rozpocząć infuzję dożylną. Szybkość infuzji należy ustalić tak, aby wartość reakcji skurczowej na bodziec wynosiła 10% wartości kontrolnej lub, aby utrzymać 1 do 2 odpowiedzi na stymulację ciągiem 4 impulsów (TOF). U dorosłych podczas znieczulenia dożylnego, szybkość infuzji wymagana do utrzymania bloku nerwowo-mięśniowego na tym poziomie wynosi od 0,3 do 0,6 mg/kg mc./godzinę. W przypadku znieczulenia wziewnego szybkość infuzji wynosi od 0,3 do 0,4 mg/kg mc./godzinę.

Z uwagi na to, że wymagania dotyczące szybkości infuzji różnią się w zależności od indywidualnych cech pacjenta oraz zastosowanej metody znieczulenia, niezbędne jest ciągłe monitorowanie bloku nerwowo-mięśniowego.

#### *Dawkowanie u kobiet w ciąży*

U pacjentek poddawanych cesarskiemu cięciu zaleca się stosowanie bromku rokuronium wyłącznie w dawce 0,6 mg na kilogram masy ciała, ponieważ w tej grupie pacjentek nie prowadzono badań dla dawki 1,0 mg/kg mc. Zniesienie bloku nerwowo-mięśniowego wywołanego przez produkty lecznicze zwiótczające mięśnie może być zahamowane lub niezadowalające u pacjentek otrzymujących sole magnezu podczas leczenia zatrucia ciążowego, ponieważ sole magnezu nasilają blok nerwowo-mięśniowy. Dlatego u tych pacjentek należy zmniejszyć dawkę rokuronium i podawać produkt leczniczy stopniowo, aż do uzyskania odpowiedzi w postaci reakcji skurczowej.

#### *Dzieci i młodzież*

U noworodków (0-28 dni), niemowląt (28 dni do  $\leq 3$  miesiące), małych dzieci ( $> 3$  miesiące do  $\leq 2$  lata), dzieci (2-11 lat) i młodzieży (12 do  $\leq 17$  lat) zalecana dawka intubacyjna stosowana podczas standardowego znieczulenia oraz dawka podtrzymująca są podobne do dawek stosowanych u dorosłych. Jednakże czas działania pojedynczej dawki intubacyjnej jest dłuższy u noworodków i niemowląt niż u dzieci (patrz punkt 5.1).

W przypadku ciągłej infuzji u dzieci i młodzieży, szybkość infuzji u młodzieży jest taka sama jak u dorosłych. U dzieci konieczne może być zwiększenie szybkości infuzji.

Dlatego też u dzieci zaleca się stosowanie tej samej początkowej szybkości infuzji co u dorosłych, a następnie modyfikację dawki w celu utrzymania reakcji skurczowej mięśni na bodziec na poziomie 10% wartości kontrolnej lub utrzymania 1 do 2 odpowiedzi na stymulację ciągiem 4 impulsów. Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu bromku rokuronium podczas szybkiej indukcji u dzieci i młodzieży. Z tego względu nie zaleca się stosowania bromku rokuronium u dzieci i młodzieży w celu ułatwienia intubacji dotchawiczej podczas szybkiej indukcji znieczulenia.

*Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z chorobami wątroby i (lub) dróg żółciowych i (lub) niewydolnością nerek*

Standardowa dawka intubacyjna u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z chorobami wątroby i (lub) dróg żółciowych i (lub) niewydolnością nerek podczas rutynowego znieczulenia wynosi 0,6 mg bromku rokuronium na kilogram masy ciała. U pacjentów, u których przewiduje się wystąpienie przedłużonego działania produktu leczniczego, należy rozważyć zastosowanie dawki 0,6 mg na kilogram masy ciała do szybkiej indukcji znieczulenia. Jednakże warunki odpowiednie do intubacji mogą nie być osiągnięte w ciągu 90 sekund po podaniu bromku rokuronium. Niezależnie od zastosowanej metody znieczulenia, zalecana dawka podtrzymująca u tych pacjentów wynosi 0,075-0,1 mg bromku rokuronium na kilogram masy ciała, a zalecana szybkość infuzji 0,3-0,4 mg/kg mc./godz. (patrz również punkt „Ciągła infuzja”).

*Dawkowanie u pacjentów z nadwagą i otyłych*

U pacjentów z nadwagą lub otyłych (wg definicji, u których masa ciała jest o 30% lub więcej większa od należnej masy ciała) dawki należy zmniejszyć uwzględniając beztłuszczową masę ciała.

*Zabiegi wykonywane w warunkach intensywnej opieki medycznej*

*Intubacja dotchawicza*

Do intubacji dotchawiczej należy zastosować takie same dawki, jak opisane powyżej podczas wykonywania zabiegów chirurgicznych.

*Podawanie*

Bromek rokuronium podaje się dożylnie (iv.) w szybkim wstrzyknięciu („bolusie”) lub w ciągłej infuzji (w celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz także punkt 6.6).

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na bromek rokuronium lub jon bromkowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

Bromek rokuronium powinien być podawany wyłącznie przez personel posiadający doświadczenie w stosowaniu produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Należy zapewnić natychmiastowy dostęp do odpowiedniego sprzętu i personelu umożliwiającego wykonanie intubacji dotchawiczej oraz sztucznej wentylacji.

Ponieważ bromek rokuronium powoduje porażenie mięśni oddechowych, u pacjentów otrzymujących ten produkt leczniczy konieczne jest stosowanie wentylacji mechanicznej do momentu powrotu własnej czynności oddechowej. Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, ważne jest, aby przewidzieć ewentualne trudności związane z intubacją, szczególnie, gdy produkt leczniczy stosowany jest w celu szybkiej indukcji znieczulenia.

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, podczas stosowania bromku rokuronium opisywano zjawisko resztkowego zwiotczenia mięśni (kuraryzacji). W celu uniknięcia powikłań będących skutkiem resztkowej kuraryzacji, zaleca się usunięcie rurki intubacyjnej wyłącznie po stwierdzeniu ustąpienia bloku nerwowo-mięśniowego. Należy również uwzględnić inne czynniki mogące powodować resztkową kuraryzację po ekstubacji w okresie pooperacyjnym (np. interakcje produktów leczniczych lub stan pacjenta). Jeśli produkt

lecniczy znoszący działanie zwiotczających produktów leczniczych (np. sugammadeks lub inhibitory acetylocholinoesterazy) nie jest stosowany w ramach standardowej praktyki klinicznej, należy rozważyć jego podanie, szczególnie w przypadkach zwiększonego ryzyka wystąpienia szczątkowej kuraryzacji.

Niezwykle ważne jest upewnienie się, że pacjent oddycha samodzielnie, głęboko i regularnie, zanim zezwoli się na opuszczenie przez niego sali operacyjnej.

Po podaniu produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (patrz wyżej) mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne. Należy zawsze stosować odpowiednie środki ostrożności, by móc opanować takie reakcje. Szczególne środki ostrożności należy zastosować zwłaszcza w przypadku pacjentów, u których już występowały reakcje anafilaktyczne po podaniu produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe ze względu na odnotowane przypadki wystąpienia alergicznych reakcji krzyżowych.

Dawki większe niż 0,9 mg bromku rokuronium na kilogram masy ciała mogą przyspieszać czynność serca. Działanie to może neutralizować bradykardię wywołaną przez inne produkty lecznicze stosowane w znieczuleniu lub stymulację nerwu błędnego.

Po długotrwałym stosowaniu produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe w oddziałach intensywnej opieki medycznej obserwowano przypadki przedłużonego zwiotczenia i (lub) osłabienia mięśni szkieletowych. W celu wykluczenia możliwego przedłużenia bloku nerwowo-mięśniowego i (lub) przedawkowania, zaleca się monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przez cały okres stosowania produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Dodatkowo, pacjenci powinni być poddani odpowiedniej analgezji i sedacji. Ponadto, produkty lecznicze blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe powinny być podawane stopniowo do uzyskania pożądanego efektu u poszczególnych pacjentów. Powyższe procedury powinny być przeprowadzone przez lub pod nadzorem doświadczonych klinicystów znających działanie produktu leczniczego i odpowiednie metody monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Z uwagi na stosowanie bromku rokuronium zawsze w połączeniu z innymi produktami leczniczymi oraz możliwość wystąpienia hipertermii złośliwej w trakcie znieczulenia, nawet przy braku znanych czynników wyzwalających, klinicysta powinien znać objawy wczesne, diagnostykę różnicową oraz sposoby leczenia hipertermii złośliwej przed przystąpieniem do znieczulenia. Badania na zwierzętach wykazały, że bromek rokuronium nie należy do czynników wyzwalających hipertermię złośliwą.

Regularnie zgłaszano przypadki wystąpienia miopatii u pacjentów długotrwale otrzymujących w oddziałach intensywnej opieki medycznej inne niedepolaryzujące produkty lecznicze blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe w skojarzeniu z kortykosteroidami. Dlatego, u pacjentów przyjmujących zarówno produkty lecznicze blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, jak i kortykosteroidy, czas stosowania produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe powinien być możliwie jak najkrótszy.

Rokuronium należy podawać wyłącznie po całkowitym ustąpieniu bloku nerwowo-mięśniowego wywołanego podaniem suksametonium.

**Na farmakokinetykę i (lub) farmakodynamikę bromku rokuronium mogą wpływać następujące stany chorobowe:**

*Zaburzenia czynności wątroby i (lub) dróg żółciowych oraz niewydolność nerek*

Ponieważ bromek rokuronium jest wydalany z moczem i żółcią, powinien być ostrożnie stosowany u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) dróg żółciowych i (lub) niewydolnością nerek. W tych grupach pacjentów obserwowano przedłużone działanie bromku rokuronium po podaniu dawek 0,6 mg bromku rokuronium na kilogram masy ciała.

### *Spowolniony przepływ krwi*

Stany powiązane ze spowolnionym przepływem krwi takie jak choroba sercowo-naczyniowa, podeszły wiek lub obrzęki powodujące zwiększenie objętości dystrybucji mogą stanowić przyczynę opóźnionego rozpoczęcia działania produktu leczniczego. Czas działania produktu leczniczego może być również wydłużony ze względu na zmniejszony klirens osoczowy.

### *Zaburzenia układu nerwowo-mięśniowego*

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, bromek rokuronium powinien być stosowany z niezwykłą ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub po przebytym zapaleniu istoty szarej rdzenia (*poliomyelitis*), ponieważ odpowiedź kliniczna na produkty lecznicze blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe może być w takich przypadkach znacznie zmieniona. Nasilenie i charakter tych zmian mogą być zróżnicowane. U pacjentów z nużliwością mięśni (*myasthenia gravis*) lub zespołem miastenicznym (*Eatona-Lamberta*), małe dawki bromku rokuronium mogą powodować głębokie zwiotczenie, dlatego dawkę produktu leczniczego Rocuronium Kabi należy dostosować do odpowiedzi klinicznej.

### *Hipotermia*

Podczas wykonywania zabiegów chirurgicznych w obniżonej temperaturze, działanie blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe wywołane przez bromek rokuronium jest bardziej nasilone, a czas działania wydłużony.

### *Otyłość*

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, bromek rokuronium stosowany w dawce obliczonej na podstawie rzeczywistej masy ciała, u otyłych pacjentów może wykazywać przedłużony czas działania oraz przedłużony czas ustępowania zwiotczenia.

### *Oparzenia*

U pacjentów z oparzeniami rozwija się oporność na niedepolaryzujące produkty lecznicze blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Zaleca się dostosowanie dawki do odpowiedzi klinicznej.

### *Czynniki mogące nasilać działanie bromku rokuronium*

Hipokaliemia (np. po ciężkich wymiotach, bieguncie i leczeniu diuretykami), hipermagnezemia, hipokalcemia (po przetoczeniu dużej ilości krwi), hipoproteinemia, odwodnienie, kwasica, hiperkapnia, wyniszczenie.

Należy zatem, w miarę możliwości, wyrównać ciężkie zaburzenia elektrolitowe, zaburzone pH krwi lub odwodnienie.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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

Wykazano, że następujące produkty lecznicze wpływają na siłę i (lub) czas działania niedepolaryzujących produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe:

### **Wpływ innych produktów leczniczych na bromek rokuronium**

#### Zwiększenie działania:

- halogenowe wziewne anestetyki nasilają blok nerwowo-mięśniowy wywołany przez bromek rokuronium; działanie to staje się widoczne tylko w przypadku dawkowania podtrzymującego (patrz punkt 4.2); odwrócenie bloku z zastosowaniem inhibitorów acetylocholinoesterazy także może być zahamowane,
- po intubacji z zastosowaniem suksametonium (patrz punkt 4.4),
- duże dawki: tiopentalu, metoheksytalu, ketaminy, fentanylu, gammahydroksymaślanu, etomidatu i propofolu,



- inne niedepolaryzujące produkty lecznicze blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe,
- uprzednie podanie suksametonium (patrz punkt 4.4),
- długotrwałe skojarzone stosowanie kortykosteroidów i rokuronium w oddziałach intensywnej opieki medycznej może prowadzić do wydłużenia bloku nerwowo-mięśniowego lub miopatii (patrz punkty 4.4 i 4.8).

#### Inne produkty lecznicze:

- antybiotyki: aminoglikozydowe, linkozamidowe (np. linkomycyna i klindamycyna) i polipeptydowe, acyloaminopenicyliny, tetracykliny, duże dawki metronidazolu,
- diuretyki, tiamina, inhibitory MAO, chinidyna i jej izomer chinina, protamina, produkty lecznicze blokujące receptory adrenergiczne, sole magnezu, produkty lecznicze blokujące kanał wapniowy, sole litu i znieczulające miejscowo produkty lecznicze (lidokaina podawana dożylnie, bupiwakaina podawana nadoponowo) oraz podawane w ciężkich przypadkach fenytoina lub leki blokujące receptory beta-adrenergiczne.

Po pooperacyjnym podawaniu antybiotyków aminoglikozydowych, linkozamidowych, polipeptydowych i acylaminopenicylinowych, chinidyny, chininy i soli magnezu zgłaszano zjawisko ponownej kuraryzacji (patrz punkt 4.4).

#### Zmniejszenie działania:

- neostygmina, edrofonium, pirydostygmina, pochodne aminopirydyny,
- uprzednie długotrwałe stosowanie kortykosteroidów, fenytoiny lub karbamazepiny,
- noradrenalina, azatiopryna (jedynie niewielkie i przemijające działanie), teofilina, wapnia chlorek, potasu chlorek,
- inhibitory proteaz (gabeksat, ulinastatyna).

#### Efekt zróżnicowany:

- podawanie innych niedepolaryzujących produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe w skojarzeniu z bromkiem rokuronium może osłabiać lub nasilać blok nerwowo-mięśniowy, w zależności od kolejności podawania i zastosowanego produktu leczniczego blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe,
- podanie bromku rokuronium, a następnie suksametonium, może nasilać lub osłabiać działanie blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe bromku rokuronium.

#### **Wpływ bromku rokuronium na inne produkty lecznicze**

Jednoczesne stosowanie bromku rokuronium z lidokainą może skutkować przyspieszeniem działania lidokainy.

#### **Dzieci i młodzież**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Wymienione powyżej interakcje, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.4) należy wziąć pod uwagę również podczas stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży.

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

#### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania bromku rokuronium u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania bromku rokuronium u kobiet w okresie ciąży.

#### Cesarskie cięcie

Bromek rokuronium może być stosowany u pacjentek poddawanych cesarskiemu cięciu podczas szybkiego wprowadzenia do znieczulenia pod warunkiem, że nie przewiduje się trudności w intubacji i została zastosowana wystarczająca dawka znieczulającego produktu leczniczego lub po wcześniejszej intubacji z zastosowaniem suksametonium. Wykazano, że stosowanie bromku

rokuronium w dawce 0,6 mg na kilogram masy ciała u pacjentek poddawanych cesarskiemu cięciu jest bezpieczne. Bromek rokuronium nie wpływa na ocenę w skali Apgar, napięcie mięśniowe płodu ani dostosowanie układu krążenia i oddechowego. W badaniu próbek krwi pępowinowej wykazano, że bromek rokuronium jedynie w niewielkim stopniu przenika przez barierę łożyskową i nie powoduje znaczących klinicznie działań niepożądanych u noworodków.

Uwaga 1: przeprowadzono badania dotyczące stosowania dawki 1,0 mg/kg mc. podczas szybkiego wprowadzania do znieczulenia, ale nie u pacjentek poddawanych cięciu cesarskiemu. Dlatego, w tej grupie pacjentek zaleca się wyłącznie stosowanie dawki 0,6 mg/kg mc.

Uwaga 2: odwrócenie bloku nerwowo-mięśniowego wywołanego produktami leczniczymi blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe może być zahamowane lub zachodzić w niewystarczającym stopniu u pacjentek otrzymujących sole magnezu z powodu zatrucia ciążowego, ponieważ zwiększają one blokadę nerwowo-mięśniową. Dlatego u tych pacjentek należy zmniejszyć dawkę rokuronium i podawać produkt leczniczy stopniowo, aż do uzyskania odpowiedzi w postaci reakcji skurczowej.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bromek rokuronium przenika do mleka ludzkiego. W badaniach na zwierzętach wykazano wydzielanie nieznacznych ilości bromku rokuronium do mleka. Bromek rokuronium należy stosować podczas karmienia piersią tylko wtedy, gdy lekarz stwierdzi, że korzyści przewyższają ryzyko.

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

Ponieważ bromek rokuronium jest stosowany pomocniczo w znieczuleniu ogólnym, dla pacjentów ambulatoryjnych po znieczuleniu ogólnym należy podjąć zwyczajne środki ostrożności.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej występujące działania niepożądane obejmują ból lub reakcję w miejscu wstrzyknięcia, zmiany w czynnościach życiowych oraz przedłużony czas trwania bloku nerwowo-mięśniowego. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne oraz objawy z nimi związane. Patrz również wyjaśnienia w tabeli poniżej.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość <sup>1</sup>		
	Niezbyt często lub rzadko <sup>2</sup>	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>		Nadwrażliwość Reakcja anafilaktyczna Reakcja anafilaktoidalna Wstrząs anafilaktyczny Wstrząs anafilaktoidalny	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		Porażenie wiotkie	
<b>Zaburzenia serca</b>	Tachykardia		
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Niedociśnienie tętnicze	Zapaść krążeniowa i wstrząs Zaczerwienienie twarzy	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		Skurcz oskrzeli	Bezdech Niewydolność oddechowa

<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Obrzęk naczynioruchowy Pokrzywka Wysypka Wysypka rumieniowata Świąd Osutka	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki</b>		Oslabienie mięśni <sup>3</sup> Miopatia steroidowa <sup>3</sup>	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Produkt leczniczy nieskuteczny Zmniejszenie działania produktu leczniczego/odpowiedzi terapeutycznej Zwiększenie działania produktu leczniczego/odpowiedzi terapeutycznej Ból w miejscu wstrzyknięcia Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Obrzęk twarzy	
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	Przedłużony czas trwania bloku nerwowo-mięśniowego Opóźnienie wychodzenia ze znieczulenia	Powikłania znieczulenia związane z drogami oddechowymi	
<sup>1</sup> Częstości są oszacowane na podstawie raportów z obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz danych z piśmiennictwa ogólnego. <sup>2</sup> Dane z obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu nie mogą dostarczyć dokładnych liczb dotyczących częstości występowania. Z tego względu, częstość została podzielona na dwie zamiast na pięć kategorii. <sup>3</sup> Po długotrwałym stosowaniu w oddziałach intensywnej opieki medycznej.			

MedDRA wersja 8.1

#### Reakcja anafilaktyczna

Bardzo rzadko odnotowano występowanie ciężkich reakcji anafilaktycznych po podaniu produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, w tym bromku rokuronium. Reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne obejmują: skurcz oskrzeli, zaburzenia sercowo-naczyniowe (np. hipotensja, tachykardia, zapaść krążeniowa - wstrząs) oraz zaburzenia skóry (np. obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka). W niektórych przypadkach reakcje te prowadziły do zgonu. Z uwagi na możliwe nasilenie tych reakcji, należy zawsze uwzględnić możliwość ich wystąpienia i podjąć odpowiednie środki ostrożności.

#### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Podczas szybkiego wprowadzania do znieczulenia odnotowano ból w miejscu wstrzyknięcia produktu leczniczego, szczególnie w przypadkach niepełnej utraty świadomości przez pacjenta oraz podczas stosowania propofolu jako produktu leczniczego indukującego znieczulenie. W badaniach klinicznych ból w miejscu wstrzyknięcia obserwowano u 16% pacjentów poddanych szybkiej indukcji znieczulenia z zastosowaniem propofolu i u mniej niż 0,5% pacjentów poddanych szybkiej indukcji znieczulenia z użyciem fentanylu i tiopentalu.

#### Zwiększenie stężenia histaminy

Ponieważ produkty lecznicze blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe wykazują zarówno miejscowe – w miejscu wstrzyknięcia, jak i ogólnoustrojowe działanie indukujące uwalnianie histaminy, możliwe jest wystąpienie świądu oraz odczynów rumieniowych w miejscu wstrzyknięcia produktu leczniczego i (lub) uogólnionych reakcji typu histaminowego (anafilaktoidalnych) (patrz również powyżej: Reakcja anafilaktyczna), takich jak skurcz oskrzeli i zaburzenia sercowo-naczyniowe np. zmniejszenie ciśnienia krwi i tachykardia. Podczas stosowania tych produktów leczniczych należy zawsze uwzględnić możliwość wystąpienia powyższych działań niepożądanych. Po podaniu bromku rokuronium bardzo rzadko zgłaszano wystąpienie wysypki, osutki, pokrzywki, skurczu oskrzeli i obniżenia ciśnienia krwi.

W badaniach klinicznych po podaniu dawki 0,3-0,9 mg bromku rokuronium na kg mc. w szybkim wstrzyknięciu („bolusie”) obserwowano jedynie nieznaczne zwiększenie średniego stężenia histaminy w osoczu.

#### Przedłużony czas trwania bloku nerwowo-mięśniowego

Najczęstszym działaniem niepożądanym wywołanym niedepolaryzującymi produktami leczniczymi blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe jest dłuższe niż wymagane działanie farmakologiczne. Objawy mogą być zróżnicowane, od osłabienia mięśni szkieletowych do głębokiego i długotrwałego porażenia mięśni szkieletowych prowadzącego do niewydolności oddechowej lub bezdechu.

#### Miopatia

Po zastosowaniu różnych produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe w oddziałach intensywnej opieki medycznej, w połączeniu z kortykosteroidami, odnotowano miopatię (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Metaanaliza 11 badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży (n = 704) z zastosowaniem bromku rokuronium (do 1 mg/kg mc.) wykazała, że tachykardia jako działanie niepożądane produktu leczniczego występuje u pacjentów z częstością 1,4%.

#### 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**

W przypadku przedawkowania oraz przedłużonego bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego należy kontynuować wentylację mechaniczną oraz sedację pacjenta. Istnieją dwa sposoby odwrócenia bloku nerwowo-mięśniowego: (1) U dorosłych pacjentów do odwrócenia intensywnego i głębokiego bloku można zastosować sugammadeks. Dawka podawanego sugammadeksu zależy od poziomu bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. (2) Kiedy rozpocznie się spontaniczne znoszenie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, należy podać odpowiednią dawkę inhibitora acetylocholinesterazy (np. neostygminę, edrofonium, pirydostygminę) lub sugammadeksu. Jeśli po podaniu inhibitora acetylocholinesterazy nie uzyskano zniesienia bloku nerwowo-mięśniowego, należy kontynuować wentylację, aż do powrotu spontanicznego oddechu. Wielokrotne podawanie inhibitora acetylocholinesterazy może być niebezpieczne.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano ciężkiej depresji układu krążenia, prowadzącej ostatecznie do zapaści sercowej, aż do podania łącznej dawki 750xED<sub>90</sub> (135 mg bromku rokuronium na kg mc.).

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiotczające mięśnie działające obwodowo, inne czwartorzędowe związki amoniowe, kod ATC: M03AC09.

#### Właściwości farmakodynamiczne

Bromek rokuronium jest niedepolaryzującym lekiem blokującym przewodnictwo nerwowo-mięśniowe o szybkim początku i średnim czasie działania, posiadającym wszystkie właściwości farmakologiczne charakterystyczne dla produktów leczniczych należących do grupy pochodnych kuraryny. Mechanizm działania polega na kompetytywnym blokowaniu cholinergicznym receptorów nikotynowych w płytce ruchowej. Antagonistami tego działania są inhibitory acetylocholinesterazy, takie jak neostygmina, edrofonium i pirydozostygmina.

Wartość ED<sub>90</sub> (dawka wymagana do 90% zahamowania reakcji skurczowej kciuka na stymulację nerwu łokciowego) podczas znieczulenia zrównoważonego wynosi ok. 0,3 mg na kilogram masy ciała.

#### Rutynowa praktyka

U prawie wszystkich pacjentów warunki umożliwiające intubację osiąga się w ciągu 60 sekund od dożylnego podania dawki 0,6 mg bromku rokuronium na kilogram masy ciała (2 x ED<sub>90</sub> w znieczuleniu zrównoważonym). U 80% tych pacjentów warunki intubacji ocenia się jako znakomite. W ciągu 2 minut uzyskuje się uogólnione zwiotczenie mięśni umożliwiające przeprowadzenie dowolnego zabiegu chirurgicznego. Kliniczny czas działania produktu leczniczego (czas do samoistnego powrotu 25% pierwotnej reakcji skurczowej na stymulację) wynosi 30-40 minut. Całkowity czas działania (czas do samoistnego powrotu 90% pierwotnej reakcji skurczowej na stymulację) wynosi 50 minut. Średni czas samoistnego powrotu 25 do 75% reakcji skurczowej (wskaźnik powrotu przewodnictwa) po podaniu 0,6 mg/kg mc. bromku rokuronium w szybkim wstrzyknięciu dożylnym wynosi 14 minut.

Po podaniu mniejszych dawek bromku rokuronium (0,3-0,45 mg/kg mc. [1-1½ x 2 x ED<sub>90</sub>]) początek działania ulega wydłużeniu, a czas działania skróceniu (13-26 minut). Po podaniu bromku rokuronium w dawce 0,45 mg/kg mc. zadowalające warunki do intubacji występują po 90 sekundach.

#### Intubacja w nagłych przypadkach

Podczas szybkiego wprowadzania do znieczulenia z zastosowaniem propofolu lub fentanylu/tiopentalu odpowiednie warunki do intubacji uzyskuje się odpowiednio u 93% i 96% pacjentów w ciągu 60 sekund po podaniu bromku rokuronium w dawce 1,0 mg na kilogram masy ciała. U 70% tych pacjentów warunki do intubacji określa się jako znakomite. Kliniczny czas działania po podaniu tej dawki wynosi 1 godzinę, w czasie której blok nerwowo-mięśniowy może być bezpiecznie zniesiony.

Po podaniu bromku rokuronium w dawce 0,6 mg na kilogram masy ciała odpowiednie warunki do intubacji uzyskuje się w ciągu 60 sekund u 81% i 75% pacjentów podczas szybkiego wprowadzania do znieczulenia z zastosowaniem odpowiednio propofolu lub fentanylu/tiopentalu.

Dawki większe niż 1,0 mg bromku rokuronium na kilogram masy ciała nie poprawiają istotnie warunków intubacji, jednak czas działania produktu leczniczego ulega wydłużeniu. Dawki większe niż 4 x ED<sub>90</sub> nie były badane.

#### Intensywna opieka medyczna

Stosowanie rokuronium w oddziale intensywnej opieki medycznej oceniano w dwóch otwartych badaniach klinicznych. U łącznej liczby 95 dorosłych pacjentów zastosowano dawkę początkową 0,6 mg bromku rokuronium na kilogram masy ciała, a następnie ciągłą infuzję dożylną 0,2-0,5 mg/kg mc./godzinę w ciągu pierwszej godziny podawania, aż do powrotu reakcji skurczowej do wartości 10% reakcji kontrolnej lub powrotu stymulacji ciągłym 4 impulsów do wartości 1 lub 2. Dawki dostosowywano indywidualnie. W czasie kolejnych godzin podawania zmniejszano dawki produktu leczniczego podczas regularnego monitorowania stymulacji ciągłym 4 impulsów. W badaniach oceniano stosowanie produktu leczniczego w okresie do 7 dni.

Podczas badań osiągnięto odpowiedni blok nerwowo-mięśniowy, jednak zaobserwowano dużą zmienność w szybkości przepływu na godzinę wśród pacjentów oraz przedłużone ustępowanie bloku nerwowo-mięśniowego.

Czas powrotu stymulacji ciągiem 4 impulsów do wartości 0,7 nie wykazuje istotnego związku z łącznym czasem trwania infuzji bromku rokuronium. Po ciągłej infuzji trwającej 20 godzin lub dłużej, średni czas pomiędzy powrotem reakcji skurczowej na drugi impuls ( $T_2$ ) w stymulacji ciągiem 4 impulsów i powrotem wartości stymulacji ciągiem 4 impulsów do 0,7 wykazywał zmienność w granicach 0,8 do 12,5 godzin u pacjentów bez niewydolności wielonarządowej i 1,2-25,5 godzin u pacjentów z niewydolnością wielonarządową.

#### Szczególne grupy pacjentów

Czas działania dawki podtrzymującej wynoszącej 0,15 mg bromku rokuronium na kilogram masy ciała może być nieznacznie dłuższy w przypadku zastosowania znieczulenia za pomocą enfluranu i izofluranu u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (około 20 minut) niż u pacjentów z prawidłową funkcją narządów wydalniczych poddanych znieczuleniu dożylnemu (około 13 minut). Nie obserwowano kumulacji działania (stopniowe wydłużanie czasu działania) po powtarzanych dawkach podtrzymujących podawanych zgodnie z zalecanym dawkowaniem.

#### Dzieci i młodzież

Średni czas rozpoczęcia działania produktu leczniczego po zastosowaniu dawki intubacyjnej 0,6 mg na kilogram masy ciała u niemowląt, małych dzieci i dzieci jest nieznacznie krótszy niż u dorosłych pacjentów. Porównanie w obrębie grupy dzieci i młodzieży wykazało, że średni czas rozpoczęcia działania produktu leczniczego u noworodków i młodzieży (1 min) jest nieznacznie dłuższy niż u niemowląt, małych dzieci i dzieci (odpowiednio 0,4; 0,6 oraz 0,8 min). Czas trwania zwiótczenia oraz czas ustąpienia zwiótczenia zwykle jest krótszy u dzieci w porównaniu z niemowlętami i dorosłymi. Porównanie w obrębie grupy wiekowej dzieci i młodzieży wykazało, że średni czas ponownego pojawienia się  $T_3$  był wydłużony u noworodków i niemowląt (wynosił odpowiednio 56,7 i 60,7 minut) w porównaniu z małymi dziećmi, dziećmi i młodzieżą (odpowiednio 45,3; 37,6; 42,9 min).

*Średni czas rozpoczęcia działania (SD) oraz kliniczny czas działania po zastosowaniu początkowej dawki intubacyjnej\* 0,6 mg bromku rokuronium na kilogram masy ciała podczas znieczulenia (podtrzymanie) z użyciem sewofluranu/tlenku azotu oraz izofluranu/tlenku azotu (dzieci i młodzież).*

	Czas do wystąpienia maksymalnego bloku ** (min)	Czas do ponownego pojawienia się $T_3$ ** (min)
Noworodki (0 – 27 dni) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Niemowlęta (28 dni – 3 miesiące) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52) n=11
Małe dzieci (>3 miesiące – 23 miesiące) n=30	0,59 (0,27) n=28	45,46 (12,94) n=27
Dzieci (2 – 11 lat) n=34	0,84 (0,29) n=34	37,58 (11,82)
Młodzież (11 – 17 lat) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

\* Dawka rokuronium podawana w ciągu 5 sekund.

\*\* Obliczony od końca podawania dawki intubacyjnej rokuronium.

### Kardiochirurgia

U pacjentów zakwalifikowanych do operacji sercowo-naczyniowych najczęściej występujące zmiany dotyczące układu krążenia w chwili wystąpienia pełnego zwiótczenia po podaniu bromku rokuronium w dawce 0,6 - 0,9 mg na kilogram masy ciała nie były klinicznie znaczące i objawiały się zwiększeniem częstości rytmu serca średnio o 9% oraz ciśnienia tętniczego krwi średnio o 16% w porównaniu z wartościami kontrolnymi.

### Antagoniści

Zastosowanie inhibitorów acetylocholinesterazy, takich jak: neostygmina, pirydozostygmina lub edrofonium powoduje działanie antagonistyczne w stosunku do bromku rokuronium.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu bromku rokuronium w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) profil stężenia produktu leczniczego w osoczu w czasie wykazuje trójfazowy przebieg. U zdrowych dorosłych średni okres półtrwania w fazie eliminacji (95% CI) wynosi 73 (66-80) minut, (pozorna) objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 203 (193-214) ml/kg, a klirens osoczowy wynosi 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min.

Klirens osoczowy u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest nieznacznie zmniejszony w porównaniu z młodszymi pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z chorobami wątroby średni okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony o 30 minut, a średni klirens osoczowy zmniejszony o 1 ml/kg/min (patrz również punkt 4.2).

W przypadku podawania bromku rokuronium w postaci ciągłej infuzji w celu ułatwienia wentylacji mechanicznej w czasie 20 godzin lub dłuższym, średni okres półtrwania w fazie eliminacji oraz średnia (pozorna) objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym są zwiększone. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono dużą zmienność osobniczą w odniesieniu do rodzaju i stopnia niewydolności narządowej (wielonarządowej) oraz indywidualnych cech poszczególnych pacjentów. U pacjentów z niewydolnością wielonarządową średni ( $\pm$ SD) okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 21,5 ( $\pm$ 3,3) godziny, (pozorna) objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 1,5 ( $\pm$ 0,8) l/kg, a klirens osoczowy 2,1 ( $\pm$ 0,8) ml/kg/min.

Bromek rokuronium jest wydalany z moczem i żółcią. Wydalanie z moczem wynosi do 40% w ciągu 12-24 godzin. Po 9 dniach od wstrzyknięcia dawki znakowanego radioaktywnie bromku rokuronium wydalanie znacznika radioaktywnego wyniosło średnio 47% z moczem i 43% z kałem. Około 50% jest wydalone w postaci niezmienionej. Nie stwierdzono metabolitów w osoczu.

### Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę bromku rokuronium oceniono za pomocą analizy populacyjnej zbiorczych danych farmakokinetycznych pochodzących z 2 badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży (n = 146) w wieku od 0 do 17 lat z zastosowaniem sewofluranu (indukcja znieczulenia) i izofluranu/tlenku azotu (podtrzymanie znieczulenia). Wykazano, że wszystkie parametry farmakokinetyczne są liniowo proporcjonalne do masy ciała, co ilustrował podobny klirens ( $1 \text{ godzina}^{-1} \text{kg}^{-1}$ ). Objętość dystrybucji ( $1 \text{ kg}^{-1}$ ) oraz okres półtrwania w fazie eliminacji (h) zmniejszają się wraz z wiekiem (latami).

Poniżej podsumowano parametry farmakokinetyczne typowe dla dzieci i młodzieży w obrębie każdej grupy wiekowej:

*Szacowane parametry farmakokinetyczne bromku rokuronium u dzieci i młodzieży podczas znieczulenia przy użyciu sewofluranu i tlenu azotu (indukcja) i izofluranu/tlenu azotu (podtrzymanie znieczulenia).*

Parametry farmakokinetyczne	Przedział wiekowy pacjentów				
	Noworodki (0 – 27 dni)	Niemowlęta (28 dni- 2 miesiące)	Małe dzieci (3 – 23 miesiące)	Dzieci (2 – 11 lat)	Młodzież (11 – 17 lat)
CL (l/kg/godzinę)	0,31 (0,07)	0,3 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Objętość dystrybucji (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
T1/2β (godzina)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na reprodukcję nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego bromku rokuronium.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek  
Sodu octan trójwodny  
Kwas octowy lodowaty (do dostosowania pH)  
Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Udokumentowano niezgodność fizyczną bromku rokuronium w przypadku dodawania do roztworów zawierających następujące substancje czynne: amfoterycynę, amoksylicynę, azatioprynę, cefazolinę, kloksacylinę, deksametazon, diazepam, enoksymon, erytromycynę, famotydynę, furosemid, sól sodową bursztynianu hydrokortyzonu, insulinę, intralipid, metohexytal, metyloprednizolon, sól sodową bursztynianu prednizolonu, tiopental, trimetoprim i wankomycynę.

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka: 3 lata.

Otwarta fiolka: Produkt leczniczy należy podać bezpośrednio po otwarciu fiolki.

Po rozcieńczeniu:

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność gotowych do użycia roztworów 5 mg/ml i 0,1 mg/ml (rozcieńczenie roztworem chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) i roztworem glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%)) przez 24 godziny w temperaturze pokojowej i ekspozycji na światło w pojemnikach szklanych, polietylenowych i z PCW.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie został zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania roztworu gotowego do użycia odpowiada użytkownik. Zwykle czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny



w temperaturze 2 do 8°C, chyba że roztwór przygotowano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

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

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

##### Przechowywanie poza lodówką

Rocuronium Kabi może być również przechowywany poza lodówką w temperaturze poniżej 30°C maksymalnie przez okres 12 tygodni. Po tym czasie produkt leczniczy należy wyrzucić. Produkt leczniczy nie powinien być ponownie umieszczony w lodówce, jeśli już raz był przechowywany poza lodówką. Okres przechowywania produktu leczniczego nie może przekraczać wyznaczonego okresu ważności.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

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

Fiolki z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem, w tekturowym pudełku. Zawartość fiolek: 2,5 ml, 5 ml lub 10 ml.

Wielkości opakowań:

Opakowanie po 5 i 10 fiolek zawierających 2,5 ml roztworu.

Opakowanie po 5 i 10 fiolek zawierających 5 ml roztworu.

Opakowanie po 5 i 10 fiolek zawierających 10 ml roztworu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy wyrzucić.

Przed zastosowaniem roztwór należy ocenić wzrokowo. Stosować wyłącznie roztwór przezroczysty, bez widocznych cząstek.

Wykazano zgodność farmaceutyczną produktu leczniczego Rocuronium Kabi z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) i roztworem glukozy do infuzji 50 mg/ml (5%).

Jeśli Rocuronium Kabi podaje się przez tę samą linię infuzyjną co inne produkty lecznicze, ważne jest, aby pamiętać o odpowiednim przepłukaniu linii (np. roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%)) pomiędzy podaniem bromku rokuronium, a produktów leczniczych, dla których wykazano niezgodność farmaceutyczną lub nie ustalono zgodności farmaceutycznej z bromkiem rokuronium.

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

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

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.  
ul. Hrubieszowska 2  
01-209 Warszawa

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

Pozwolenie nr: 15531

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.04.2009 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.04.2013 r.

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

23.09.2013

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rocuronium Kabi, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 10 mg bromku rocuronium (*Rocuronii bromidum*).

Każda fiolka po 2,5 ml zawiera 25 mg bromku rocuronium.

Każda fiolka po 5 ml zawiera 50 mg bromku rocuronium.

Każda fiolka po 10 ml zawiera 100 mg bromku rocuronium.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.

Klarowny roztwór, bezbarwny do lekko brązowo-żółtego zabarwienia.

pH roztworu: 3,8 do 4,2

Osmolarność: 271-312 mOsmol/kg.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Rocuronium Kabi jest stosowany jako lek pomocniczy w znieczuleniu ogólnym w celu ułatwienia intubacji dotchawiczej podczas rutynowego i szybkiego wprowadzenia do znieczulenia oraz w celu wywołania zwiócenia mięśni szkieletowych podczas zabiegów chirurgicznych. Jako lek uzupełniający wskazany jest do stosowania w oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIOM) (np. w celu ułatwienia intubacji), do krótkotrwałego zastosowania. Patrz również punkt 4.2 i 5.1.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podobnie jak w przypadku innych środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, dawkę bromku rocuronium należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta. Ustalając dawkę, należy uwzględnić metodę znieczulenia i spodziewany czas trwania zabiegu chirurgicznego, technikę uśpienia oraz spodziewany czas trwania wentylacji mechanicznej, możliwe interakcje z innymi produktami leczniczymi podawanymi równocześnie oraz stan pacjenta. Zaleca się odpowiednie monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w celu oceny stopnia bloku nerwowo-mięśniowego i jego ustępowania.

Wziewne środki znieczulające nasilają działanie zwióczające bromku rocuronium. Działanie tych środków jest istotne klinicznie podczas trwania znieczulenia, gdy anestetyki wziewne osiągną graniczne stężenia w tkankach. Wobec tego, podczas długich (ponad 1-godzinnych) znieczuleń z użyciem wziewnych środków znieczulających, należy dostosowywać dawkowanie leku, poprzez podawanie mniejszych dawek podtrzymujących i wydłużenie okresu pomiędzy podaniem kolejnych dawek lub poprzez zmniejszenie szybkości wlewu bromku rocuronium.

Poniższe zalecenia dotyczące dawkowania u dorosłych pacjentów mogą służyć jako ogólne wskazówki do intubacji dotchawiczej i zwiócenia mięśni podczas krótko- do długotrwałych zabiegów chirurgicznych oraz do stosowania w oddziale intensywnej opieki medycznej. Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

### Zabiegi chirurgiczne

#### *Intubacja dotchawicza*

Podczas intubacji w przebiegu rutynowego znieczulenia stosuje się standardową dawkę bromku rokuronium 0,6 mg/kg mc., zapewniającą odpowiednie warunki do intubacji w ciągu 60 sekund niemal u wszystkich pacjentów. W celu ułatwienia intubacji dotchawiczej podczas szybkiego wprowadzenia do znieczulenia, zaleca się dawkę bromku rokuronium 1,0 mg/kg mc., po podaniu której odpowiednie warunki do intubacji występują w ciągu 60 sekund niemal u wszystkich pacjentów. Jeśli do szybkiego wprowadzenia do znieczulenia stosuje się dawkę 0,6 mg/kg mc. bromku rokuronium, intubację pacjenta zaleca się po 90 sekundach od podania bromku rokuronium.

#### *Dawki podtrzymujące*

Zalecana dawka podtrzymująca bromku rokuronium to 0,15 mg/kg mc. Podczas długotrwałego znieczulenia wziewnego, dawkę bromku rokuronium należy zmniejszyć do 0,075-0,1 mg/kg mc. Dawki podtrzymujące należy stosować do czasu, gdy reakcja skurczowa na stymulację powraca do 25% wartości kontrolnej lub wystąpią 2 do 3 odpowiedzi na stymulację ciągiem czterech impulsów (TOF, ang. train-of-four).

#### *Ciągły wlew*

Jeśli bromek rokuronium podawany jest w ciągłym wlewie, zaleca się podanie dawki obciążającej 0,6 mg/kg mc., a gdy blok nerwowo-mięśniowy zacznie ustępować, należy rozpocząć wlew dożylny. Szybkość infuzji należy dobrać tak, by wartość reakcji skurczowej na bodziec wynosiła 10% wartości kontrolnej lub by utrzymać 1 do 2 odpowiedzi na stymulację ciągiem czterech impulsów (TOF). U dorosłych pacjentów, podczas znieczulenia dożylnego, szybkość infuzji wymagana do utrzymania bloku nerwowo-mięśniowego na tym poziomie wynosi 0,3-0,6 mg/kg mc./godz., a podczas znieczulenia wziewnego 0,3-0,4 mg/kg mc./godz.

Z uwagi na to, że szybkość infuzji różni się u poszczególnych pacjentów oraz w zależności od metody znieczulenia, zaleca się ciągle monitorowanie bloku nerwowo-mięśniowego.

#### *Dawkowanie u kobiet w ciąży*

U pacjentek poddawanych cesarskiemu cięciu, zaleca się stosowanie jedynie dawki 0,6 mg/kg mc. bromku rokuronium, ponieważ w tej grupie pacjentek nie prowadzono badań dla dawki 1,0 mg/kg mc. Odwracanie bloku nerwowo-mięśniowego może być zahamowane lub niezadowolające u pacjentek leczonych solami magnezu z powodu zatrucia ciążowego, ponieważ sole magnezu nasilają blok nerwowo-mięśniowy. Zatem w tej grupie pacjentów należy stosować mniejsze dawki rokuronium i dobierać je w zależności od reakcji skurczowej na stymulację.

#### *Dawkowanie u dzieci*

U niemowląt (wiek: 28 dni-23 miesiące), dzieci (2-11 lat) i młodzieży (12-17 lat), dawki do intubacji podczas rutynowego znieczulenia oraz dawki podtrzymujące są podobne jak u dorosłych.

W przypadku ciągłego wlewu u pacjentów pediatrycznych, za wyjątkiem dzieci, szybkość infuzji jest taka sama jak u dorosłych. U dzieci konieczne może być zwiększenie szybkości infuzji. U tych dzieci zaleca się zastosować początkową szybkość infuzji taką samą jak u dorosłych, a następnie dobrać tak, by utrzymać reakcję skurczową na poziomie 10% wartości kontrolnej lub by utrzymać 1 do 2 odpowiedzi na stymulację ciągiem czterech impulsów, podczas zabiegu.

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące zastosowania szybkiego wprowadzenia do znieczulenia u dzieci. Z tego względu, w tej grupie wiekowej nie zaleca się stosowania bromku rokuronium w celu ułatwienia intubacji dotchawiczej podczas szybkiego wprowadzenia do znieczulenia.

Brak jest wystarczających danych uzasadniających stosowanie bromku rokuronium u noworodków (0-1 miesiąc).

*Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z chorobami wątroby i (lub) dróg żółciowych i (lub) niewydolnością nerek*

U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z chorobami wątroby i (lub) dróg żółciowych i (lub) niewydolnością nerek, standardowa dawka bromku rokuronium do intubacji wynosi 0,6 mg/kg mc. U pacjentów, u których można się spodziewać przedłużonego działania preparatu, w przypadku szybkiego wprowadzenia do znieczulenia należy rozważyć zastosowanie dawki 0,6 mg/kg mc., jednakże mogą nie zostać osiągnięte odpowiednie warunki intubacji w ciągu 90 sekund od podania bromku rokuronium. Niezależnie od stosowanej metody znieczulenia, zalecana dawka podtrzymująca bromku rokuronium u tych pacjentów wynosi 0,075-0,1 mg/kg mc., a zalecana szybkość infuzji 0,3-0,4 mg/kg mc./godz. (patrz również punkt „Ciągły wlew”).

*Dawkowanie u pacjentów z nadwagą i otyłością*

U pacjentów z nadwagą lub otyłych (wg definicji, u których masa ciała jest o 30% lub więcej większa od należnej masy ciała), należy zmniejszyć dawkowanie, uwzględniając beztłuszczową masę ciała.

*Zabiegi w ramach intensywnej opieki medycznej*

*Intubacja dotchawicza*

Do intubacji dotchawiczej stosuje się takie same dawki, jak opisane powyżej podczas wykonywania zabiegów chirurgicznych.

**Podawanie**

Preparat Rocuronium Kabi podaje się dożylnie (iv.) w szybkim wstrzyknięciu („bolusie”) lub w ciągłym wlewie (dodatkowe informacje — patrz również punkt 6.6).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na bromek rokuronium lub jon bromkowy, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

Rocuronium Kabi powinien być podawany wyłącznie przez przeszkolony personel, doświadczony w stosowaniu leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Należy zapewnić natychmiastowy dostęp do odpowiedniego sprzętu i personelu umożliwiającego wykonanie intubacji dotchawiczej oraz sztucznej wentylacji.

Ponieważ bromek rokuronium powoduje porażenie mięśni oddechowych, u pacjentów otrzymujących tę substancję czynną konieczne jest stosowanie wentylacji mechanicznej do momentu powrotu własnej czynności oddechowej. Podobnie jak w przypadku innych leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe ważne jest, aby przewidzieć ewentualne trudności związane z intubacją, szczególnie, gdy lek stosowany jest w celu szybkiego wprowadzenia do znieczulenia.

Po podaniu bromku rokuronium opisywano zjawisko wtórnej kuraryzacji, podobnie jak w przypadku innych środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Aby zapobiec powikłaniom wtórnej kuraryzacji, zaleca się ekstubację pacjentów wyłącznie po wystarczającym ustąpieniu bloku nerwowo-mięśniowego. Należy również uwzględnić inne czynniki, które mogą powodować kuraryzację wtórną po ekstubacji w okresie pooperacyjnym (np. interakcje lekowe lub stan pacjenta). Jeśli środek znoszący działanie leków zwiotczających nie jest rutynowo stosowany, należy rozważyć jego podanie, szczególnie w razie zwiększonego ryzyka wtórnej kuraryzacji.

Przed opuszczeniem bloku operacyjnego po zakończeniu znieczulenia, konieczne jest potwierdzenie, że pacjent oddycha samodzielnie, głęboko i regularnie.

Po podaniu środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne (patrz poniżej). Należy zawsze zachować odpowiednie środki ostrożności by móc opanować takie reakcje. Szczególnie dotyczy to pacjentów, u których uprzednio występowały reakcje anafilaktyczne po podaniu środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, ponieważ donoszono o przypadkach występowania krzyżowych reakcji alergicznych na te środki.

Dawki bromku rokuronium powyżej 0,9 mg/kg mc. mogą zwiększać częstość rytmu serca, niekiedy przeciwdziałając bradykardii wywołanej przez inne anestetyki lub stymulację nerwu błędnego.

Ogólnie, po długotrwałym stosowaniu środków zwiotczających mięśnie w oddziałach intensywnej opieki medycznej, obserwowano przedłużone zwiotczenie i (lub) osłabienie mięśni szkieletowych. Aby wykluczyć możliwe przedłużenie bloku nerwowo-mięśniowego i (lub) przedawkowanie, zdecydowanie zaleca się monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przez cały okres stosowania leków zwiotczających. Dodatkowo, pacjenci powinni być poddani odpowiedniej analgezji i sedacji. Ponadto, dawkę leków zwiotczających należy dostosować tak, aby osiągnąć odpowiedni efekt u danego pacjenta. Należy to przeprowadzić przez lub pod nadzorem doświadczonych klinicystów zaznajomionych z działaniem leku i odpowiednimi metodami monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Z uwagi na fakt, iż bromek rokuronium zawsze podaje się w skojarzeniu z innymi lekami oraz ze względu na możliwość wystąpienia hipertermii złośliwej podczas znieczulenia, nawet przy braku znanych czynników wyzwalających, lekarze przystępujący do znieczulenia powinni znać objawy wczesne, diagnostykę różnicową oraz sposoby leczenia hipertermii złośliwej. W badaniach na zwierzętach wykazano, że bromek rokuronium nie należy do czynników wyzwalających hipertermię złośliwą.

U pacjentów długotrwale otrzymujących niedepolaryzujące leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe w skojarzeniu z kortykosteroidami, opisywano przypadki wystąpienia miopatii. Dlatego okres leczenia skojarzonego powinien być jak najkrótszy (patrz punkt 4.5).

Rokuronium należy podawać wyłącznie po całkowitym ustąpieniu bloku nerwowo-mięśniowego wywołanego przez suksametonium.

Następujące stany mogą wpływać na farmakokinetykę i (lub) farmakodynamikę bromku rokuronium.

#### *Choroba wątroby i (lub) dróg żółciowych oraz niewydolność nerek*

Bromek rokuronium jest wydalany z moczem i żółcią. Stosować ostrożnie u pacjentów z istotnymi klinicznie chorobami wątroby i (lub) dróg żółciowych i (lub) niewydolnością nerek. U tych pacjentów obserwowano przedłużone działanie bromku rokuronium po podaniu dawki 0,6 mg/kg mc.

#### *Spowolniony przepływ krwi*

Działanie leku może być opóźnione w stanach związanych ze spowolnionym przepływem krwi, np. w chorobach sercowo-naczyniowych, w podeszłym wieku oraz przy stanach obrzękowych powodujących zwiększenie objętości dystrybucji.

#### *Choroby układu nerwowo-mięśniowego*

Bromek rokuronium, podobnie jak inne środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, należy stosować z najwyższą ostrożnością u pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi lub po przebytych zapaleniu istoty szarej rdzenia (*poliomyelitis*), ponieważ odpowiedź kliniczna na leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe może znacznie różnić się w takich przypadkach. Rozmiar i kierunek tych zmian może być znacznie zróżnicowany. U pacjentów z nużliwością mięśni (*myasthenia gravis*) lub zespołem miastenicznym (Eatona-Lamberta), małe dawki bromku rokuronium mogą powodować głębokie zwiotczenie, dlatego dawkę preparatu Rocuronium Kabi należy dostosować do odpowiedzi klinicznej.

#### *Hipotermia*

Podczas wykonywania zabiegów chirurgicznych w obniżonej temperaturze, działanie blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe bromku rokuronium jest bardziej nasilone i wydłużone.

#### *Otyłość*

Podobnie jak w przypadku innych środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, po podaniu bromku rokuronium w dawce obliczonej na podstawie rzeczywistej masy ciała, u otyłych pacjentów może występować przedłużone działanie leku oraz wydłużony okres ustępowania zwiotczenia.

#### *Oparzenia*

Wiadomo, że u pacjentów z oparzeniami rozwija się oporność na niedepolaryzujące środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. W takich przypadkach, zaleca się dostosowanie dawkowania do odpowiedzi klinicznej.

#### *Czynniki, które mogą nasilać działanie bromku rokuronium*

Hipokaliemia (np. po ciężkich wymiotach, bieguncie lub terapii diuretykami), hipermagnezemia, hipokalcemia (po przetoczeniach dużej ilości krwi), hipoproteinemia, odwodnienie, kwasica, hiperkapnia i wyniszczenie.

Należy zatem, w miarę możliwości, wyrównać poważne zaburzenia elektrolitowe, zmienione pH krwi lub odwodnienie.

Jedna dawka tego produktu leczniczego zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, zatem produkt może być uznany jako „wolny od sodu”.

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

Wykazano, że następujące produkty lecznicze wpływają na siłę i (lub) czas działania niedepolaryzujących środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe:

##### *Nasilenie działania*

- halogenowe wziewne środki znieczulające
- duże dawki tiopentalu, metoheksytalu, ketaminy, fentanylu, gammahydroksymaślanu, etomidatu i propofolu
- inne niedepolaryzujące środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe
- uprzednie podanie suksametonium (patrz punkt 4.4)
- długotrwałe skojarzone stosowanie kortykosteroidów i rokuronium w oddziałach intensywnej opieki medycznej może prowadzić do wydłużenia bloku nerwowo-mięśniowego lub miopatii (patrz punkty 4.4 i 4.8)

##### *Inne leki*

- antybiotyki: aminoglikozydy, linkozamidy (np. linkomycyna i klindamycyna), antybiotyki polipeptydowe, acyloaminopenicyliny, tetracykliny, duże dawki metronidazolu
- diuretyki, tiamina, inhibitory MAO, chinidyna i jej izomer chinina, protamina, leki blokujące receptory adrenergiczne, sole magnezu, leki blokujące kanał wapniowy, sole litu i środki znieczulające miejscowo (lidokaina *iv.*, bupiwakaina nadoponowo)

##### *Oslabienie działania*

- neostygmina, edrofonium, pirydostygmina, pochodne aminopirydyny
- uprzednie długotrwałe stosowanie kortykosteroidów, fenytoiny lub karbamazepiny
- noradrenalina, azatiopryna (jedynie niewielkie i przemijające działanie), teofilina, wapnia chlorek, potasu chlorek
- inhibitory proteaz

##### *Efekt zróżnicowany*

Podawanie innych niedepolaryzujących leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe w skojarzeniu z bromkiem rokuronium może osłabiać lub nasilać blok nerwowo-mięśniowy, w zależności od kolejności podawania i stosowanego środka zwiotczającego.

Podanie bromku rokuronium, a następnie suksametonium, może nasilać lub osłabiać działanie blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe bromku rokuronium.

##### *Wpływ rokuronium na inne leki*

Skojarzone stosowanie z lidokainą może przyspieszać rozpoczęcie działania lidokainy.

Opisywano wtórną kuraryzację po podaniu następujących leków w okresie pooperacyjnym: antybiotyków aminoglikozydowych, linkozamidowych, polipeptydowych i acyloaminopenicylin, chinidyny, chininy oraz soli magnezu (patrz punkt 4.4).

## 4.6 Cięża i laktacja

### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania bromku rokuronium u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Preparatu Rocuronium Kabi nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Preparat może być stosowany u kobiet w ciąży wyłącznie wtedy, kiedy lekarz prowadzący uzna, że korzyści przeważają nad ryzykiem. Stosowanie bromku rokuronium w dawce 0,6 mg/kg mc. podczas cięcia cesarskiego nie wpływa na ocenę w skali Apgar, napięcie mięśniowe płodu ani dostosowanie układu krążenia i oddechowego.

Na podstawie badania próbek krwi pępowinowej wyraźnie wykazano, że bromek rokuronium jedynie w niewielkim stopniu przenika przez barierę łożyskową i nie powoduje znaczących klinicznie działań niepożądanych u noworodków.

Uwaga: Prowadzono badania dotyczące dawki 1,0 mg/kg mc. w szybkim wprowadzeniu do znieczulenia, jednak nie u pacjentek poddawanych cięciu cesarskiemu.

### Laktacja

Brak jest danych na temat stosowania bromku rokuronium u kobiet karmiących. Inne produkty lecznicze należące do tej grupy jedynie w niewielkim stopniu przenikają do mleka karmiących matek, a ich wchłanianie u dzieci jest niewielkie. W badaniach na zwierzętach wykazano wydzielanie nieznacznych ilości bromku rokuronium z mlekiem.

Należy podjąć decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią, biorąc pod uwagę korzyści karmienia piersią i potencjalne ryzyko dla dziecka.

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

Bromek rokuronium wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Nie zaleca się obsługi potencjalnie niebezpiecznych urządzeń ani prowadzenia pojazdów w ciągu pierwszych 24 godzin od pełnego odwrócenia bloku nerwowo-mięśniowego wywołanego podaniem bromku rokuronium.

## 4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych została pogrupowana według następujących kategorii:

<b>Bardzo często</b>	$\geq 1/10$
<b>Często</b>	$od \geq 1/100 \text{ do } < 1/10$
<b>Niezbyt często</b>	$od \geq 1/1000 \text{ do } < 1/100$
<b>Rzadko</b>	$od \geq 1/10\ 000 \text{ do } < 1/1000$
<b>Bardzo rzadko</b>	$< 1/10\ 000$
<b>Nie znana</b>	<i>częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych</i>

Najczęściej występujące działania niepożądane to ból lub odczyn wokół miejsca wstrzyknięcia, zaburzenia funkcji życiowych i przedłużający się blok nerwowo-mięśniowy.

### **Zaburzenia układu immunologicznego**

*Bardzo rzadko:*

- reakcje anafilaktyczne, np. wstrząs anafilaktyczny
- reakcja anafilaktoidalna\*
- nadwrażliwość

### **Zaburzenia układu nerwowego**

*Bardzo rzadko:*

- porażenie



**Zaburzenia serca**

*Bardzo rzadko*

- tachykardia

**Zaburzenia naczyniowe**

*Bardzo rzadko:*

- niedociśnienie tętnicze
- zapaść i wstrząs kardiogeny

**Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

*Bardzo rzadko:*

- skurcz oskrzeli

Nieznana:

- bezdech
- niewydolność oddechowa

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

*Bardzo rzadko:*

- wysypka, wysypka rumieniowa
- obrzęk naczynioruchowy
- pokrzywka
- świąd
- osutka

**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

*Nieznana:*

- osłabienie mięśni szkieletowych
- miopatia posteroidea\* (patrz punkt 4.4)

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

*Bardzo często:*

- ból lub odczyn w miejscu wstrzyknięcia\*

**Badania diagnostyczne**

*Bardzo rzadko:*

- zwiększenie stężenia histaminy\*

**Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach**

*Bardzo rzadko:*

- przedłużenie bloku nerwowo-mięśniowego\*

**\*Dodatkowe informacje o działaniach niepożądanych:****Reakcja anafilaktyczna**

Opisywano ciężkie reakcje anafilaktyczne po podaniu środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu. Z uwagi na możliwe nasilenie tych reakcji, należy zawsze założyć możliwość ich wystąpienia i podjąć odpowiednie środki ostrożności.

**Odczyny w miejscu wstrzyknięcia**

Podczas szybkiego wprowadzenia do znieczulenia, opisywano ból w miejscu wstrzyknięcia, zwłaszcza gdy zniesienie świadomości u pacjenta nie było pełne, a szczególnie gdy stosowano propofol jako lek indukujący znieczulenie. W badaniach klinicznych, ból w miejscu podania obserwowano u 16% pacjentów poddanych szybkiemu wprowadzeniu do znieczulenia z użyciem propofolu i u mniej niż

0,5% pacjentów poddanych szybkiemu wprowadzeniu do znieczulenia z użyciem fentanylu i tiopentalu.

#### **Zwiększenie stężenia histaminy**

Ponieważ wiadomo, że środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe mogą indukować uwalnianie histaminy miejscowo, jak i ogólnoustrojowo, podczas ich stosowania należy rozważyć możliwość wystąpienia świądu i odczynów rumieniowych w miejscu wstrzyknięcia i (lub) uogólnionych reakcji typu histaminowego (anafilaktoidalnych), takich jak skurcz oskrzeli i zaburzenia sercowo-naczyniowe, np. niedociśnienie tętnicze i tachykardia. Po podaniu bromku rokuronium, bardzo rzadko opisywano wysypkę, osutkę, pokrzywkę, skurcz oskrzeli i niedociśnienie tętnicze.

W badaniach klinicznych, po podaniu bromku rokuronium w dawce 0,3-0,9 mg/kg mc. w szybkim wstrzyknięciu („bolusie”), obserwowano jedynie nieznaczne zwiększenie średniego stężenia histaminy w osoczu.

#### **Przedłużenie bloku nerwowo-mięśniowego**

Najczęstszym działaniem niepożądanym niedepolaryzujących środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe jest dłuższe niż wymagane działanie farmakologiczne. Objawy mogą być zróżnicowane, od osłabienia mięśni szkieletowych do głębokiego i długotrwałego porażenia mięśni szkieletowych, prowadzącego do niewydolności oddechowej lub bezdechu.

### **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania i przedłużonego bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego należy u pacjenta nadal stosować oddech wspomagany i odpowiednią sedację. Podczas spontanicznego powrotu przewodnictwa, należy podać odpowiednią dawkę inhibitora acetylocholinesterazy (np. neostygminę, edrofonium, pirydostygminę). Jeśli po podaniu inhibitora acetylocholinesterazy nie uzyskano zniesienia bloku nerwowo-mięśniowego, należy kontynuować wentylację, aż do powrotu spontanicznego oddechu. Powtarzanie dawek inhibitora acetylocholinesterazy może być niebezpieczne.

W badaniach na zwierzętach, nie obserwowano poważnej depresji układu krążenia, prowadzącej ostatecznie do zapaści sercowej, aż do podania łącznej dawki  $750 \times \text{ED}_{90}$  (135 mg/kg mc.).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiótczające mięśnie działające obwodowo, inne czwartorzędowe związki amoniowe

Kod ATC: M03AC09

#### Właściwości farmakodynamiczne

Bromek rokuronium jest niedepolaryzującym środkiem blokującym przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, o szybkim początku i pośrednim czasie działania, posiadającym wszystkie właściwości farmakologiczne charakterystyczne dla leków należących do grupy pochodnych kuraryny. Mechanizm działania polega na kompetytywnym blokowaniu cholinergicznym receptorów nikotynowych w płytce ruchowej. Działanie to jest antagonizowane przez inhibitory acetylocholinoesterazy, takie jak neostygmina, edrofonium i pirydostygmina.

Dawka  $\text{ED}_{90}$  (wymagana do 90% zahamowania reakcji skurczowej kciuka na stymulację nerwu łokciowego) podczas znieczulenia ogólnego mieszanego wynosi ok. 0,3 mg/kg mc.

#### Wskazania rutynowe

W ciągu 60 sekund od podania dożylnego bromku rokuronium w dawce 0,6 mg/kg mc. ( $2 \times \text{ED}_{90}$  dla znieczulenia mieszanego), niemal u wszystkich pacjentów uzyskuje się odpowiednie warunki do intubacji, a u 80% pacjentów warunki do intubacji określa się jako znakomite. W ciągu 2 minut

uzyskuje się uogólnione zwiótczenie mięśni, umożliwiające przeprowadzenie dowolnego zabiegu chirurgicznego. W warunkach klinicznych, czas działania wynosi 30-40 minut (czas do spontanicznego powrotu 25% pierwotnej reakcji skurczowej na stymulację). Całkowity czas działania wynosi 50 minut (czas do spontanicznego powrotu 90% pierwotnej reakcji skurczowej na stymulację). Średni czas spontanicznego powrotu reakcji skurczowej od 25 do 75% (wskaźnik powrotu przewodnictwa) wynosi 14 minut dla dawki bromku rokuronium 0,6 mg/kg mc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym.

Po podaniu mniejszych dawek bromku rokuronium (0,3-0,45 mg/kg mc. [ $1-1\frac{1}{2} \times 2 \times ED_{90}$ ]), początek działania ulega wydłużeniu, a czas działania skróceniu (13-26 minut). Po podaniu bromku rokuronium w dawce 0,45 mg/kg mc., zadowalające warunki do intubacji występują po 90 sekundach.

#### Intubacja w trybie doraźnym

Podczas szybkiego wprowadzenia do znieczulenia z zastosowaniem propofolu lub fentanylu/tiopentalu, odpowiednie warunki do intubacji uzyskuje się u odpowiednio 93% i 96% pacjentów, w ciągu 60 sekund od podania bromku rokuronium w dawce 1,0 mg/kg mc. U 70% tych pacjentów, warunki do intubacji określa się jako znakomite. Kliniczny czas działania po podaniu tej dawki wynosi 1 godz., po tym czasie można bezpiecznie odwrócić blok nerwowo-mięśniowy.

Po podaniu bromku rokuronium w dawce 0,6 mg/kg mc. w celu szybkiego wprowadzenia do znieczulenia z zastosowaniem propofolu lub fentanylu/tiopentalu, odpowiednie warunki do intubacji uzyskuje się odpowiednio u 81% i 75% pacjentów, w ciągu 60 sekund od podania.

Dawki bromku rokuronium przekraczające 1,0 mg/kg mc. nie poprawiają istotnie warunków intubacji, jednakże powodują wydłużenie czasu zwiótczenia. Nie badano dawek przekraczających  $4 \times ED_{90}$ .

#### Intensywna opieka medyczna

Stosowanie rokuronium w oddziałach intensywnej opieki medycznej było badane w 2 badaniach otwartych. W sumie 95 dorosłym pacjentom podano dawkę początkową bromku rokuronium wynoszącą 0,6 mg/kg mc. a następnie w ciągłym wlewie 0,2-0,5 mg/kg/godz. w pierwszej godzinie podawania do czasu powrotu 10% pierwotnej reakcji skurczowej na stymulację lub do ponownego pojawienia się 1 do 2 odpowiedzi na stymulację ciągiem czterech impulsów. Dawki dostosowywano indywidualnie. W kolejnych godzinach, dawki zmniejszano podczas regularnego monitorowania stymulacji ciągiem czterech impulsów. Badano okres podawania trwający do 7 dni.

Osiągnięto odpowiedni blok nerwowo-mięśniowy, ale zaobserwowano dużą zmienność w szybkości przepływu na godzinę wśród pacjentów oraz przedłużone ustępowanie bloku nerwowo-mięśniowego. Czas do powrotu wskaźnika TOF do wartości 0,7 nie jest w istotny sposób zależny od całkowitego czasu trwania wlewu rokuronium. Po zakończeniu co najmniej 20-godzinnej ciągłej infuzji, średni czas pomiędzy powrotem reakcji skurczowej na drugi impuls ( $T_2$ ) z ciągu czterech impulsów do uzyskania wskaźnika TOF=0,7 wynosił pomiędzy 0,8 i 12,5 godz. u pacjentów bez niewydolności wielonarządowej i 1,2-25,5 godz. u pacjentów z niewydolnością wielonarządową.

#### Szczególne grupy pacjentów

Po podaniu dawki 0,6 mg/kg mc., średni czas do uzyskania zwiótczenia jest krótszy u noworodków i dzieci niż u dorosłych. Czas trwania znieczulenia jest krótszy u dzieci niż u dorosłych.

Czas działania bromku rokuronium w dawce podtrzymującej 0,15 mg/kg mc. może być nieco dłuższy (ok. 20 minut) w znieczuleniu enfluranem i izofluranem u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z chorobą wątroby lub nerek w porównaniu ze znieczuleniem dożylnym u pacjentów z prawidłową funkcją narządów uczestniczących w eliminacji (ok. 13 minut). Po zastosowaniu kolejnych zalecanych dawek podtrzymujących, nie obserwowano kumulacji działania (stopniowego wydłużania czasu działania).

#### Kardiochirurgia

U pacjentów kwalifikowanych do operacji sercowo-naczyniowych, w chwili wystąpienia pełnego zwiótczenia po podaniu bromku rokuronium w dawce 0,6-0,9 mg/kg mc., najczęściej występowały łagodne i nieistotne klinicznie zmiany ze strony układu krążenia w postaci zwiększenia częstości rytmu serca o maksymalnie 9% i zwiększenia ciśnienia tętniczego o maksymalnie 16% w porównaniu z wartościami kontrolnymi.

### Antagoniści

Działanie bromku rokuronium antagonizują inhibitory acetylocholinoesterazy, np. neostygmina, pirydozostygmina lub edrofonium.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu bromku rokuronium w szybkim pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym, profil stężenia leku w osoczu w czasie wykazuje trójfazowy przebieg. U zdrowych dorosłych osób, średni okres półtrwania w fazie eliminacji (CI: 95%) wynosi 73 (66-80) minut, (pozorna) objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 203 (193-214) ml/kg, a klirens osoczowy wynosi 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min.

Klirens osoczowy u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest nieco mniejszy niż u młodszych pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z chorobami wątroby, średni okres półtrwania w fazie eliminacji jest dłuższy o 30 minut, a średni klirens osoczowy — mniejszy o 1 ml/kg/min (patrz również punkt 4.2).

Pozorna objętość dystrybucji jest większa u niemowląt (w wieku 3-12 miesięcy) niż u starszych dzieci (w wieku 1-8 lat) i osób dorosłych. U dzieci w wieku 3-8 lat, klirens jest większy, a okres półtrwania w fazie eliminacji jest o ok. 20 minut krótszy niż u osób dorosłych i dzieci w wieku <3 lat.

W przypadku podawania bromku rokuronium w ciągłym wlewie w celu ułatwienia wentylacji mechanicznej przez okres co najmniej 20 godzin, zwiększa się średni okres półtrwania w fazie eliminacji oraz średnia (pozorna) objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono znaczną zmienność osobniczą w odniesieniu do rodzaju i stopnia niewydolności narządowej (wielonarządowej) oraz indywidualnych cech poszczególnych pacjentów. U pacjentów z niewydolnością wielonarządową, średni ( $\pm$ SD) okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 21,5 ( $\pm$ 3,3) godziny, (pozorna) objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 1,5 ( $\pm$ 0,8) l/kg, a klirens osoczowy 2,1 ( $\pm$ 0,8) ml/kg/min.

Bromek rokuronium jest wydalany z moczem i żółcią. Wydalanie z moczem wynosi do 40% w ciągu 12-24 godzin. Po 9 dniach od wstrzyknięcia dawki znakowanego radioaktywnie bromku rokuronium, wydalanie znacznika radioaktywnego wyniosło średnio 47% z moczem i 43% z kałem. Około 50% jest wydalone w postaci niezmienionej. Nie stwierdzono metabolitów w osoczu.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego bromku rokuronium.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Woda do wstrzykiwań  
Kwas octowy, lodowaty (do dostosowania pH)  
Sodu chlorek  
Sodu octan trójwodny

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Potwierdzono niezgodność fizyczną bromku rokuronium z roztworami zawierającymi następujące substancje czynne: amfoterycynę, amoksycylinę, azatioprynę, cefazolinę, kloksacylinę, deksametazon, diazepam, enoksymon, erytromycynę, famotydynę, furosemid, sól sodową bursztynianu

hydrokortyzonu, insuliny, intralipid, metoheksytal, metyloprednizolon, sól sodową bursztynianu prednizolonu, tiopental, trimetoprim i wankomycynę.

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

Zamknięta fiolka: 3 lata.

Fiolka otwarta: Produkt należy podać bezpośrednio po otwarciu fiolki.

Po rozcieńczeniu:

Chemiczna i fizyczna stabilność gotowych do użycia roztworów 5 mg/ml i 0,1 mg/ml została wykazana w temperaturze pokojowej w okresie 24 godzin po ekspozycji na światło w pojemnikach szklanych, polietylenowych i z PCW; roztwory uzyskano przez rozcieńczenie roztworem chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) i roztworem glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%). Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy wykorzystać bezzwłocznie. Jeżeli produkt nie został zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania roztworu gotowego do użycia odpowiada użytkownik. Zwykle okres ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 do 8°C, o ile roztwór przygotowano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywanie poza lodówką:

Rocuronium Kabi można także przechowywać poza lodówką, w temperaturze poniżej 30°C przez maksymalnie 12 tygodni. Po tym czasie produkt leczniczy należy wyrzucić. Produkt leczniczy raz przechowywany poza lodówką nie może być powtórnie w niej przechowywany. Okres przechowywania nie może być dłuższy niż termin ważności.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

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

Fiolka ze szkła bezbarwnego typu I z chlorobutyłową gumową zatyczką i aluminiowym kapsłem. Zawartość fiolki: 2,5 ml, 5 ml lub 10 ml.

Wielkości opakowań:

Opakowanie po 5 i 10 fiolek zawierających 2,5 ml roztworu.

Opakowanie po 5 i 10 fiolek zawierających 5 ml roztworu.

Opakowanie po 5 i 10 fiolek zawierających 10 ml roztworu.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

Przed zastosowaniem roztwór należy obejrzeć. Do użycia nadaje się jedynie roztwór przezroczysty, bez widocznych cząstek.

Wykazano zgodność farmaceutyczną produktu leczniczego Rocuronium Kabi z: roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) i roztworem glukozy do infuzji 50 mg/ml (5%).

Jeśli Rocuronium Kabi podaje się przez tę samą linię infuzyjną, co inne produkty lecznicze, ważne jest, aby pamiętać o odpowiednim przepłukaniu linii (np. roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%)) pomiędzy podaniem Rocuronium Kabi i produktów leczniczych, dla których wykazano niezgodność farmaceutyczną lub nie ustalono zgodności farmaceutycznej z bromkiem rocuronium.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.  
ul. Hrubieszowska 2  
01-209 Warszawa

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

15531

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

27.04.2009

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

27.04.2009

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.

*Malgorzata Czekańska-Kurczab*  
Kierownik Działu Rejestracji

2011.05.23.

zgodnie z potwierdzeniem  
z MEB z dn. 2011.05.23.

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

HEMOROL®

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Matricariae extractum spissum (3:1); ekstrahent woda oczyszczona	50 mg
Belladonnae radice extractum spissum (4:1); ekstrahent etanol 70% V/V	20 mg
Extractum compositum spissum (4:1) ex: Cytisi scoparii herba, Hippocastani cortice, Tormentillae rhizomate, Millefolii herba; ekstrahent etanol 40% V/V	80 mg
Benzocainum	100 mg

Substancje pomocnicze, patrz: punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Czopki

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

HEMOROL® jest środkiem stosowanym tradycyjnie w dolegliwościach towarzyszących żylakom odbytu.

HEMOROL jest stosowany także w przewlekłych stanach zapalnych błony śluzowej odbytu oraz podrażnieniach i pęknięciach śluzówki odbytu.

Produkt jest przeznaczony do tradycyjnego stosowania w wymienionych wskazaniach i jego skuteczność opiera się wyłącznie na długim okresie stosowania i doświadczeniu.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Dorośli - wprowadzić doodbytniczo 1 czopek na noc, w cięższych przypadkach 2 do 3 czopków w ciągu dnia.

##### Czas trwania leczenia

Czopki powinny być stosowane do czasu ustąpienia dolegliwości bólowych, jednak nie dłużej niż przez 7 kolejnych dni.

#### 4.3 Przeciwwskazania

Uczulenie na benzokainę lub na rośliny z rodziny *Asteraceae* = *Compositae* (Złożone).  
Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu. Choroba nowotworowa.

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

Przed zastosowaniem produktu należy skonsultować się z lekarzem. W przypadku stwierdzenia krwi w stolcu należy zasięgnąć porady lekarza.

Ze względu na działanie uczulające benzokainy zaleca się przeprowadzenie wywiadu w kierunku skłonności do uczuleń pacjenta oraz nie przekraczanie 7 dni stosowania produktu. W przypadku braku działania lub zaostrzenia objawów chorobowych należy przerwać stosowanie produktu.

W przypadku dużych guzków krwawniczych może wystąpić uciskowa bolesność do czasu rozpuszczenia się czopka (ok. 5-10 min). Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa nie zaleca się stosowania u dzieci.

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

Nie są znane.

#### **4.6 Cięża lub laktacja**

Ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia działania poronnego (wyciąg z żarnowca, escyna) preparat nie powinien być stosowany przez kobiety w ciąży. Nie badano bezpieczeństwa leku u kobiet karmiących piersią.

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

HEMOROL® nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działanie niepożądane**

Dotychczas nie było doniesień o działaniach niepożądanych.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty zawierające środki miejscowo znieczulające  
Kod ATC: C 05 AD 03

Zastosowanie czopka powoduje ustąpienie dolegliwości bólowych wskutek działania znieczulającego benzokainy. Preparat zawiera też składniki o miejscowym działaniu ściągającym, przeciwzapalnym i rozkurczającym.

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Brak danych na temat dostępności biologicznej i parametrów farmakokinetycznych składników preparatu po podaniu doodbytniczym.

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

Nie prowadzono badań toksyczności.

### **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

#### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Glicerol (E 422) - 150 mg  
Tuszczy stały

#### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

#### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Pudełko zawierające 2 blistry PVC/PE po 6 sztuk czopków każdy oraz ulotkę dla pacjenta.



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

Lek stosować doodbytniczo, zgodnie z zalecanym dawkowaniem. Aby wydobyć czopek z folii, należy naciąć folię pionowo nad wierzchołkiem czopka i energicznie ją rozerwać.

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

Wrocławskie Zakłady Zielarskie "Herbapol" S.A.  
ul. Św. Mikołaja 65/68  
50-951 Wrocław

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

R/0866

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

Zezwolenie nr 194 z dnia 10.05.1956 r.

Zezwolenie nr 1355 z dnia 20.02.1984 r.

Świadectwo Rejestracji nr R/0866 z dnia 8 marca 1999 r. przedłużone decyzjami Ministra Zdrowia nr RR/468/0866/04 z dnia 22.04.2004 r. i nr RR/1273/05 z dnia 06.05.2005 r.

Decyzja MZ nr RRH/2490/08 z dnia 05.11.2005 r.

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

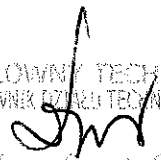
Data zatwierdzenia ChPL – 05.11.2008 r.

Data nowelizacji ChPL – 30.07.2009 r.

W tekście ChPL zatwierdzonej przez Ministerstwo Zdrowia w dniu 05.11.2008 r. wprowadzono zmiany zatwierdzone Decyzją MZ nr ZD/4118/09 z dnia 30.07.2009 r. (zmiana nazwy substancji czynnej z: Chamomillae anthodii extractum spisum na: Matricariae extractum spisum oraz substancji pomocniczej z: Tłuszcz obojętny na: Tłuszcz stały)

30 LIP. 2009

GŁÓWNY TECHNOLOG  
KIEROWNIK DZIAŁU TECHNOLOGICZNEGO

  
mgr farm. Danuta Szymańska

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Actilyse 20** 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna:

1 ml roztworu po rozpuszczeniu proszku zawiera 1 mg alteplazy (*Alteplasum*).

1 fiolka Actilyse 20 zawiera 20 mg alteplazy

Alteplaza produkowana jest metodą biotechnologii, techniką rekombinacji DNA w komórkach jajowych chomików chińskich.

Specyficzna aktywność wewnętrznego wzorca roboczego alteplazy wynosi 580000 j.m./mg. Wartość ta została potwierdzona poprzez odniesienie do drugiego międzynarodowego wzorca WHO dla t-PA. Wartość specyficznej aktywności alteplazy mieści się w zakresie od 522000 j.m./mg do 696000 j.m./mg.

Wartość pH roztworu po rozpuszczeniu proszku wynosi  $7,3 \pm 0,5$ .

Substancja pomocnicze:

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

4.1.1. Leczenie trombolityczne świeżego zawału mięśnia sercowego.

- 90-minutowy (przyspieszony) schemat dawkowania (patrz Dawkowanie i sposób podawania): u pacjentów, u których leczenie może być rozpoczęte w okresie do 6 godzin od chwili wystąpienia objawów,
- 3-godzinny schemat dawkowania (patrz Dawkowanie i sposób podawania): u pacjentów, u których leczenie może być rozpoczęte w okresie od 6 do 12 godzin od chwili wystąpienia objawów, pod warunkiem, że wyżej wymienione wskazanie do zastosowania jest pewne.

Dowodzono, że zastosowanie Actilyse zmniejsza śmiertelność 30-dniową u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego.

4.1.2. Leczenie trombolityczne masywnej zatorowości płucnej z niestabilnością hemodynamiczną. Rozpoznanie masywnej zatorowości płucnej, jeśli tylko to możliwe, powinno być potwierdzone obiektywnymi metodami, takimi jak angiografia płucna lub metodami nieinwazyjnymi, takimi jak scyntygrafia płucna.

Nie ma dowodów na to, że podawanie Actilyse zmniejsza śmiertelność i późniejszą zachorowalność związaną z masywną zatorowością płucną.

#### 4.1.3. Leczenie trombolityczne w ostrym udarze niedokrwiennym.

Leczenie musi zostać rozpoczęte możliwie najwcześniej w okresie do 4,5 godziny od wystąpienia udaru po uprzednim wykluczeniu krwawienia śródczaszkowego przy pomocy odpowiednich technik obrazowania (np. tomografia komputerowa lub inne techniki obrazowania pozwalające wykryć krwawienie). Wynik leczenia zależy od czasu podania produktu leczniczego; wcześniejsze podanie zwiększa prawdopodobieństwo pozytywnej reakcji na leczenie.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie Actilyse należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu pierwszych objawów. Należy zastosować następujący schemat dawkowania.

Stosując zasady aseptyki należy rozpuścić proszek (10 mg alteplazy) w wodzie do wstrzykiwań zgodnie z poniższym schematem tak, aby uzyskać stężenie 1 mg alteplazy w 1 ml. W przypadku Actilyse 10 należy zastosować strzykawkę.

Fiolka z Actilyse	20 mg
Objętość wody do wstrzykiwań dodanej do proszku	
Stężenie końcowe: 1 mg alteplazy/ml	20 ml

Przygotowany roztwór należy podać dożylnie. Roztwór można rozcieńczać dalej jałowym roztworem soli fizjologicznej do uzyskania minimalnego stężenia 0,2 mg/ml.

Do tego celu do opakowań 20 mg i 50 mg dołączono kaniulę do transferu rozpuszczalnika. W przypadku opakowania 10 mg należy użyć igły. Podczas rozpuszczania odpowiedniej ilości proszku w rozpuszczalniku mieszaninę należy jedynie delikatnie wytrząsać, aż do całkowitego rozpuszczenia. Należy unikać energicznego wytrząsania, aby nie dopuścić do powstania piany.

Przygotowany produkt ma postać klarownego roztworu o barwie od bezbarwnej do bładożółtej. Przed podaniem należy go obejrzeć pod kątem potencjalnej obecności cząstek i prawidłowości barwy. Można go dalej rozcieńczać jałowym roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, do minimalnego stężenia 0,2 mg/ml.

Nie zaleca się rozcieńczania przygotowanego roztworu jałową wodą do wstrzykiwań lub stosowania roztworów węglowodanów do infuzji, np. glukozy.

Preparatu Actilyse nie należy mieszać z innymi lekami, czy to w tej samej fiołce do infuzji, czy też w tym samym zestawie do infuzji (dotyczy to również heparyny).

#### 4.2.1. Świeży zawał mięśnia sercowego

a ) 90-minutowy (przyspieszony) schemat dawkowania u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, u których można rozpocząć leczenie w okresie do 6 godzin od wystąpienia objawów

Stężenie alteplazy: 1 mg/ml

	ml
15 mg w szybkim dożylnym wstrzyknięciu (bolus)	15
50 mg w postaci dożylnego wlewu w czasie 30 minut	50
35 mg w dożylnym wlewie w czasie następnej godziny do maksymalnej dawki 100 mg	35

U pacjentów o masie ciała mniejszej niż 65 kg, dawkę należy odpowiednio dostosować zgodnie z następującym schematem:

Stężenie alteplazy: 1 mg/ml

	ml
15 mg w szybkim dożylnym wstrzyknięciu (bolus)	15
	ml/kg m.c.
0,75 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut (maks. 50 mg)	0,75
0,5 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym w czasie następnych 60 minut (maks. 35 mg)	0,5

b) 3-godzinny schemat dawkowania u pacjentów, u których można wdrożyć leczenie w okresie od 6 do 12 godzin od momentu wystąpienia objawów:

Stężenie alteplazy: 1mg/ml

	ml
10 mg w szybkim dożylnym wstrzyknięciu (bolus)	10
50 mg w postaci dożylnego wlewu w czasie pierwszej godziny	50
	ml/30 min.
Po 10 mg w dożylnym wlewie co 30 minut w czasie następnych 2 godzin do maksymalnej dawki 100 mg	10

U pacjentów o masie ciała mniejszej niż 65 kg maksymalna podana dawka nie może być większa niż 1,5 mg/kg m.c.

Maksymalna dopuszczalna dawka alteplazy wynosi 100 mg.

Leczenie wspomagające:

Możliwie jak najszybciej po wystąpieniu objawów należy podać kwas acetylosalicylowy w dawce 160-300 mg. Następnie należy przez czas nieograniczony kontynuować podawanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75-100 mg / dobę, o ile nie ma przeciwwskazań.

Heparynę należy podawać równocześnie we wlewie dożylnym co najmniej przez 24 godziny (co najmniej przez 48 godzin w schemacie przyspieszonego dawkowania). Zaleca się początkowo szybkie dożylnie wstrzyknięcie (bolus) 5000 j.m. heparyny przed rozpoczęciem leczenia alteplazą, następnie podawanie heparyny we wlewie dożylnym w dawce 1000 j.m./godz. Podczas leczenia heparyną należy oznaczać APTT – czas częściowo aktywowanej tromboplastyny (1,5–2,5 razy wydłużony APTT w stosunku do wartości początkowej oznacza właściwą dawkę heparyny).

#### 4.2.2. Masywna zatorowość płucna

Całkowitą dawkę 100 mg należy podać w ciągu 2 godzin. Największe doświadczenie uzyskano w stosowaniu następującego schematu dawkowania:

Stężenie alteplazy: 1mg/ml

	ml
10 mg w szybkim dożylnym wstrzyknięciu (bolus) w czasie 1-2 minut	10
90 mg w dożylnym wlewie w czasie następnych 2 godzin	90

U pacjentów o masie ciała poniżej 65 kg maksymalna podana dawka nie może być większa niż 1,5 mg/kg mc.

Leczenie wspomagające:

Po leczeniu trombolitycznym Actilyse należy rozpocząć (lub wznowić) leczenie heparyną, jeśli wartość APTT nie przekracza dwukrotnie górnego limitu normy.

Leczenie należy monitorować oznaczając APTT (1,5-2,5 razy wydłużony APTT w stosunku do wartości początkowej oznacza właściwą dawkę heparyny).

#### 4.2.3. Ostry udar niedokrwienny

Leczenie może być prowadzone wyłącznie przez lekarzy przeszkolonych i z doświadczeniem w dziedzinie neurologii.

(Patrz punkty 4.3 i 4.4)

Zalecana dawka wynosi 0,9 mg alteplazy/kg masy ciała (maksymalnie 90 mg) w dożylnym wlewie w ciągu godziny, przy czym 10% całkowitej dawki należy podać na początku w formie bolusa.

Leczenie musi być rozpoczęte możliwie najwcześniej w okresie do 4,5 godziny od wystąpienia udaru. Wynik leczenia zależy od czasu podania produktu leczniczego, wcześniejsze podanie zwiększa prawdopodobieństwo pozytywnej reakcji na leczenie.

Leczenie wspomagające:

Nie przeprowadzono wystarczających badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania powyższego schematu w połączeniu z równoczesnym podawaniem heparyny i kwasu acetylosalicylowego w ciągu pierwszej doby od wystąpienia objawów udaru niedokrwinnego.

Należy unikać stosowania kwasu acetylosalicylowego lub podawania heparyny dożylnie w okresie pierwszych 24 godzin po zastosowaniu Actilyse.

Jeżeli wymagane jest leczenie heparyną z powodu innych wskazań (np. zapobieganie zakrzepicy żył głębokich), dawka podanej podskórnie heparyny nie powinna być większa niż 10000 j.m. na dobę.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakąkolwiek substancję pomocniczą.

Podobnie jak innych leków o działaniu trombolitycznym, produktu leczniczego Actilyse nie należy stosować w przypadkach, gdy istnieje duże ryzyko krwawień, np.:

- stwierdzona skaza krwotoczna,
- leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi np. acenokumarolem, warfaryną,
- istniejące bądź świeżo przebyte ciężkie lub niebezpieczne krwawienia,
- krwawienie śródczaszkowe w wywiadzie bądź podejrzenie wystąpienia krwawienia śródczaszkowego,
- podejrzenie krwawienia podpajęczynówkowego lub stan po krwawieniu podpajęczynówkowym z powodu tętniaka,
- uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie (np. nowotwór, tętniak, operacja wewnątrz czaszki lub w obrębie kręgosłupa),
- retinopatia krwotoczna, np. w cukrzycy (wystąpienie zaburzeń widzenia może wskazywać na retinopatię krwotoczną),
- świeżo przebyte (w ostatnich 10 dniach) zewnętrzny urazowy masaż serca, poród, świeże wkłucia do trudno dostępnych i trudnych do uciśnięcia naczyń (żył podobojczykowych lub szyjnych),
- ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,
- bakteryjne zapalenie wsierdza, zapalenie osierdza,
- ostre zapalenie trzustki,
- udokumentowana choroba wrzodowa żołądka lub jelit w ostatnich 3 miesiącach poprzedzających leczenie, żylaki przełyku, tętniak rozwarstwiający aorty, nieprawidłowości rozwoju tętnic i (lub) żył,
- nowotwory ze zwiększonym ryzykiem krwawienia,
- ciężkie choroby wątroby, w tym niewydolność wątroby, marskość wątroby, nadciśnienie wrotne (żylaki przełyku), czynne zapalenie wątroby,
- ciężkie urazy lub duże zabiegi chirurgiczne przebyte w ostatnich 3 miesiącach.

#### 4.3.1 Dodatkowe przeciwwskazania w świeżym zawale mięśnia sercowego:

- udar krwotoczny lub udar o nieznaną etiologię w wywiadzie
- udar niedokrwienno lub przejściowy atak niedokrwienno (ang. TIA - transient ischaemic attack), w ciągu ostatnich 6 miesięcy, z wyjątkiem ostrego udaru niedokrwienno w ciągu ostatnich 4,5 godziny

#### 4.3.2 Dodatkowe przeciwwskazania w masywnej zatorowości płucnej:

- udar krwotoczny lub udar o nieznaną etiologię w wywiadzie
  - udar niedokrwienny lub przejściowy atak niedokrwienny (transient ischaemic attack, ITA) w ciągu ostatnich 6 miesięcy,
- z wyjątkiem ostrego udaru niedokrwiennego w ciągu ostatnich 4,5 godziny

#### 4.3.3 Dodatkowe przeciwwskazania w ostrym udarze niedokrwiennym:

- wystąpienie objawów udaru niedokrwiennego wcześniej niż 4,5 godziny przed rozpoczęciem podawania Actilyse lub kiedy czas wystąpienia objawów nie jest znany,
- niewielkie nasilenie objawów neurologicznych lub szybkie zmniejszenie się nasilenia objawów neurologicznych tuż przed rozpoczęciem wlewu,
- ciężki udar oceniony klinicznie (np. > 25 punktów w skali NIHSS) i/lub za pomocą odpowiednich technik obrazowania,
- drgawki w początkowej fazie udaru,
- krwawienie śródczaszkowe stwierdzone za pomocą tomografii komputerowej,
- objawy sugerujące krwawienie podpajęczynówkowe, nawet jeśli obraz z tomografu komputerowego jest prawidłowy,
- podawanie heparyny w okresie 48 godzin poprzedzających początek udaru z przedłużonym czasem częściowo aktywowanej tromboplastyny (APTT),
- udar w wywiadzie ze współistniejącą cukrzycą,
- udar przebyty w okresie ostatnich 3 miesięcy,
- ilość płytek krwi poniżej  $100000/\text{mm}^3$ ,
- ciśnienie skurczowe wyższe niż 185 mmHg lub rozkurczowe wyższe niż 110 mmHg, lub leczenie agresywne (wlewy dożylnie) niezbędne do obniżenia ciśnienia do tych wartości,
- stężenie glukozy we krwi mniejsze od 50 mg/dl lub większe niż 400 mg/dl.

#### Stosowanie u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku

Nie należy podawać Actilyse w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego u osób poniżej 18 lat.

W przypadku stosowania produktu leczniczego u pacjentów powyżej 80 roku życia patrz punkt 4.4.

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

Leczenie trombolityczne wymaga odpowiedniego monitorowania. Może być prowadzone wyłącznie przez lekarzy przeszkolonych i doświadczonych w leczeniu trombolitycznym oraz z użyciem odpowiedniego sprzętu do monitorowania.

U osób w podeszłym wieku istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia krwawienia śródczaszkowego, dlatego należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem leczenia Actilyse.

Dotychczasowe doświadczenie dotyczące stosowania Actilyse u dzieci jest ograniczone.

Tak jak wszystkie leki trombolityczne, Actilyse należy stosować po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka w następujących przypadkach:

- mniejsze, świeżo przebyte urazy takie, jak biopsje, wkłucia do dużych naczyń, wstrzyknięcia domięśniowe, resuscytacyjny masaż serca,
- stany zwiększonego ryzyka krwawienia niewymienione w punkcie 4.3 Przeciwwskazania.

Przy podawaniu Actilyse nie należy stosować sztywnych cewników.

#### 4.4.1 Dodatkowe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności w świeżym zawałe mięśnia sercowego:

Nie należy przekraczać dawki 100 mg alteplazy, gdyż zwiększa to ryzyko wystąpienia krwawienia śródczaszkowego.

Z tego względu należy się upewnić, że podawanie alteplazy prowadzone jest zgodnie ze schematem dawkowania zamieszczonym w punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podawania.

Doświadczenie w powtórnym podawaniu produktu leczniczego Actilyse jest ograniczone. Nie należy się spodziewać wystąpienia reakcji anafilaktycznych po podaniu Actilyse. Jeśli jednak wystąpią reakcje rzekomoanafilaktyczne, należy przerwać wlew i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Tak jak w przypadku wszystkich leków trombolitycznych, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka, szczególnie u pacjentów z ciśnieniem skurczowym powyżej 160 mmHg.

Zaburzenia rytmu serca:

w skutek rozpuszczenia skrzepliny w naczyniach wieńcowych mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca związane z reperfuzją.

Antagoniści receptora glikoproteinowego IIb/IIIa:

jednoczesne stosowanie antagonistów receptora glikoproteinowego IIb/IIIa zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień.

Zakrzepica zatorowa:

stosowanie leków trombolitycznych może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepów z zatorami u pacjentów ze skrzepliną w lewej części serca np. zwężenie zastawki dwudzielnej, migotanie przedsionków.

#### 4.4.2 Dodatkowe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności w masywnej zatorowości płucnej:

Takie same jak w przypadku zawału mięśnia sercowego (4.4.1).

#### 4.4.3 Dodatkowe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności w ostrym udarze niedokrwiennym:

##### Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie może być prowadzone wyłącznie przez lekarzy przeszkolonych i z doświadczeniem w dziedzinie neurologii.

##### Specjalne ostrzeżenia /warunki w przypadku zmniejszonego stosunku korzyści do ryzyka:

U pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym leczonych Actilyse istnieje znacząco wyższe ryzyko krwawienia śródczaszkowego niż u pacjentów z innymi wskazaniami do leczenia Actilyse ponieważ krwawienie występuje przeważnie w obszarze martwicy niedokrwiennej. Odnosi się to do następujących przypadków:

- wszystkie przypadki wymienione w punkcie 4.3 i ogólnie wszystkie przypadki z wysokim ryzykiem krwawienia,
- niewielki bezobjawowy tętniak naczyń mózgowych,
- późne rozpoczęcie leczenia,
- u pacjentów uprzednio leczonych kwasem acetylosalicylowym może wystąpić większe ryzyko krwawienia do mózgu, szczególnie gdy rozpoczęcie leczenia Actilyse jest opóźnione. Nie należy podawać więcej niż 0,9 mg alteplazy/kg masy ciała (maks. 90 mg) w przypadkach zwiększonego ryzyka krwawienia do mózgu,
- w przypadku pacjentów powyżej 80 roku życia może występować zwiększone ryzyko krwawień i mniejsza korzyść z leczenia w porównaniu do młodszych pacjentów. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta.

Leczenie pacjentów nie powinno być rozpoczynane później niż w ciągu 4,5 godziny od chwili wystąpienia objawów (patrz punkt 4.3) z powodu niekorzystnego stosunku korzyści do ryzyka gdyż:

- korzystny rezultat leczenia jest tym mniejszy im później leczenie zostaje włączone,
- wzrasta stopień zagrożenia zgonem, szczególnie u pacjentów uprzednio leczonych kwasem acetylosalicylowym,
- wzrasta ryzyko wystąpienia poważnych krwawień.

Monitorowanie ciśnienia tętniczego podczas podawania Actilyse we wlewie a także do 24 godzin po jego zakończeniu wydaje się być uzasadnione; wskazane jest także leczenie nadciśnienia drogą dożylną, jeśli ciśnienie skurczowe jest wyższe od 180 mmHg a rozkurczowe wyższe niż 105 mmHg.

Korzyść terapeutyczna jest mniejsza w przypadku leczenia pacjentów z przebytym udarem lub z niekontrolowaną cukrzycą, tak więc stosunek korzyści do ryzyka u tych pacjentów jest mniejszy, ale ciągle zadowalający.

U pacjentów z udarem o bardzo małym nasileniu, ryzyko związane z leczeniem alteplazą przewyższa spodziewane korzyści terapeutyczne (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z bardzo ciężkim udarem narażeni są na większe ryzyko krwawienia wewnątrzmoźgowego i zgonu, dlatego w takich przypadkach nie należy podawać alteplazy (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z rozległym obszarem martwicy niedokrwiennej występuje większe ryzyko niekorzystnych rezultatów podawania alteplazy, aż do ciężkiego krwawienia i zgonu włącznie. U tych pacjentów należy wnikliwie rozważyć stosunek spodziewanej korzyści do ryzyka.

U pacjentów z udarem prawdopodobieństwo korzystnych rezultatów leczenia alteplazą maleje wraz z wiekiem, ze wzrostem stopnia ciężkości udaru, podwyższeniem stężenia glukozy we krwi, a jednocześnie w tej grupie chorych, niezależnie od leczenia, wzrasta prawdopodobieństwo kalectwa i śmierci lub krwawień śródczaszkowych. Actilyse nie należy stosować u pacjentów powyżej 80 lat, z ciężkim udarem (ocenionym klinicznie i/lub za pomocą odpowiednich technik obrazowania) oraz u pacjentów, u których stężenie glukozy we krwi jest mniejsze niż 50 mg/dl lub większe niż 400 mg/dl (patrz punkt 4.3).

#### Inne specjalne ostrzeżenia

Reperfuzja obszaru niedokrwionego może spowodować obrzęk mózgu w strefie dotkniętej martwicą. Z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia, nie należy rozpoczynać leczenia środkami hamującymi agregację płytek krwi w czasie pierwszych 24 godzin od zakończenia leczenia trombolitycznego alteplazą.

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

Ryzyko krwawienia może wzrosnąć, jeżeli stosowano (wcześniej, w czasie podawania lub w ciągu pierwszych 24 godzin po zakończeniu leczenia alteplazą) następujące leki: pochodne kumaryny, doustne leki przeciwzakrzepowe, leki hamujące agregację płytek, niefrakcjonowaną heparynę, heparynę drobnocząsteczkową (LMWH) lub inne środki hamujące krzepnięcie (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE (konwertazy angiotensynowej) może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznych, ponieważ w opisywanych przypadkach wystąpienia tego typu reakcji odsetek pacjentów stosujących jednocześnie inhibitory ACE był większy.

### **4.6 Cięża i laktacja**

Doświadczenie dotyczące stosowania leku w okresie ciąży i laktacji jest bardzo ograniczone.

W przypadkach zagrażających życiu należy starannie rozważyć korzyści i potencjalne ryzyko, wynikające ze stosowania produktu leczniczego.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano teratogenicznego wpływu alteplazy podawanej dożylnie w dawkach farmakologicznie czynnych.

Embriotoksyczność (obumieranie płodów, opóźnienie wzrostu) u królików wywoływały dawki powyżej 3 mg/kg/dobę. Dawki do 10 mg/kg/dobę nie wpływały na rozwój perinatalny i po urodzeniu lub na wskaźniki płodności u szczurów.

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

Nie dotyczy



## 4.8 Działania niepożądane

### a) Opis ogólny

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z następującą klasyfikacją MeDRA:

bardzo często ( $\geq 1/10$ )

często ( $\geq 1/100$  <  $1/10$ )

niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ , <  $1/100$ )

rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ , <  $1/1\ 000$ )

bardzo rzadko (<  $1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

### b) Tabela działań niepożądanych

Z wyjątkiem krwotoków śródczaszkowych, jako działań niepożądanych w ramach wskazania leczenia trombolitycznego udaru niedokrwinnego oraz zaburzeń rytmu serca związanych z reperfuzją jako działań niepożądanych w ramach wskazania leczenia trombolitycznego zawału mięśnia serca, nie ma medycznych dowodów by zakładać, że jakościowy i ilościowy profil działań niepożądanych w ramach wskazań leczenia trombolitycznego masywnej zatorowości płucnej oraz leczenia trombolitycznego w ostrym udarze niedokrwinnym różni się od profilu działań niepożądanych w ramach wskazania leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego.

#### Krwawienia

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym po zastosowaniu produktu leczniczego są krwawienia prowadzące do obniżenia hematokrytu i stężenia hemoglobiny.

bardzo często	krwawienia z uszkodzonych naczyń krwionośnych (np. krwiaki), krwawienia z miejsc po wkłuciach, cewnikowaniu
często	krwawienia śródczaszkowe (takie jak krwawienia do mózgu, krwiaki mózgu, wstrząs krwotoczny, ukrwotoczenie udaru, krwiaki śródczaszkowe, krwawienia podpajęczynówkowe) w leczeniu trombolitycznym ostrego udaru niedokrwinnego. Objawowe krwawienia do mózgu stanowią najczęstsze działania niepożądane w leczeniu trombolitycznym ostrego udaru niedokrwinnego (do 10% pacjentów, bez wzrostu całkowitej śmiertelności i chorobowości). krwawienia do dróg oddechowych (takie jak krwawienia do gardła, krwawienia z nosa, krwiotłucie) krwawienia do przewodu pokarmowego (takie jak krwawienia do żołądka, krwawienia z wrzodów trawiennych, krwawienia do odbytnicy, krwawe wymioty, krew w kale, krwawienia do jamy ustnej, krwawienia z dziąseł), wybroczyny krwawienia do dróg moczowo-płciowych (takie jak krwimocz, krwawienia do dróg moczowych)
niezbyt często	krwawienia śródczaszkowe (takie jak krwawienia do mózgu, krwiaki mózgu, wstrząs krwotoczny, ukrwotoczenie udaru, krwiaki śródczaszkowe, krwawienia podpajęczynówkowe) w leczeniu trombolitycznym świeżego zawału mięśnia sercowego oraz leczeniu trombolitycznym masywnej zatorowości płucnej krwiaki osierdza, krwawienia do przestrzeni pozaotrzewnowej (takie jak krwiak pozaotrzewnowy)
rzadko	krwawienia z narządów mięszzowych (takie jak krwawienia w obrębie wątroby, krwawienia w płucach)

bardzo rzadko

krwawienia do oka

Zgon lub trwałą niepełnosprawność obserwowano w przypadku pacjentów po przebytych udarach (włączając krwawienia śródczaszkowe) lub innych poważnych krwawieniach.

Jeśli wystąpi zagrożające życiu krwawienie, szczególnie krwawienie do mózgu, leczenie trombolityczne należy przerwać. Zwykle jednak, z powodu krótkiego okresu półtrwania alteplazy i jej małego wpływu na układ krzepnięcia, nie ma potrzeby uzupełniania czynników krzepnięcia. U większości pacjentów z krwawieniem postępowanie polega na przerwaniu leczenia trombolitycznego i przeciwzakrzepowego, wypełnieniu łożyska naczyniowego i uciśnięciu krwawiącego naczynia. Można rozważyć podanie protaminy, jeśli w przeciągu 4 godzin od wystąpienia krwawienia podawano heparynę. U pacjentów nieodpowiadających na leczenie konwencjonalnymi metodami, wskazane jest przetoczenie preparatów krwi. Krioprecypitat, świeżo mrożone osocze i płytki krwi, należy przetaczać z kontrolowaniem parametrów klinicznych i laboratoryjnych po każdym przetoczeniu. Przetaczając krioprecypitat należy dążyć do osiągnięcia stężenia fibrynogenu równego 1 g/l. Ostatnią alternatywą są leki przeciwfibrynolityczne.

#### Zaburzenia układu immunologicznego

niezbyt często

reakcje nadwrażliwości/relacje rzekomoanafilaktyczne (np. wysypka, pokrzywka, skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, spadek ciśnienia krwi, wstrząs lub każdy inny objaw związany z reakcjami alergicznymi)

bardzo rzadko

ciężkie reakcje anafilaktyczne

W rzadkich przypadkach stwierdzono przejściowo przeciwciała przeciwko produktowi leczniczemu w niskich mianach, ale nie ustalono ich klinicznego znaczenia.

#### Zaburzenia układu nerwowego

bardzo rzadko

incydenty związane z układem nerwowym (np. napady padaczkowe, drgawki, afazja (całkowita lub częściowa utrata zdolności posługiwania się lub rozumienia języka), majaczenie, ostry zespół mózgowy, pobudzenie, splątanie, depresja, psychoza) często występujące jednocześnie z krwotocznymi lub niedokrwinnymi incydentami naczyniowo-mózgowymi

#### Zaburzenia serca

Tak jak w przypadku innych leków trombolitycznych, jako następstwa zawału mięśnia sercowego i(lub) leczenia trombolitycznego były stwierdzane następujące zdarzenia:

bardzo często

nawracające niedokrwienie / bóle dławicowe, niedociśnienie tętnicze i niewydolność serca / obrzęk płuc, zaburzenia rytmu serca związane z reperfuzją (np. skurcze dodatkowe, bloki przedsionkowo-komorowe od pierwszego stopnia do całkowitego, migotanie / trzepotanie przedsionków, przyspieszona lub spowolniona czynność serca, zaburzenia komorowego rytmu serca, częstoskurcz komorowy / migotanie komór, rozkojarzenie elektromechaniczne (EMD))

często

zatrzymanie krążenia, wstrząs kardiogeny i ponowny zawał mięśnia sercowego

niezbyt często	zwrotna fala mitralna, zatorowość płucna, zatory w innych narządach / zatory mózgowe, ubytek przegrody międzykomorowej
----------------	--

Arytmia w wyniku reperfuzji może prowadzić do zatrzymania krążenia i zagrożenia życia i może wymagać użycia konwencjonalnych terapii antyarytmicznych.

#### Zaburzenia naczyniowe

niezbyt często	zatorowość (choroba zakrzepowo-zatorowa), która może prowadzić do zaburzeń w określonych narządach
----------------	--

#### Zaburzenia żołądka i jelit

często	nudności, wymioty
--------	-------------------

#### Badania diagnostyczne

bardzo często	obniżone ciśnienie krwi
---------------	-------------------------

często	podwyższona temperatura ciała
--------	-------------------------------

#### Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

rzadko	zator tłuszczowy (zator cholesterolowy), który może prowadzić do zaburzeń w określonych narządach
--------	---

### **4.9 Przedawkowanie**

Po przedawkowaniu Actilyse zmniejsza się jej specyficzność w stosunku do włókniaka. Może wystąpić znaczące zmniejszenie stężenia fibrynogenu i innych czynników krzepnięcia krwi.

W większości przypadków należy spodziewać się fizjologicznej regulacji stężenia czynników krzepnięcia po przerwaniu wlewu Actilyse. W przypadkach nasilonego krwawienia poleca się przetaczanie świeżo mrożonego osocza lub świeżej pełnej krwi. Można również podawać syntetyczne leki przeciwfibrynolityczne.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: środek przeciwwzakrzepowy, kod ATC: B01AD02

Substancją czynną produktu leczniczego Actilyse jest alteplaza (ludzki aktywator plazminogenu) – glikoproteina, która bezpośrednio aktywuje plazminogen do plazminy. Po podaniu dożylnym alteplaza pozostaje stosunkowo nieaktywna w układzie krążenia. Ulega ona aktywacji po połączeniu się z włóknikiem, zapoczątkowując przemianę plazminogenu w plazminę, powodującą rozpuszczenie skrzepliny.

Względne powinowactwo do fibryny powoduje, że alteplaza w dawce 100 mg umiarkowanie zmniejsza stężenie krążącego fibrynogenu do około 60% po 4 godzinach, stężenie to zwiększa się do ponad 80% po 24 godzinach. Stężenie plazminogenu i alfa-2-antypłazminy zmniejsza się do odpowiednio około 20% i 35% po 4 godzinach, po czym zwiększa się do ponad 80% po 24 godzinach. Wyraźne i długotrwałe zmniejszenie stężenia krążącego fibrynogenu występuje jedynie u nielicznych pacjentów.

#### Badania dotyczące świeżego zawału mięśnia sercowego

Badano dwa schematy dawkowania produktu leczniczego u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego. Nie prowadzono porównawczych badań skuteczności obu schematów dawkowania.

#### Badania dotyczące szybkiego wlewu w świeżym zawale mięśnia sercowego

Badanie GUSTO dotyczące szybkiego wlewu produktu leczniczego było międzynarodowym, wielośrodkowym, badaniem z randomizacją obejmującym 41 021 pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego poddanych leczeniu trombolitycznemu według czterech schematów. Podanie 100 mg Actilyse w czasie 90 minut z jednoczesnym zastosowaniem dożylnego wlewu heparyny, powodowało zmniejszenie śmiertelności 30-dniowej (6,3%) w porównaniu z działaniem połączenia streptokinazy (1,5 miliona j.m. podawanej przez 60 minut) i heparyny podawanej podskórnie lub dożylnie (7,3%). Jednoprocentowe zmniejszenie śmiertelności 30-dniowej w porównaniu do streptokinazy było statystycznie znaczące ( $p=0,007$ ). Stopień drożności naczyń odpowiedzialnego za zawał był w 60 i 90 minucie od rozpoczęcia leczenia wyższy u pacjentów otrzymujących Actilyse, niż u pacjentów leczonych streptokinazą. Nie zanotowano różnic w stopniu drożności naczyń w 180 minucie i później.

Badanie śmiertelności ASSENT 2 obejmujące około 17 000 pacjentów wykazało, że zmniejszenie śmiertelności po podaniu alteplazy i tenekteplazy jest porównywalne (6,2% po 30 dniach dla obu produktów). W przypadku tenekteplazy częstość przypadków krwawień nieśródczaszkowych była mniejsza niż w przypadku alteplazy (odpowiednio 26,4% i 28,9%,  $p = 0,0003$ ). Mniejsza częstość krwawień w przypadku tenekteplazy może mieć związek z większym powinowactwem do włókniaka oraz ze stosowaniem dawkowania w oparciu o masę ciała.

#### Badania dotyczące 3-godzinnego wlewu w świeżym zawale mięśnia sercowego

W obejmującym 5 013 pacjentów badaniu ASSET z randomizacją z użyciem podwójnie ślepej próby, porównującym produkt leczniczy z placebo, podawano we wlewie produkt leczniczy w ciągu 5 godzin od wystąpienia objawów zawału mięśnia sercowego. Zaobserwowano zwiększenie przeżywalności 30-dniowej w grupie, w której stosowano produkt leczniczy, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Po jednym miesiącu śmiertelność ogólna wynosiła 7,2% dla produktu leczniczego i 9,8% dla placebo ( $p = 0,001$ ). Ten wynik utrzymany został po 6 miesiącach: 10,4% w przypadku grupy, w której stosowano produkt leczniczy i 13,1% w przypadku grupy, w której stosowano placebo ( $p = 0,008$ ).

W obejmującym 721 pacjentów badaniu z randomizacją z użyciem podwójnie ślepej próby, porównującym produkt leczniczy z placebo, podawano we wlewie produkt leczniczy w ciągu 5 godzin od czasu wystąpienia objawów zawału mięśnia sercowego. Zaobserwowano poprawę czynności komór mierzoną całkowitą frakcją wyrzutową po 10-22 dniach od zastosowania leczenia w grupie leczonej z użyciem produktu leczniczego w stosunku do grupy, w której zastosowano placebo (odpowiednio 50,7% i 48,5%,  $p = 0,01$ ). U pacjentów leczonych z użyciem produktu leczniczego zaobserwowano zmniejszenie obszaru zawałowego mierzonego całkowitą ilością uwalnianej dehydrogenazy kwasu alfa-hydroksy masłowego (HBDH) o 19%, w stosunku do pacjentów otrzymujących placebo ( $p = 0,001$ ). U pacjentów leczonych z użyciem produktu leczniczego zaobserwowano znacznie mniej epizodów wstrząsu kardiogenego ( $p = 0,02$ ), migotania komór ( $p < 0,04$ ), zapalenia osierdza ( $p = 0,01$ ) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Śmiertelność po 21 dniach w grupie leczonej z użyciem produktu leczniczego wyniosła 3,7%, w porównaniu do 6,3% w grupie otrzymującej placebo (przedział jednostronny  $p = 0,05$ ). Pomimo, że wyniki nie udowadniają jednoznacznie zmniejszenia śmiertelności w ramach tego badania, udowadniają tendencję wspartą wynikami badań ASSET.

W obejmującym 5 711 pacjentów, kontrolowanym placebo badaniu LATE podawano produkt leczniczy we wlewie w czasie 3 godzin w dawce 100 mg w okresie od 6 do 24 godzin od wystąpienia objawów zawału mięśnia sercowego. Zaobserwowano nieistotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności 30-dniowej o 14,1% w grupie, w której stosowano produkt leczniczy (95% przedział ufności 0 - 28,1%,  $p > 0,05$ ). Zaplanowana wcześniej analiza przeżywalności pacjentów leczonych w ciągu 12 godzin od wystąpienia objawów wykazała znaczące zmniejszenie śmiertelności o 25,6% w grupie leczonej z użyciem produktu leczniczego (95% przedział ufności 6,3 - 45%,  $p = 0,023$ ).

### Masowa zatorowość płucna

W porównawczym (alteplaza/urokinaza) badaniu z randomizacją obejmującym 63 pacjentów z potwierdzoną za pomocą angiografii masową zatorowością płucną stwierdzono w obu grupach znaczące zmniejszenie nadciśnienia płucnego spowodowanego zatorowością płucną. Hemodynamika płucna uległa poprawie szybciej w grupie leczonej alteplazą.

### Ostry udar niedokrwienny

Przeprowadzono szereg badań dotyczących ostrego udaru niedokrwiennego. Badanie NINDS jest jedynym badaniem bez górnego limitu wieku uczestników badania i obejmuje również pacjentów powyżej 80 roku życia. Wszystkie pozostałe badania z randomizacją nie obejmowały pacjentów powyżej 80 roku życia, tym samym leczenie pacjentów z tej grupy wiekowej wymaga szczególnej ostrożności i decyzja powinna być podejmowana oddzielnie dla każdego przypadku.

Dwa kontrolowane placebo badania, z użyciem podwójnie ślepej próby (NINDS t-PA Stroke Trial, Part 1 and Part 2) obejmowały pacjentów z mierzalnym deficytem neurologicznym, którzy rozpoczęli leczenie w ciągu 3 godzin od wystąpienia objawów. W celu wykluczenia objawowych krwawień śródczaszkowych przed rozpoczęciem leczenia wykonywano tomografię komputerową głowy. Z badania wyłączono również pacjentów: z czynnikami zwiększającymi ryzyko krwawień, z niewielkim udarem, z objawami udaru szybko ustępującymi przed rozpoczęciem leczenia, ze stężeniem glukozy we krwi  $< 50$  mg/dl lub  $> 400$  mg/dl. Pacjentów przydzielono w sposób losowy do grupy otrzymującej 0,9 mg/kg m.c. produktu leczniczego (maksymalnie 90 mg) lub placebo. Produkt leczniczy podawano w postaci wstrzyknięcia dożylnego 10% dawki (bolus) w ciągu 1 minuty, a następnie wlewu dożylnego pozostałej dawki w ciągu 60 minut.

Pierwsze badanie (NINDS-Part 1,  $n = 291$ ) oceniało poprawę stanu neurologicznego po 24 godzinach od wystąpienia udaru. Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego (odsetek pacjentów z poprawą o 4 lub więcej punktów w skali NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale lub całkowite wyzdrowienie (NIHSS = 0)) nie różniły się znacząco pomiędzy badanymi grupami. Analiza danych wskazuje w przypadku produktu leczniczego na poprawę wyniku leczenia, ocenianego po 3 miesiącach, przy użyciu skali udaru: Barthel Index, Modified Rankin Scale (mRS), Glasgow Outcome Scale oraz NIHSS. Drugie badanie (NINDS-Part 2,  $n = 333$ ) dotyczyło wyniku leczenia po 3 miesiącach jako głównego kryterium oceny. Korzystny wynik leczenia zdefiniowano jako niewielką niepełnosprawność lub brak niepełnosprawności ocenianą z użyciem czterech skal: Barthel Index (wynik  $\geq 95$ ), Modified Rankin Scale (wynik  $\leq 1$ ), Glasgow Outcome Scale (wynik = 1) i NIHSS (wynik  $\leq 1$ ). Iloraz szans dla korzystnego wyniku leczenia w grupie leczonej z użyciem produktu leczniczego wynosił 1,7 (95% CI, 1,2-2,6). W porównaniu do grupy otrzymującej placebo zaobserwowano zwiększenie o 13% liczby pacjentów z niewielką niepełnosprawnością lub brakiem niepełnosprawności (wynik w skali mRS 0-1). Zaobserwowano również korzystny wynik leczenia po zastosowaniu produktu leczniczego mierzony z użyciem innych skal niepełnosprawności. Analiza danych wykazała poprawę stanu neurologicznego i sprawnościowego mierzonego z użyciem czterech skal oceny udaru. Wyniki te są zgodne z wynikami leczenia po 3 miesiącach zaobserwowanymi w pierwszym badaniu (Part 1). Wyniki 90-dniowej śmiertelności całkowitej, przypadków objawowych krwawień śródczaszkowych (SICH), ponownego udaru niedokrwiennego wskazują na znaczące zwiększenie ryzyka objawowych krwawień śródczaszkowych (zgodnie z definicją NINDS) w czasie 36 godzin po zastosowaniu produktu leczniczego (produkt leczniczy 6,4%, placebo 0,65%). Nie stwierdzono zwiększenia śmiertelności w ciągu pierwszych 90 dni i ciężkiej niesprawności (produkt leczniczy 20,5%, placebo 17,3%).

Analiza danych obejmująca 2775 pacjentów z 6 randomizowanych badań klinicznych (NINDS part 1 i part 2, dwa badania ECASS oraz ATLANTIS part A i B) dotyczyła oceny niepełnosprawności w przypadku stosowania produktu leczniczego i placebo. Prawdopodobieństwo korzystnego wyniku leczenia po 3 miesiącach wzrastało wraz ze zmniejszaniem się czasu, po którym zastosowano leczenie z użyciem produktu leczniczego. Odsetek objawowych krwawień śródczaszkowych (SICH) wynosił 5,9% w grupie leczonej z użyciem produktu leczniczego i 1,1% w grupie, w której stosowano placebo ( $p < 0,0001$ ) co było związane z wiekiem, lecz nie z czasem do rozpoczęcia leczenia. Wyniki potwierdzają, że szybkie rozpoczęcie leczenia z użyciem produktu leczniczego jest związane

z lepszymi wynikami leczenia po 3 miesiącach. Wyniki potwierdzają również, że dopuszczalny czas do rozpoczęcia leczenia może być wydłużony do 4,5 godziny.

W badaniu obserwacyjnym SITS-MOST (The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study) badano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego w ciągu 3 godzin od wystąpienia objawów i porównywano z wynikami badań klinicznych z randomizacją (RCTs). Wszyscy pacjenci musieli spełniać warunki zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Zebrano dane dotyczące 6483 pacjentów z 285 ośrodków w 14 krajach EU. Podstawowym punktem końcowym było objawowe krwawienie śródczaszkowe w ciągu 24 h i śmiertelność po 3 miesiącach. Odsetek objawowych krwawień śródczaszkowych w badaniu SITS-MOST był porównywalny z zaobserwowanym w badaniach klinicznych z randomizacją (SITS-MOST 7,3%, 95% CI 6,7 - 8,0; RCTs 8,6%, 95% CI 6,1 - 11,1). Śmiertelność w badaniu SITS-MOST wynosiła 11,3% (95% CI 10,5 - 12,1), w badaniach RCTs 17% (95% CI 13,9 - 20,7). Wyniki badania SITS-MOST wskazują zatem, że bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego w codziennej praktyce lekarskiej w czasie do 3 godzin od wystąpienia objawów udaru jest zgodne z wynikami uzyskanymi w badaniach klinicznych z randomizacją.

Kontrolowane placebo badanie ECASS III z użyciem podwójnie ślepej próby dotyczyło pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym, u których rozpoczęto leczenie w czasie 3 – 4,5 godziny od wystąpienia objawów. Do badania włączono pacjentów z mierzalnym udarem, spełniających wymagania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, z wyjątkiem czasu rozpoczęcia leczenia. Po wykluczeniu przy pomocy tomografii komputerowej krwawień do mózgu i rozległych zawałów pacjenci z udarem niedokrwiennym mózgu zostali przydzieleni losowo w stosunku 1:1 z zastosowaniem podwójnie ślepej próby do grup przyjmujących dożylnie alteplazę (0,9 mg/kg) oraz placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym była niepełnosprawność po 90 dniach z podziałem na wynik korzystny (wynik 0 – 1 w skali mRS (modified Rankin scale)) i niekorzystny (wynik 2 do 6 w skali mRS). Głównym drugorzędowym punktem końcowym były łączne wyniki analizy wyników leczenia według czterech skal niepełnosprawności. Punkty końcowe dla bezpieczeństwa stosowania obejmowały śmiertelność, objawowe krwawienie śródczaszkowe i ciężkie działania niepożądane. Łącznie 821 pacjentów przydzielono losowo do obu grup (418 alteplaza, 403 placebo). Korzystny wynik leczenia uzyskano dla większego odsetka pacjentów w grupie, w której stosowano alteplazę (52,4%), w stosunku do grupy, w której stosowano placebo (45,2%; iloraz szans (OR) 1,34; 95% CI 1,02 – 1,76;  $p = 0,038$ ). W analizie łącznej wynik leczenia również uległ poprawie (iloraz szans 1,28; 95% CI 1,00 – 1,65;  $p = 0,048$ ). Odsetek objawowych krwawień śródczaszkowych był wyższy w grupie, w której stosowano alteplazę (wszystkie SICH 27,0% dla alteplazy i 17,6% dla placebo,  $p = 0,0012$ ; SICH wg definicji NINDS 7,9% dla alteplazy i 3,5% dla placebo,  $p = 0,006$ ). Śmiertelność była niska i nie była znacząco różna pomiędzy grupą, w której stosowano alteplazę (7,7%) i placebo (8,4%,  $p = 0,681$ ). Wyniki badania ECASS III wykazują, że rozpoczęcie leczenia z użyciem produktu leczniczego w czasie 3 – 4,5 godziny od wystąpienia objawów ostrego udaru niedokrwiennego znacząco poprawia wynik leczenia.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego w przypadku rozpoczęcia leczenia w czasie do 4,5 godziny od wystąpienia objawów oceniano w ramach prowadzonego rejestru AIS (SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry). Porównano wynik leczenia i śmiertelność dla 15 294 pacjentów, u których rozpoczęto leczenie w czasie 0 – 3 godzin od wystąpienia objawów, z wynikami dla 947 pacjentów, u których rozpoczęto leczenie w czasie 3 – 4,5 godziny od wystąpienia objawów. Po trzech miesiącach odsetek objawowych krwawień śródczaszkowych (zgodnie z definicją NINDS) był nieco większy w grupie, w której rozpoczęto leczenie w czasie 3 – 4,5 godziny od wystąpienia objawów (9,13%, 95% CI 7,38 - 11,24), w porównaniu do grupy, w której rozpoczęto leczenie w czasie 3 godzin (7,49%, 95% CI 7,07 – 7,93). Śmiertelność w grupie, w której rozpoczęto leczenie w czasie 3 – 4,5 godziny była podobna do grupy, w której rozpoczęto leczenie w czasie 3 godzin (odpowiednio 12,4% i 12,3%).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Alteplaza jest szybko wychwytywana z krążącej krwi i metabolizowana głównie w wątrobie

(klirens osoczowy 550-680 ml/min). Odpowiedni okres półtrwania osoczowego  $T_{1/2\alpha}$  wynosi 4-5 minut. Oznacza to, że po 20 minutach w osoczu znajduje się mniej niż 10% wartości początkowej. Dla ilości pozostającej głębiej zmierzony okres półtrwania  $\beta$  wynosił ok. 40 minut.

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

Badania toksyczności podostrej u szczurów i małp (typu marmoset), nie wykazały nieoczekiwanych działań niepożądanych.

Testy mutagenności nie wskazały na jakikolwiek potencjał mutagenny.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Proszek:

L-arginina,  
kwas fosforowy 10%  
polisorbat 80

#### Rozpuszczalnik:

woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Roztwór (proszek po rozpuszczeniu) może być dalej rozcieńczany roztworem soli fizjologicznej maksymalnie w stosunku 1:5.

Jednakże nie należy go dalej rozcieńczać wodą do wstrzykiwań ani roztworami węglowodanów do wlewów, np. roztworami glukozy.

Actilyse nie należy mieszać z innymi lekami (także z heparyną) w tej samej fiolce ani w tym samym drenie.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Produkt leczniczy należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań przechowywać do 24 godzin w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C lub do 8 godzin w temperaturze poniżej 25 °C.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

1 fiolka zawierająca 20 mg alteplazy

1 ampułka z rozpuszczalnikiem - woda do wstrzykiwań 20 ml

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Patrz punkt 4.2.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Ingelheim/Rhein  
Niemcy

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

Pozwolenie nr R/0314

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

17.06.1991; 10.03.1999; 12.12.2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**  
[2010-07-15](#)



## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

#### MONURAL

3 g, granulat do sporządzania roztworu doustnego

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 saszetka zawiera 2 g fosfomycyny (*Fosfomycinum*) w postaci 5,631 g fosfomycyny z trometamolem (*Fosfomycinum trometamolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 saszetka zawiera 2,2 g sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania roztworu doustnego.

1 saszetka zawiera 8 g granulatu.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

- Ostre niepowikłane bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego
- Obfity bezobjawowy bakteriomocz
- Zapobieganie zakażeniom dróg moczowych związanych z zabiegami chirurgicznymi i przezcewkowymi zabiegami diagnostycznymi

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

##### Dorośli:

1 saszetka w dawce jednorazowej, w niepowikłanych zakażeniach układu moczowego u dorosłych, w tym osób w podeszłym wieku do 75 lat.

Produkt leczniczy Monural podaje się doustnie 2-3 godziny po posiłku, najlepiej przed snem i po opróżnieniu pęcherza moczowego. Zawartość saszetki należy dokładnie rozpuścić w 50-75 ml wody lub innego płynu i wypić bezpośrednio po przygotowaniu.

W zakażeniach pęcherza moczowego u pacjentów w podeszłym wieku, obłożnie chorych oraz w zakażeniach nawracających lub wywołanych przez *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.* indolo-dodatni zaleca się po 24 godzinach podanie drugiej dawki leku.

Zazwyczaj objawy zakażenia ustępują na 2 lub 3 dzień od rozpoczęcia leczenia.

W zapobieganiu zakażeniom związanym z zabiegami na drogach moczowych zaleca się dwie dawki (po 1 saszetce). Pierwszą dawkę należy podać 3 godziny przed zabiegiem, a dawkę drugą należy podać 24 godziny po zabiegu.

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Monural pacjentom w wieku powyżej 75 lat.

#### 4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Monural.

Produktu leczniczego Monural nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min), oraz u pacjentów poddawanych zabiegom hemodializy.

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

- Zgłaszano występowanie zapalenia jelita, w tym rzekomobłoniastego zapalenia jelita, w następstwie stosowania antybiotyków o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego, w tym fosfomycyny z trometamolem. U pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka podczas stosowania fosfomycyny z trometamolem lub po zakończeniu leczenia, należy brać pod uwagę możliwość zapalenia jelita. W takim przypadku należy pilnie wdrożyć odpowiednie postępowanie lecznicze. W takiej sytuacji przeciwwskazane są leki hamujące perystaltykę jelit.
- Produktu leczniczego Monural 3 g nie należy stosować u dzieci. Do stosowania u dzieci w wieku powyżej 5 lat przeznaczony jest produkt leczniczy Monural 2 g.
- Pokarm opóźnia wchłanianie produktu leczniczego Monural, powodując nieznaczne zmniejszenie maksymalnego stężenia fosfomycyny we krwi i moczu; w związku z tym zaleca się przyjmować produkt leczniczy po 2-3 godzinach po posiłku.
- Monural zawiera 2,2 g sacharozy. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

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

Wykazano, że jednoczesne stosowanie fosfomycyny i metoklopramidu powoduje zmniejszenie stężenia fosfomycyny w surowicy oraz moczu. Inne leki, które przyspieszają motorykę jelit, mogą mieć podobne działanie.

##### Zastosowanie u dzieci

Badania oceniające interakcje produktu leczniczego Monural przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

##### Ciąża:

Z danych otrzymanych z ograniczonej liczby zastosowań fosfomycyny z trometamolem w okresie ciąży (od 300 do 1000 zakończonych ciąż) nie wynika szkodliwe działanie substancji czynnej na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu i noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz 5.3). Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywaniu leku kobietom w ciąży.

##### Karmienie piersią:

Brak danych dotyczących przenikania fosfomycyny lub jej metabolitów do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) niemowląt.

Podczas ciąży lub laktacji Monural należy stosować tylko w przypadku zdecydowanej konieczności i zawsze pod ścisłą kontrolą lekarską.

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

Monural nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8. Działania niepożądane**

Najczęstsze reakcje niepożądane po podaniu pojedynczej dawki fosfomycyny z trometamolem dotyczą układu pokarmowego, głównie występowania biegunki. Zdarzenia te są zwykle ograniczone czasowo i ustępują samoistnie. W poniższej tabeli przedstawiono

działania niepożądane, odnotowane po zastosowaniu produktu leczniczego Monural podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane uszeregowano wg następujących częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $\leq 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $\leq 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane Częstość występowania Kategoria			
	Często ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $< 1/1000$ )	Nieznane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie sromu i pochwy			
Zaburzenia układu immunologicznego				Wstrząs anafilaktyczny, reakcja alergiczna
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	Parestezje		
Zaburzenia sercowe			Tachykardia	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Astma

#### 4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu produktu leczniczego Monural obserwowano u pacjentów: uszkodzenie narządu przedsionkowego, uszkodzenie słuchu, metaliczny posmak w ustach i ogólne zaburzenia odczuwania smaku. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie wspomagające i objawowe.

W przypadku przedawkowania produktu leczniczego należy zwiększyć wydalanie z moczem, podając dużo płynów.

### 5. WŁAŚCWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego; antybiotyki; fosfomycyna.

Kod ATC: J01X X01

Monural zawiera fosfomycynę związaną z trometamolem, antybiotyk bakteriobójczy o szerokim spektrum działania. Wpływa na pierwszy etap biosyntezy ściany komórek bakterii. Będąc analogiem fosfoenolopirogronianu, blokuje nieodwracalnie aktywność transferazy fosfoenolopirogronowej uniemożliwiając kondensację urydynodifosforanu-N-acetyloglukozaminy z p-enolopirogronianem, jeden z pierwszych etapów biosyntezy ściany komórki bakteryjnej. Może też osłabiać adhezję bakterii do błony śluzowej pęcherza moczowego, która jest czynnikiem sprzyjającym występowaniu zakażeń nawrotowych.

Mechanizm działania fosfomicyny wyjaśnia brak oporności krzyżowej z innymi antybiotykami oraz działanie synergiczne z innymi grupami antybiotyków, np. antybiotykami beta-laktamowymi.

Fosfomicyna z trometamolem jest skuteczna wobec następujących bakterii Gram-ujemnych, izolowanych najczęściej w zakażeniach układu moczowego *E. coli*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*

Zjawisko oporności *in vitro* występuje w wyniku mutacji genów chromosomowych *glpT* i *uhp*, które regulują odpowiednio transport L-alfa-glicerofosforanu i heksozofosforanu.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Fosfomicyna z trometamolem bardzo szybko wchłania się z przewodu pokarmowego zarówno u dorosłych, jak u dzieci. Trometamol nie zaburza farmakokinetyki fosfomicyny, natomiast zapewnia jej bardzo dobrą rozpuszczalność w wodzie, co wpływa korzystnie na biodostępność całkowitą wynoszącą około 50%. Pokarm może przedłużyć proces wchłaniania oraz nieznacznie zmniejszyć maksymalne stężenie fosfomicyny we krwi i w moczu, które jednak nadal pozostaje w zakresie wartości terapeutycznych.

### Dystrybucja

Fosfomicyna przenika do nerek, ściany pęcherza moczowego, gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych. Po 24-48 godzinach od podania doustnego, w moczu utrzymuje się stężenie fosfomicyny przewyższające minimalne stężenie hamujące (MIC). Fosfomicyna nie wiąże się z białkami osocza i nie przenika przez barierę krew-łożysko.

### Wydalanie

Fosfomicyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej z moczem, poprzez filtrację kłębuszkową (40-50% dawki wykrywane jest w moczu) a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi ok. 4 godziny. W mniejszym stopniu jest też wydalana z kałem (18-28% dawki). Dwukrotne wystąpienie stężenia maksymalnego w surowicy po 6 i 10 godzinach od podania wskazuje, że fosfomicyna podlega krążeniu wątrobowo-jelitowemu. Na parametry farmakokinetyczne fosfomicyny nie wpływa wiek ani ciąża. U pacjentów z niewydolnością nerek lek kumuluje się; ustalono zależności liniowe pomiędzy parametrami farmakokinetycznymi fosfomicyny a wartościami przesączania kłębuszkowego.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania genotoksyczności wykazały, że fosfomicyna nie ma działania mutagennego. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa nie wykazały działania teratogennego ani objawów toksyczności w okresie okołoporodowym i pourodzeniowym. Nie stwierdzono też niepożądanego wpływu na płodność.

Jednakże ze względu na to, że badania prowadzone na zwierzętach nie zawsze są miarodajne dla wnioskowania o bezpieczeństwie u ludzi, należy zachować ostrożność podczas stosowania fosfomicyny w okresie ciąży i laktacji.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Aromat mandarynkowy

Aromat pomarańczowy

Sacharyna  
Sacharoza

## **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3. Okres ważności**

3 lata - pod warunkiem prawidłowego przechowywania w oryginalnym, nieuszkodzonym opakowaniu. Roztwór otrzymany po rozpuszczeniu granulatu w wodzie jest nietrwały (należy go użyć bezpośrednio po przyrządzeniu).

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

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Nie należy stosować leku Monural po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

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

Saszetka z folii papier/ PE/Aluminium/PE w tekturowym pudełku

1 saszetka

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

Instrukcję zamieszczono w punkcie 4.2.

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

ZAMBON S.p.A.

Via Lillo del Duca, 10

20091 Bresso (MI), Włochy

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

Pozwolenie nr R/6991

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.02.1997

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nebbud, 0,25 mg/2 ml, zawiesina do nebulizacji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Nebbud, 0,25 mg/2 ml, zawiesina do nebulizacji:

Każda ampulka o pojemności 2 ml zawiera 0,25 mg budezonidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do nebulizacji.

Zawiesina o barwie białej do białawej w ampulce zawierającej jedną dawkę.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych, młodzieży oraz u niemowląt i dzieci w wieku sześciu miesięcy i starszych.

#### Astma

Budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji jest wskazany w leczeniu przewlekłej astmy oskrzelowej u pacjentów, u których stosowanie inhalatora ciśnieniowego lub inhalatora proszkowego jest niezadowalające lub niewłaściwe.

#### Pseudokrup

Bardzo ciężkie zapalenie krtani - pseudokrup (*laryngitis subglottica*), w którym zalecana jest hospitalizacja.

#### Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP)

Zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP) jako alternatywa dla kortykosteroidów ogólnoustrojowych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Ogólnie

Produkt Nebbud jest stosowany przy użyciu odpowiedniego nebulizatora (nebulizator kompresorowy z ustnikiem i maską na twarz). Dawka budezonidu dostarczana pacjentowi przez nebulizator jest różna i zależy między innymi od następujących czynników:

- czasu nebulizacji
- objętości komory
- właściwości technicznych kompresora nebulizatora
- objętości wdechowej i wydechowej pacjenta do przestrzeni martwej;
- stosowania ustnika lub maski na twarz.

##### Astma

Dawkę leku należy przyjmować dwa razy na dobę. Stosowanie leku raz na dobę należy rozważyć u pacjentów ze stabilną astmą o lekkim lub umiarkowanym przebiegu.

### **Dawka początkowa**

Dawkę początkową należy dostosować do stopnia ciężkości choroby, a następnie do indywidualnych potrzeb pacjenta. Zalecane dawki wymieniono poniżej, ale zawsze należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

#### Dzieci w wieku 6 miesięcy i starsze:

0,25 do 1 mg na dobę. U dzieci przyjmujących doustne steroidy jako leczenie podtrzymujące należy rozważyć zastosowanie większej dawki początkowej do 2,0 mg na dobę.

#### Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku) i młodzież w wieku powyżej 12 lat:

0,5 do 2,0 mg na dobę. W bardzo ciężkich przypadkach dawkę można zwiększyć.

### **Dawka podtrzymująca**

Dawkę podtrzymującą należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta, biorąc pod uwagę nasilenie choroby oraz kliniczną odpowiedź pacjenta. Po uzyskaniu pożądanego działania klinicznego dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć do najmniejszej dawki, zapewniającej skuteczną kontrolę objawów.

#### Dzieci w wieku 6 miesięcy i starsze:

0,25 do 1,0 mg na dobę.

#### Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku) i młodzież w wieku powyżej 12 lat:

0,5 do 2,0 mg na dobę. W bardzo ciężkich przypadkach dawkę można dodatkowo zwiększyć.

### **Pseudokrup**

Zwykle stosowana dawka u niemowląt i dzieci z pseudokrupem to 2 mg budezonidu podane w postaci nebulizacji. Można podać tę dawkę w całości lub podzielić ją na dwie i podać dwie dawki po 1 mg w odstępie 30 minut. Ten sposób dawkowania może być powtarzany co 12 godzin, maksymalnie do 36 godzin lub do uzyskania poprawy stanu klinicznego.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Nebbud u niemowląt w wieku poniżej sześciu miesięcy.

### **Zaostrzenia POChP**

Zalecana dawka produktu Nebbud wynosi od 4 do 8 mg na dobę, podzielona na 2 do 4 dawki. Leczenie należy prowadzić aż do uzyskania poprawy stanu klinicznego, przy czym nie zaleca się leczenia dłuższego niż przez 10 kolejnych dni.

W warunkach domowych należy zapewnić odpowiedni poziom przeszkolenia w zakresie leczenia nebulizatorami.

Nie badano stosowania produktu Nebbud u pacjentów z POChP z zapaleniem płuc lub wymagających inwazyjnej wentylacji mechanicznej.

### **Sposób podawania**

Podanie wziewne.

#### *Astma*

### **Stosowanie leku raz na dobę**

Stosowanie leku raz na dobę należy rozważyć u dzieci i dorosłych ze stabilną astmą o przebiegu lekkim do umiarkowanego, którzy otrzymują dawkę podtrzymującą od 0,25 mg do 1,0 mg budezonidu na dobę. Podawanie raz na dobę można rozpocząć u pacjentów, którzy nie są leczeni kortykosteroidami oraz u pacjentów z dobrze kontrolowanymi objawami choroby, którzy przyjmują wziewne steroidy. Dawkę leku można podawać rano lub wieczorem. Jeżeli objawy astmy nasilą się, należy zwiększyć dawkę dobową poprzez podawanie dawki dwa razy na dobę.

### Początek działania

Poprawa stanu klinicznego u pacjentów z astmą może nastąpić w ciągu 3 dni od rozpoczęcia leczenia budezonidem. Pełne działanie lecznicze uzyskuje się dopiero po 2 - 4 tygodniach leczenia.

### Pacjenci leczenia doustnymi glikokortykosteroidami w terapii podtrzymującej:

Stosowanie produktu Nebbud może pozwolić na zastąpienie lub zmniejszenie dawki doustnych glikokortykosteroidów przy jednoczesnym zachowaniu lub poprawieniu kontroli astmy. Podczas zmiany leczenia z doustnych glikokortykosteroidów na leczenie wziewnym budezonidem pacjent powinien być w stanie stabilnym.

Początkowo należy stosować duże dawki wziewnego budezonidu. Budezonid można stosować jednocześnie z wcześniej stosowanym glikokortykosteroidem doustnym przez około 10 dni. Następnie dawkę doustnego glikokortykosteroidu należy stopniowo zmniejszać (np. o 2,5 mg prednizolonu lub równoważną dawkę innego glikokortykosteroidu na miesiąc) do możliwie najmniejszej dawki. U wielu pacjentów stosowanie doustnego glikokortykosteroidu można całkowicie zastąpić wziewnym budezonidem.

Podczas zmniejszania dawek kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, u niektórych pacjentów mogą wystąpić objawy odstawienia steroidu, np. ból mięśni i (lub) stawów, brak energii i depresja, a nawet zmniejszenie czynności płuc. Takich pacjentów należy poinformować, że należy wówczas kontynuować terapię wziewnym budezonidem, oraz należy ich zbadać, czy nie występują obiektywne objawy niewydolności kory nadnerczy. Jeśli takie objawy występują, należy tymczasowo zwiększyć dawkę kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, a następnie zmniejszać ją jeszcze wolniej. W okresie narażenia na stres lub jeśli występują ciężkie napady astmy, u pacjentów w fazie przejściowej może być konieczne leczenie kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym. Dalsze informacje dotyczące przerwania stosowania glikokortykosteroidów, patrz punkt 4.4.

### Schemat dawkowania

Należy przestrzegać przedstawionego poniżej schematu dawkowania:

Dawka (mg)	Objętość zawiesiny produktu leczniczego				
	0,25 mg/2 ml		0,5 mg/2 ml		1 mg/2 ml
0,25	2 ml				
0,5	4 ml	lub	2 ml		
0,75***	2 ml	plus	2 ml		
1*			4 ml	lub	2 ml
1,5**			2 ml	plus	2 ml
2					4 ml

\* **albo** 2 ampułki produktu 0,5 mg/2 ml, zawiesina do nebulizacji, **albo** jedna ampułka produktu 1 mg/2 ml, zawiesina do nebulizacji

\*\* jedna ampułka produktu 0,5 mg/2 ml, zawiesina do nebulizacji **plus** jedna ampułka produktu 1 mg/2 ml, zawiesina do nebulizacji

\*\*\* jedna ampułka produktu 0,25 mg/2 ml, zawiesina do nebulizacji **plus** jedna ampułka produktu 0,5 mg/2 ml, zawiesina do nebulizacji.

### Podział dawki i możliwość mieszania z innymi substancjami

Produkt leczniczy Nebbud może być mieszany z 0,9% roztworem chlorku sodu oraz z roztworami do inhalacji zawierającymi terbutalinę, salbutamol, kromoglikan sodowy lub bromek ipratropiowy.

### Nebulizator:

Produkt Nebbud musi być podawany za pomocą nebulizatora strumieniowego z zastosowaniem ustnika lub maski na twarz. Nebulizator należy połączyć ze sprężarką powietrza o odpowiednim przepływie powietrza (6-8 l/min), a objętość napełniania powinna wynosić 2-4 ml.



Między nebulizatorami, nawet tej samej marki i modelu mogą wystąpić różnice w wydajności (w dostarczanej dawce).

**Uwaga!** Nebulizatory ultradźwiękowe nie są odpowiednie do nebulizacji zawiesiny Nebbud i nie zaleca się ich używania w tym celu.

### Instrukcja stosowania

W celu zminimalizowania ryzyka infekcji grzybiczych jamy ustnej i gardła pacjent powinien wypłukać wodą jamę ustną po inhalacji.

- Przygotować nebulizator do użycia zgodnie z instrukcjami wytwórcy.
- Otworzyć foliową saszetkę i wyjąć pasek z ampułkami. Oddzielić jedną ampulkę z paska poprzez przekręcenie i pociągnięcie (Rys. 1).



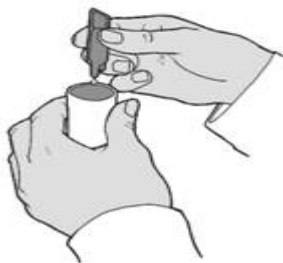
(Rys. 1)

- Delikatnie, okrężnymi ruchami wstrząsać ampulką przez około 10 sekund lub do chwili, gdy osad przestanie być widoczny.
- Trzymając ampulkę w pozycji pionowej odkręcić górną część ampułki (Rys. 2).



(Rys. 2)

- Odwrócić ampulkę do góry nogami i wycisnąć zawartość ampułki do komory nebulizatora (Rys. 3).



(Rys. 3)

- Ampułki służą do jednorazowego użycia. Dlatego po każdym zastosowaniu należy usunąć wszelkie niewykorzystane pozostałości leku oraz umyć i oczyścić komorę nebulizatora. Komorę nebulizatora, ustnik i maskę na twarz należy myć ciepłą wodą lub łagodnym detergentem. Dokładnie wypłukać i osuszyć podłączając komorę nebulizatora do wlotu sprężonego powietrza kompresora.
- Należy pouczyć pacjentów, aby po inhalacji przepisanej dawki płukali jamę ustną wodą w celu zmniejszenia ryzyka kandydozy jamy ustnej i gardła.

- Pacjenci stosujący maskę na twarz powinni również po użyciu maski przemyć twarz wodą w celu uniknięcia podrażnienia.

### 4.3 Przeciwwskazania

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

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nebbud nie jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrej duszności oraz stanu astmatycznego. W takich przypadkach należy stosować krótko działające beta-sympatykomimetyki i inne leki rozszerzające oskrzela.

Zmiana leczenia doustnym kortykosteroidem na kortykosteroid wziewny oraz dalsze leczenie wymaga zachowania szczególnej ostrożności. Pacjenci powinni być w stosunkowo stabilnym stanie przed rozpoczęciem leczenia dużymi dawkami wziewnego kortykosteroidu, w uzupełnieniu do dotychczas stosowanej dawki podtrzymującej kortykosteroidu o działaniu ogólnoustrojowym. Po upływie około 10 dni rozpoczyna się odstawianie kortykosteroidu o działaniu ogólnoustrojowym poprzez stopniowe zmniejszanie dawki dobowej (na przykład o 2,5 mg prednizolonu lub równoważną dawkę odpowiednika na miesiąc) aż do osiągnięcia możliwie najmniejszej dawki. Możliwe jest całkowite zastąpienie doustnego kortykosteroidu kortykosteroidem wziewnym. U pacjentów, u których po zmianie na leczenie kortykosteroidem wziewnym wystąpią zaburzenia czynności kory nadnerczy, może być konieczne leczenie uzupełniające kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym w okresach stresu związanego np. z zabiegami chirurgicznymi, zakażeniem lub nasileniem napadów astmy.

Pacjenci, u których konieczne było nagłe zastosowanie dużych dawek kortykosteroidów lub długotrwałe leczenie wziewnymi kortykosteroidami w największej zalecanej dawce, także mogą być narażeni na ryzyko zaburzeń czynności kory nadnerczy. U tych pacjentów mogą wystąpić objawy niewydolności kory nadnerczy pod wpływem silnego stresu. Należy rozważyć dodatkowe leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w okresach stresu lub przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

Podczas zmiany terapii doustnej na terapię wziewnym budezonidem mogą wystąpić objawy wcześniej tłumione przez leczenie glikokortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym, na przykład objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, wyprysk, bóle mięśni i stawów. Należy zastosować odpowiednie leczenie tych objawów.

U pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni doustnymi kortykosteroidami mogą, w wyniku długotrwałej terapii ogólnoustrojowymi kortykosteroidami, wystąpić zaburzenia czynności kory nadnerczy. Po zaprzestaniu leczenia kortykosteroidem doustnym poprawa stanu pacjenta może zająć dużo czasu i dlatego u pacjentów leczonych steroidami doustnymi i zmieniających leczenie na budezonid ryzyko zaburzeń czynności kory nadnerczy może utrzymywać się przez dłuższy czas. W takich przypadkach należy regularnie monitorować czynność kory nadnerczy.

Podczas odstawiania ogólnoustrojowych kortykosteroidów u niektórych pacjentów mogą wystąpić niespecyficzne objawy złego samopoczucia, pomimo utrzymywania lub nawet poprawy czynności układu oddechowego. Tacy pacjenci powinni być zachęceni do kontynuowania leczenia wziewnym budezonidem i zaprzestania stosowania doustnych kortykosteroidów, chyba że istnieją objawy kliniczne wskazujące na przeciwwskazania, na przykład objawy wskazujące na niewydolność nadnerczy. W takich przypadkach czasami konieczne jest tymczasowe zwiększenie dawki doustnego glikokortykosteroidu.

Zaburzenia czynności wątroby mogą mieć wpływ na eliminację kortykosteroidów. Szybkość eliminacji jest zmniejszona, a ekspozycja ogólnoustrojowa zwiększona. Należy oczekiwać wystąpienia działań niepożądanych. Jednak farmakokinetyka budezonidu po podaniu dożylnym była podobna u pacjentów z marskością wątroby jak i u zdrowych ochotników. Jednak doustne podawanie budezonidu miało wpływ na farmakokinetykę u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby: zwiększona dostępność ogólnoustrojowa. Może to mieć znaczenie kliniczne u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Podobnie, jak w przypadku innych leków wziewnych, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nasileniem świstów bezpośrednio po podaniu dawki. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy natychmiast przerwać stosowanie budesonidu wziewnego. Należy ocenić stan pacjenta i w razie konieczności rozpocząć leczenie alternatywne.

Jeśli pomimo dobrze kontrolowanego leczenia u pacjenta wystąpi ostry napad duszności, należy zastosować szybko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela i rozważyć ponowną ocenę leczenia. Jeśli pomimo zastosowania maksymalnych dawek kortykosteroidów wziewnych nie udaje się w odpowiednim stopniu opanować objawów astmy, może być konieczne zastosowanie krótkotrwałego leczenia kortykosteroidami działającymi ogólnoustrojowo. W takich przypadkach konieczne jest kontynuowanie leczenia kortykosteroidami wziewnymi w skojarzeniu z leczeniem ogólnoustrojowym.

Możliwe jest wystąpienie ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów wziewnych, szczególnie jeśli te leki stosuje się w dużych dawkach przez długi okres. Wystąpienie takich działań jest dużo mniej prawdopodobne po zastosowaniu wziewnych glikokortykosteroidów niż podczas leczenia kortykosteroidami doustnymi. Możliwe działania ogólnoustrojowe to: zespół Cushinga, wygląd jak w zespole Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma, jaskra oraz, rzadziej, szereg objawów psychicznych i zmian zachowania, w tym nadmierna aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (szczególnie u dzieci). Dlatego też ważne jest, aby dawkę kortykosteroidu wziewnego zmniejszyć do najmniejszej skutecznej dawki utrzymującej kontrolę objawów astmy.

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Nasilenie klinicznych objawów astmy może być spowodowane ostrą bakteryjną infekcją dróg oddechowych, wówczas może być konieczne leczenie odpowiednimi antybiotykami. U tych pacjentów może być konieczne zwiększenie dawki budesonidu oraz krótkotrwałe leczenie doustnymi kortykosteroidami. Szybko działający wziewny lek rozszerzający oskrzela należy stosować jako lek „ratujący życie” w celu złagodzenia ostrych objawów astmy.

Szczególne ostrożności należy zachować u pacjentów z czynną lub nieaktywną gruźlicą płuc oraz u pacjentów z grzybiczymi lub wirusowymi infekcjami dróg oddechowych. Jeśli pacjent ma zakażenie układu oddechowego, należy wziąć to pod uwagę podczas leczenia astmy; zarówno astmę, jak i infekcję dróg oddechowych należy odpowiednio leczyć.

U pacjentów z nadmiernym wydzielaniem śluzu w drogach oddechowych, konieczne może być krótkotrwałe leczenie doustnymi kortykosteroidami.

Podczas leczenia wziewnymi kortykosteroidami może wystąpić kandydoza jamy ustnej. Wówczas konieczne może być podanie odpowiedniego leku przeciwgrzybiczego, u niektórych pacjentów konieczne może być przerwanie leczenia kortykosteroidami (patrz punkt 4.2).

W celu uniknięcia miejscowego podrażnienia skóry twarzy zaleca się, aby do nebulizacji kortykosteroidu stosować raczej ustnik niż maskę na twarz. Jeśli pacjent stosuje maskę na twarz, powinien umyć twarz wodą po zakończeniu nebulizacji.

Komorę nebulizatora oraz ustnik (lub maskę na twarz) należy myć ciepłą wodą z dodatkiem łagodnego detergentu po każdym użyciu. Następnie należy dokładnie przepłukać je wodą i osuszyć poprzez podłączenie komory nebulizatora do sprężarki.

Należy unikać jednoczesnego podawania ketokonazolu, inhibitorów proteazy HIV oraz innych silnych inhibitorów CYP3A4. Jeśli nie jest to możliwe, przerwa pomiędzy podaniem tych leków powinna być jak najdłuższa (patrz punkt 4.5).

Najnowsze badania epidemiologiczne wskazują, że istnieje zwiększona częstość występowania zapalenia płuc u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych kortykosteroidami wziewnymi, ze skorygowanym ilorazem szans 1,7. Należy zachować ostrożność przepisując budesonid pacjentom, u których choroba układu oddechowego może być związana z POChP. Zaleca się ściśle monitorowanie pacjenta, jeśli leczenie budesonidem w nebulizacji trwa dłużej niż 7 dni i jest wskazane w leczeniu zaostrzeń POChP jako alternatywa dla kortykosteroidów ogólnoustrojowych.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ma wystarczających danych dotyczących ewentualnego hamującego wzrost działania budesonidu u dzieci w wieku od sześciu miesięcy do czterech lat.

#### *Wpływ na wzrost*

Zaleca się systematyczną kontrolę wzrostu dzieci, które długotrwale przyjmują glikokortykosteroidy wziewne. Jeśli wzrost jest spowolniony, należy zweryfikować sposób leczenia zmniejszając stosowaną dawkę glikokortykosteroidów wziewnych. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze stosowania glikokortykosteroidu i ryzyko związane ze spowolnieniem wzrostu. Ponadto wskazana jest konsultacja z lekarzem specjalizującym się w chorobach układu oddechowego u dzieci.

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

Budesonid jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4. W związku z tym inhibitory tego enzymu, np. ketokonazol, itraconazol i inhibitory proteazy HIV (rytonawir i sakwinawir) mogą zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na budesonid (patrz punkt 4.4). Ponieważ nie ma danych dotyczących dostosowania dawek, należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków. Jeśli nie jest to możliwe, przerwa między przyjmowaniem poszczególnych leków powinna być możliwie jak najdłuższa. Należy również rozważyć zmniejszenie dawki budesonidu.

Spodziewane jest, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów.

Ze względu na możliwe zahamowanie czynności kory nadnerczy, test stymulacji ACTH wykonywany w celu wykrycia niedoczynności przysadki może wskazywać fałszywe wyniki (małe wartości).

Ograniczone dane dotyczące tej interakcji wziewnego budesonidu w dużej dawce wskazują, że znaczne zwiększenie stężenia w osoczu (średnio cztery razy) może wystąpić, jeśli itraconazol w dawce 200 mg raz na dobę jest podawany jednocześnie z wziewnym budesonidem (pojedyncza dawka 1000 µg).

Inne silne inhibitory CYP3A4, takie jak erytromycyna i klarytromycyna, mogą również znacząco zwiększać stężenie budesonidu w osoczu.

Zwiększone stężenie w osoczu i nasilone działanie glikokortykosteroidów było obserwowane u kobiet leczonych estrogenami i steroidami antykoncepcyjnymi. Nie obserwowano takiego działania podczas jednoczesnego przyjmowania budesonidu i małych dawek doustnych środków antykoncepcyjnych.

Jednoczesne podawanie cymetydyny może powodować niewielkie zwiększenie stężenia budesonidu w osoczu, które jest zazwyczaj nieistotne klinicznie.

Jednoczesne stosowanie budesonidu ze steroidami o działaniu ogólnoustrojowym lub podawanymi donosowo prowadzi do addytywnego działania hamującego czynność nadnerczy.

Nie zaobserwowano interakcji między budesonidem a innymi lekami stosowanymi w leczeniu astmy.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Większość wyników z prospektywnego badania epidemiologicznego oraz dane zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały zwiększonego ryzyka szkodliwego wpływu na płód i noworodka związanego ze stosowaniem wziewnego budezonidu w czasie ciąży. Ważne jest zarówno dla płodu jak i dla matki utrzymanie odpowiedniego leczenia astmy podczas ciąży. Podobnie jak w przypadku innych leków podawanych podczas ciąży, należy określić stosunek korzyści wynikających z podawania budezonidu matce względem ryzyka dla płodu.

### Karmienie piersią

Budezonid przenika do mleka matki. Jednak w przypadku stosowania budezonidu w dawkach leczniczych nie przewiduje się żadnego wpływu leku na karmione piersią niemowlę. Budezonid można stosować w okresie karmienia piersią.

Po zastosowaniu podtrzymujących dawek budezonidu w postaci wziewnej (200 lub 400 mikrogramów dwa razy na dobę) u kobiet z astmą karmiących piersią ogólnoustrojowe narażenie dzieci karmionych piersią na budezonid było nieistotne.

W badaniu farmakokinetyki, szacowana dawka dobową, którą otrzymywało niemowlę, stanowiła 0,3% dawki dobowej u matki po zastosowaniu obu powyższych dawek budezonidu, a średnie stężenie w osoczu u dzieci szacowano na poziomie 1/600 stężenia występującego w osoczu matki, zakładając całkowitą biodostępność przyjętego doustnego leku u dziecka. Stężenia budezonidu w próbkach osocza dzieci były poniżej granicy oznaczalności.

Na podstawie danych dotyczących budezonidu podawanego wziewnie oraz faktu, że właściwości farmakokinetyczne budezonidu są liniowe w zakresie dawek leczniczych po podaniu donosowym, wziewnym, doustnym lub doodbytniczym, przewidywana ekspozycja na budezonid u karmionego piersią dziecka jest mała.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Nebbud nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

Sporadycznie mogą wystąpić objawy działań niepożądanych wynikających ze stosowania ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów z glikokortykosteroidami wziewnymi, prawdopodobnie zależne od dawki, czasu ekspozycji, jednoczesnych i poprzednich ekspozycji na kortykosteroidy oraz od indywidualnej wrażliwości.

### *Zestawienie działań niepożądanych*

Częstość występowania działań niepożądanych została zdefiniowana następująco: 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  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Kandydoza jamy ustnej i gardła
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Natychmiastowe i opóźnione reakcje nadwrażliwości*, w tym wysypka, kontaktowe zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	Przedmiotowe i podmiotowe objawy działania ogólnoustrojowego kortykosteroidów, w tym zahamowanie czynności nadnerczy i opóźnienie wzrostu**
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Lęk, depresja, zaburzenia snu, nadpobudliwość psychoruchowa, agresja
	Rzadko	Niepokój, nerwowość, zmiany w zachowaniu (głównie u dzieci).
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Drżenie
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaćma, nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4)
	Nieznana	Jaskra
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel, chrypka, podrażnienie gardła
	Rzadko	Skurcz oskrzeli, dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej, trudności w połykaniu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Siniaczenie, reakcje skórne, świąd, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Skurcz mięśni
	Rzadko	Opóźnienie wzrostu
Badania diagnostyczne	Bardzo rzadko	Zmniejszenie gęstości kości

\* Patrz poniżej: *Opis wybranych działań niepożądanych*; podrażnienie skóry twarzy.

\*\* Patrz poniżej: *Dzieci i młodzież*.

#### *Opis wybranych działań niepożądanych*

Podrażnienie skóry twarzy, jako przykład reakcji nadwrażliwości, wystąpiło w niektórych przypadkach po zastosowaniu nebulizatora z maską na twarz. Aby zapobiec wystąpieniu podrażnienia skóry twarzy, po zastosowaniu maski należy przemyć skórę twarzy wodą.

W badaniach kontrolowanych placebo, zaćma była również niezbyt często obserwowana w grupie placebo.

Badania kliniczne z udziałem 13 119 pacjentów oraz 7 278 pacjentów przyjmujących wziewny budezonid zostały połączone. Częstość występowania lęku wyniosła 0,52% w grupie przyjmującej wziewny budezonid i 0,63% w grupie placebo; częstość występowania depresji wynosiła 0,67% w grupie przyjmującej wziewny budezonid i 1,15% w grupie placebo.

Istnieje zwiększone ryzyko zapalenia płuc u pacjentów z nowo rozpoznaną POChP, u których leczenie rozpoczęto wziewnymi kortykosteroidami. Jednak ważona ocena 8 badań klinicznych z udziałem 4643 pacjentów z POChP leczonych budezonidem i 3643 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej leczenie bez wziewnych kortykosteroidów nie wykazały zwiększonego ryzyka zapalenia płuc. Wyniki z pierwszych 7 z 8 badań zostały opublikowane w metaanalizie.

Leczenie wziewnym budezonidem może powodować zakażenie grzybicze jamy ustnej i gardła. Z doświadczenia wynika, że zakażenia drożdżakami występują rzadziej, jeśli pacjent wykonuje inhalacje przed posiłkami i (lub) płucze jamę ustną po inhalacji. W większości przypadków kandydoza odpowiadała na miejscowe leczenie przeciwgrzybicze bez przerywania leczenia wziewnym budezonidem.

Zazwyczaj można zapobiec wystąpieniu kaszlu poprzez wdychanie agonisty receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego (np. terbutaliny) 5 do 10 minut przed podaniem produktu Nebbud.

Ogólnoustrojowe działania wziewnych kortykosteroidów mogą wystąpić, szczególnie jeśli te leki są przyjmowane w dużych dawkach przez dłuższy okres. Do tych działań należą: zaburzenia czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma i jaskra oraz podatność na infekcje. Może być osłabiona zdolność radzenia sobie ze stresem. Wystąpienie wymienionych działań ogólnoustrojowych podczas stosowania wziewnego budezonidu jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas stosowania kortykosteroidów doustnych.

#### Dzieci i młodzież

Ze względu na ryzyko spowolnienia wzrostu u dzieci i młodzieży, należy kontrolować wzrost jak opisano w punkcie 4.4.

Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji u dzieci z nadwagą lub otyłością, jednak jako kluczowy cel należy rozważyć zmniejszenie masy ciała dziecka.

#### 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**

Ostre przedawkowanie budezonidu, nawet w dużych dawkach, nie powinno stanowić problemu klinicznego.

#### *Objawy*

Jedynym szkodliwym działaniem po przyjęciu dużej ilości aerozolu w krótkim okresie jest zahamowanie czynności kory nadnerczy. W przypadku długotrwałego stosowania bardzo dużych dawek może wystąpić zanik kory nadnerczy oraz zahamowanie czynności nadnerczy.

#### *Leczenie*

Ostre przedawkowanie: nie ma konieczności podejmowania szczególnych działań doraźnych. Należy kontynuować leczenie budezonidem w możliwie najmniejszej dawce podtrzymującej. Prawidłowa czynność kory nadnerczy powraca samoistnie w ciągu kilku dni.

Przedawkowanie przewlekłe: U pacjentów stosujących przewlekłe nadmierne dawki budezonidu może wystąpić ogólnoustrojowe działanie glikokortykosteroidowe, takie jak hiperkortycyzm i zahamowanie czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.4). Pacjentów otrzymujących dawki wyższe niż zatwierdzone

należy ściśle monitorować, a dawkę należy stopniowo zmniejszać. Należy postępować tak, jak w przypadku pacjentów leczonych wcześniej steroidami i zastosować odpowiednią dawkę podtrzymującą steroidu o działaniu ogólnoustrojowym, np. prednizolonu. Kiedy stan pacjenta ustabilizuje się, pacjent powinien kontynuować leczenie budezonidem wziewnym w zalecanej dawce.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Glikokortykosteroidy, Kod ATC: R03B A02

#### Mechanizm działania

Budezonid jest glikokortykosteroidem niezawierającym halogenów, wykazującym silne miejscowe działanie przeciwzapalne z niewielką liczbą działań ogólnoustrojowych. Dzieje się tak, ponieważ po wchłonięciu budezonid jest szybko inaktywowany w wątrobie (patrz również punkt 5.2). Dokładny mechanizm działania glikokortykosteroidów w leczeniu astmy nie jest w pełni poznany. Prawdopodobnie ważną rolę odgrywają reakcje przeciwzapalne (w tym komórki T, komórki kwasochłonne i komórki tuczne), takie jak hamowanie uwalniania mediatorów reakcji zapalnej i hamowanie odpowiedzi immunologicznej zależnej od cytokin. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki wziewnego budezonidu za pomocą inhalatora, poprawę czynności płuc można wykazać w ciągu kilku godzin. Jednak działanie terapeutyczne podawanego doustnie wziewnego budezonidu jest maksymalizowane dopiero po kilku tygodniach.

#### Działanie farmakodynamiczne

Badanie kliniczne z udziałem pacjentów z astmą porównujące działanie budezonidu wziewnego i doustnego w dawkach zapewniających zbliżoną biodostępność ogólnoustrojową wykazały, w porównaniu z placebo, statystycznie istotną skuteczność budezonidu wziewnego, ale nie doustnego. Dlatego też, działanie terapeutyczne standardowych dawek wziewnego budezonidu można w większości wytłumaczyć jego bezpośrednim działaniem na drogi oddechowe.

W testach prowokacyjnych u zwierząt doświadczalnych oraz u pacjentów budezonid wykazywał działanie przeciwanafilaktyczne i przeciwzapalne. Działanie to widoczne było jako zmniejszona obturacja oskrzeli zarówno w natychmiastowej, jak i późnej reakcji alergicznej.

Wykazano również, że budezonid zmniejsza reaktywność dróg oddechowych na histaminę i metacholinę u pacjentów z nadreaktywnością oskrzeli. Leczenie budezonidem wziewnym jest skuteczne w zapobieganiu astmie wywołanej wysiłkiem fizycznym.

#### Wpływ na stężenia kortyzolu w osoczu

Badania z udziałem zdrowych ochotników stosujących budezonid wykazały zależny od dawki wpływ na stężenie kortyzolu w osoczu i w moczu. W teście ACTH wykazano, że budezonid przyjmowany w zalecanych dawkach powoduje znacznie mniejszy wpływ na czynność nadnerczy niż prednizon w dawce 10 mg.

W badaniach klinicznych wykazano, że budezonid ma dobrą skuteczność w astmie oskrzelowej, a działania niepożądane związane z leczeniem podtrzymującym są zwykle łagodne.

#### *Zaostrzenia POChP*

Kilka badań wykazało, że nebulizowany budezonid w dawce 4-8 mg na dobę skutecznie leczy zaostrzenia POChP.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą, obejmującym 199 pacjentów z ostrymi zaostrzeniami POChP, pacjenci byli leczeni nebulizowanym budezonidem w dawce 8 mg na dobę (2 mg cztery razy na dobę (n=71)) lub prednizolonem podawanym doustnie w dawce 30 mg co 12 godzin (n=62) lub placebo (n=66) przez 3 dni. Poprawa FEV1 po rozszerzeniu dróg oddechowych w porównaniu z placebo wyniosła 0,10 l dla budezonidu i 0,16 l dla prednizolonu; różnica między dwoma aktywnymi terapiami nie była statystycznie istotna. Odsetek pacjentów z kliniczną poprawą FEV1 o co



najmniej 0,15 l po rozszerzeniu dróg oddechowych był większy w grupie nebulizowanej budezonidem (34%) i w grupie prednizolonu (48%) niż w grupie placebo (18%). Różnice były statystycznie istotne dla obu aktywnych terapii w porównaniu z placebo ( $p < 0,05$ ), ale nie pomiędzy aktywnymi terapiami.

#### Dzieci i młodzież

Ograniczone dane pochodzące z długotrwałych badań wskazują, że większość dzieci i młodzieży leczonych wziewnym budezonidem osiąga ostatecznie swój przewidywany wzrost w wieku dorosłym. Jednakże, obserwuje się początkowo niewielkie, ale przemijające opóźnienie wzrostu (o około 1 cm), występujące najczęściej w pierwszym roku leczenia (patrz punkt 4.4).

#### *Astma – badania kliniczne*

Skuteczność budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji oceniano w dużej liczbie badań i wykazano, że produkt jest skuteczny zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci po podaniu raz lub dwa razy na dobę w leczeniu profilaktycznym przewlekłej astmy.

#### *Pseudokrup – badania kliniczne*

Budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji był porównywany z placebo w szeregu badań klinicznych u dzieci z pseudokrupem. Przykłady reprezentatywnych badań służących ocenie stosowania budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji w leczeniu dzieci z pseudokrupem podano poniżej.

#### *Skuteczność u dzieci z łagodnym do umiarkowanego pseudokrupem*

U 87 dzieci w wieku od 7 miesięcy do 9 lat przyjętych do szpitala z klinicznym rozpoznaniem pseudokrupu przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo, w celu określenia, czy budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji łagodzi objawy pseudokrupu w ocenie punktowej lub skraca czas pobytu pacjenta w szpitalu. Podawano początkową dawkę 2 mg budezonidu lub placebo, a następnie co 12 godzin podawano lek w dawce 1 mg albo placebo. Budezonid powodował statystycznie znaczącą poprawę punktacji objawów pseudokrupu po 12 oraz po 24 godzinach stosowania, a także po 2 godzinach od podania w podgrupie pacjentów z początkową punktacją objawów pseudokrupu powyżej 3. Zaobserwowano również skrócenie okresu hospitalizacji o 33%.

#### *Skuteczność u dzieci z umiarkowanym do ciężkiego pseudokrupem*

W randomizowanym, podwójnie zaślepienie badaniu klinicznym kontrolowanym placebo porównywano skuteczność budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji i placebo w leczeniu pseudokrupu u 83 niemowląt i dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 8 lat), przyjętych do szpitala z powodu pseudokrupu. Pacjenci otrzymywali budezonid w dawce 2 mg lub placebo co 12 godzin, lecz przez okres nie dłuższy niż 36 godzin lub do momentu wypisania ze szpitala. Łączna punktacja objawów pseudokrupu była oceniana 0, 2, 6, 12, 24, 36 oraz 48 godzin po podaniu pierwszej dawki. Po 2 godzinach zarówno grupa przyjmujących budezonid jak i grupa otrzymujących placebo wykazywały podobną poprawę w zakresie punktacji objawów pseudokrupu, nie stwierdzono statystycznie znaczącej różnicy pomiędzy tymi grupami. Po 6 godzinach po podaniu punktacja w zakresie objawów pseudokrupu w grupie przyjmujących budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji uległa statystycznie znaczącej poprawie w porównaniu z grupą placebo i ta poprawa była podobna po 12 oraz po 24 godzinach.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wełnianie

U osób dorosłych ogólnoustrojowa biodostępność budezonidu po podaniu budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji za pomocą nebulizatora pneumatycznego wynosi około 15% dawki nominalnej oraz 40% do 70% dawki dostarczonej pacjentowi. Niewielka ilość leku dostępna ogólnoustrojowo pochodzi z połkniętej części leku. Po jednorazowym podaniu dawki wynoszącej 2 mg maksymalne stężenie leku w osoczu występuje 10 do 30 minut po rozpoczęciu nebulizacji i wynosi około 4 nmol/l.

#### Dystrybucja

U osób dorosłych objętość dystrybucji budezonidu wynosi około 3,0 l/kg masy ciała. Budezonid wiąże się z białkami osocza w mniej więcej 85 do 90%.

#### Metabolizm

W wyniku efektu pierwszego przejścia przez wątrobę z udziałem CYP3A4 około 90% budezonidu ulega przemianie do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej. Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów, 6-β-hydroksybudezonidu i 16-α-hydroksyprednizolonu, wynosi mniej niż 1% aktywności budezonidu.

#### Eliminacja

Metabolity budezonidu są wydalone w postaci wolnej lub sprzężonej, przede wszystkim przez nerki. Budezonid w postaci niezmienionej nie jest wykrywany w moczu. U zdrowych, dorosłych osób budezonid ma duży klirens układowy (około 1,2 l/min), a średni okres półtrwania budezonidu w fazie eliminacji po podaniu dożylnym wynosi około 2-3 godzin.

#### Liniowość

Farmakokinetyka budezonidu stosowanego w dawkach leczniczych jest proporcjonalna do dawki.

#### Dzieci i młodzież

U dzieci z astmą w wieku 4 do 6 lat ogólnoustrojowy klirens budezonidu wynosi około 0,5 l/min. W przeliczeniu na kg masy ciała klirens budezonidu u dzieci jest o 50% większy niż u dorosłych. U dzieci chorych na astmę okres półtrwania budezonidu po inhalacji wynosi w przybliżeniu 2,3 godziny i jest prawie taki sam jak okres półtrwania u zdrowych dorosłych. U dzieci z astmą w wieku 4 do 6 lat ogólnoustrojowa biodostępność budezonidu po podaniu za pomocą nebulizatora pneumatycznego (Pari LC Jet Plus® z kompresorem Pari Master®) wynosi w przybliżeniu 6% dawki nominalnej oraz 26% dawki dostarczonej pacjentowi. Ogólnoustrojowa biodostępność u dzieci jest w przybliżeniu o połowę mniejsza niż u dorosłych.

U dzieci z astmą w wieku 4 do 6 lat maksymalne stężenie w osoczu występuje 20 minut po rozpoczęciu nebulizacji 1 mg budezonidu i wynosi około 2,4 nmol/l. Ekspozycja na budezonid ( $C_{max}$  i AUC) u dzieci w wieku 4-6 lat po jednorazowym podaniu dawki 1 mg leku w nebulizacji jest porównywalna do ekspozycji obserwowanej u dorosłych, którym podawano taką samą dawkę dostarczoną za pomocą takiego samego zestawu do nebulizacji.

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

Ostra toksyczność budezonidu jest mała, a jej nasilenie i rodzaj są podobne jak w przypadku innych glikokortykosteroidów. Wyniki badań toksyczności podostrej i przewlekłej, a także genotoksyczności i rakotwórczości nie wykazały żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi stosujących budezonid w dawkach terapeutycznych.

Chociaż odnotowano zwiększenie częstości występowania glejaków mózgu u samców szczurów, wyniki te nie zostały potwierdzone w kolejnym badaniu. Dostępne doświadczenie kliniczne nie wskazuje, aby budezonid powodował glejaki mózgu lub inne pierwotne nowotwory u ludzi.

Glikokortykosteroidy, w tym budezonid, wykazywały działanie teratogenne w badaniach na zwierzętach, w tym rozszczep podniebienia i wady rozwoju kośćca. Wystąpienie podobnych działań u ludzi stosujących zalecane dawki uważa się za mało prawdopodobne.

Wyniki badań na zwierzętach wykazały również związek między ekspozycją na mniejsze niż teratogenne dawki glikokortykosteroidów w okresie prenatalnym a zwiększonym ryzykiem opóźnienia wewnątrzmacicznego rozwoju płodu, chorób układu krążenia w wieku dorosłym, trwałych zmian w ilości receptorów glikokortykosteroidowych, zmian w metabolizmie i działaniu neuroprzekazników, a także zmian w zachowaniu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Disodu edetynian  
Sodu chlorek

Polisorbat 80  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Sodu cytrynian  
Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

## **6.3 Okres ważności**

Przed otwarciem: 2 lata

Po pierwszym otwarciu foliowej saszetki: 3 miesiące.

Po otwarciu ampułki: zużyć natychmiast. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć.

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

Nie zamrażać.

Przechowywać w pozycji pionowej. Po otwarciu saszetki ampulkę przechowywać w saszetce, w tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem i nie należy ich zamrażać. Okres ważności po otwarciu saszetek, patrz punkt 6.3.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułka z LDPE. 5 połączonych ampulek umieszczonych w saszetce PET/LDPE/Aluminium/LDPE, w tekturowym pudełku.

Każda ampułka zawiera 2 ml zawiesiny.

*Wielkości opakowań:*

5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 lub 60 ampulek do jednorazowego użycia.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt leczniczy Nebbud, zawiesina do nebulizacji, może być mieszany z 0,9% roztworem chlorku sodu oraz z roztworami terbutaliny, salbutamolu, kromoglikanu sodowego lub bromku ipratropiowego. Mieszanie należy zużyć w ciągu 30 minut od chwili przygotowania.

Każda ampułka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Należy wyrzucić niewykorzystaną zawiesinę.

Produkt jest jałowy do czasu otwarcia opakowania.

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

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

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

NL/H/2714/001-003/II/030

ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa

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

21768

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.03.2014 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.03.2019 r.

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

15.12.2021 r.

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

BUDIXON NEB, 0,125 mg/ml, zawiesina do nebulizacji

BUDIXON NEB, 0,25 mg/ml, zawiesina do nebulizacji

BUDIXON NEB, 0,50 mg/ml, zawiesina do nebulizacji

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

1 ml zawiesiny do nebulizacji zawiera: odpowiednio 0,125 mg, 0,25 mg lub 0,50 mg budezonidu. Każdy pojemnik plastikowy zawiera odpowiednio 0,25 mg, 0,50 mg lub 1 mg budezonidu w 2 ml zawiesiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Zawiesina do nebulizacji.

Zawiesina o zabarwieniu od białego do prawie białego w plastikowym pojemniku jednostkowym.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Budixon Neb w postaci zawiesiny do nebulizacji jest wskazany w leczeniu:

- astmy, gdy stosowanie inhalatora ciśnieniowego lub inhalatora proszkowego jest niewłaściwe.
- zespołu krup – ostrego zapalenia krtani, tchawicy i oskrzeli – niezależnie od etiologii, wiążącego się z istotnym zwężeniem górnych dróg oddechowych, dusznością lub „szczekającym” kaszlem i prowadzącego do zaburzeń oddychania.
- zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), w przypadku gdy stosowanie budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji jest uzasadnione.

Produkt leczniczy Budixon Neb nie jest wskazany do łagodzenia ostrego napadu astmy lub stanów astmatycznych i bezdechu

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

##### **Astma**

Dawkowanie produktu Budixon Neb należy ustalać indywidualnie. Jeżeli zalecana dawka dobową leku wynosi do 1 mg, produkt Budixon Neb można stosować raz na dobę.

Produkt Budixon Neb można stosować raz na dobę u pacjentów nie leczonych dotychczas glikokortykosteroidami oraz u pacjentów z dobrze kontrolowanymi objawami choroby za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów. Produkt Budixon Neb stosowany raz na dobę można podawać rano lub wieczorem. Jeżeli nastąpi zaostrzenie objawów choroby, należy zwiększyć dawkę dobową produktu. Podczas stosowania dawki dobowej większej niż 1 mg, produkt należy podawać dwa razy na dobę.

### **Zalecana dawka początkowa**

Dzieci od 6. miesiąca życia: całkowita dawka dobową wynosi od 0,25 mg do 0,5 mg. U dzieci, które zażywają doustnie glikokortykosteroidy, można w razie konieczności zwiększyć dawkę dobową do 1 mg.

U małych dzieci, które nie mogą wdychać produktu przez ustnik, produkt powinien być podawany przez maskę twarzową.

Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku: całkowita dawka dobową wynosi od 1 mg do 2 mg.

### **Dawka podtrzymująca**

Zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej.

Dzieci od 6. miesiąca życia: całkowita dawka dobową wynosi od 0,25 mg do 2 mg.

Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku: całkowita dawka dobową wynosi od 0,5 mg do 4 mg.

Poprawa stanu klinicznego po zastosowaniu produktu Budixon Neb może nastąpić w ciągu kilku godzin od rozpoczęcia leczenia. Pełne działanie lecznicze uzyskuje się po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

Produkt Budixon Neb jest przeznaczony do długotrwałego leczenia, natomiast nie zapewnia szybkiego łagodzenia objawów ostrych napadów astmy oskrzelowej, w których jest wskazane podanie krótko działających leków rozszerzających oskrzela.

U pacjentów, którym trzeba zwiększyć dawkę glikokortykosteroidów w celu poprawy skuteczności leczenia, zwykle zaleca się raczej zwiększenie dawki produktu Budixon Neb niż włączenie glikokortykosteroidów doustnych - z powodu mniejszego ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

### **Pacjenci leczeni doustnymi glikokortykosteroidami**

Po uzyskaniu właściwej kontroli astmy, stosowanie produktu Budixon Neb pozwala na zastąpienie lub znaczące zmniejszenie dawki doustnych glikokortykosteroidów. Podczas zmiany leczenia z doustnych glikokortykosteroidów na leczenie produktem Budixon Neb pacjent powinien być w stanie stabilnym. Zaleca się stosowanie przez 10 dni dużych dawek produktu Budixon Neb w skojarzeniu z wcześniej stosowanym glikokortykosteroidem doustnym w niezminionej dawce.

Następnie dawka doustnego glikokortykosteroidu powinna być stopniowo zmniejszana (np. mniej więcej o 2,5 mg prednizolonu lub równoważną dawkę innego glikokortykosteroidu na miesiąc) do najmniejszej dawki zapewniającej kontrolę objawów choroby. Często stosowanie doustnych glikokortykosteroidów można zastąpić całkowicie produktem Budixon Neb. Dalsze informacje dotyczące przerywania stosowania glikokortykosteroidów, patrz punkt 4.4.

Budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji podany pacjentowi jest dostarczany do płuc podczas wykonywania wdechu. Bardzo ważne jest, aby pacjent wykonywał spokojne, równomierne wdechy przez ustnik nebulizatora lub maskę twarzową.

### **Zespół krupy**

Zwykle stosowana dawka u niemowląt i dzieci z zespołem krupy to 2 mg budezonidu podane w postaci nebulizacji. Można podać tę dawkę w całości lub podzielić ją na dwie i podać dwie dawki po 1 mg w odstępie 30 minut. Ten sposób dawkowania może być powtarzany co 12 godzin, maksymalnie do 36 godzin lub do uzyskania poprawy stanu klinicznego.

### **POChP**

Pacjentów należy leczyć stosując produkt leczniczy Budixon Neb w dawkach 1 do 2 mg na dobę. Leczenie należy podzielić na 2 pojedyncze dawki co 12 godzin aż do momentu poprawy stanu klinicznego.

### Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Budixon Neb u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Budezonid jest metabolizowany głównie w wątrobie, dlatego u pacjentów z ciężką marskością wątroby może dojść do zwiększenia jego stężenia w surowicy.

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania produktu Budixon Neb u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

### **Sposób podawania**

Produkt Budixon Neb zawiesina do inhalacji należy stosować za pomocą nebulizatora wyposażonego w ustnik lub maskę twarzową.

W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia zakażeń grzybiczych w obrębie jamy ustnej i gardła, pacjent powinien wypłukać jamę ustną wodą po każdej inhalacji.

Należy również poinformować pacjenta o konieczności umycia skóry twarzy wodą po zastosowaniu nebulizatora z maską twarzową, aby zapobiec podrażnieniu skóry twarzy.

Nie należy stosować nebulizatorów ultradźwiękowych, ponieważ nie dostarczają pacjentowi wystarczającej dawki budezonidu.

Zestaw do nebulizacji (nebulizator i kompresor) powinien wytwarzać większość kropli o średnicy od 3 do 5 mm.

Dawka budezonidu dostarczonego pacjentowi wynosi od 11 do 22% dawki znajdującej się w nebulizatorze i zależy od:

- czasu nebulizacji
- objętości komory
- właściwości technicznych kompresora i nebulizatora (zestawu do nebulizacji)
- objętości oddechowej pacjenta
- stosowania ustnika lub maski twarzowej.

W celu dostarczenia maksymalnej dawki budezonidu należy zapewnić odpowiedni przepływ przez nebulizator (5 do 8 l/min). Objętość komory powinna wynosić 2 do 6 ml.

U małych dzieci należy używać dobrze dopasowanej maski twarzowej w celu dostarczenia jak największej ilości budezonidu.

Pojemnik plastikowy zawierający produkt należy ostrożnie wstrząsnąć przed otwarciem.

Komora nebulizatora musi być umyta po każdym użyciu. Komorę i maskę należy myć ciepłą wodą z dodatkiem delikatnego detergentu. Następnie starannie opłukać wodą i osuszyć przez podłączenie do kompresora. Przed użyciem nebulizatora należy zapoznać się z instrukcją producenta dotyczącą obsługi nebulizatora.

Produkt Budixon Neb może być mieszany z 0,9% roztworem chlorku sodu oraz z roztworami terbutaliny, salbutamolu, fenoterolu, acetylocysteiny, kromoglikanu sodowego lub ipratropiowego bromku.

Zawiesina znajdująca się w plastikowym pojemniku może być dzielona w celu uzyskania odpowiedniej dawki substancji czynnej.

Otwarty pojemnik plastikowy należy przechowywać w aluminiowej torebce bez dostępu światła. Sporządzona mieszanina powinna być zużyta w ciągu 30 minut.

Dawka (mg)	Objętość produktu Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji		
	0,125 mg/ml	0,25 mg/ml	0,5 mg/ml
0,25	2 ml	-	-
0,5	4 ml	2 ml	-
0,75	6 ml	-	-
1,0	-	4 ml	2 ml
1,5	-	6 ml	-
2,0	-	-	4 ml

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

Budezonid nie jest wskazany w szybkim łagodzeniu objawów w ostrych napadach astmy, w których wymagane jest zastosowanie krótko działających leków rozszerzających oskrzela w postaci inhalacji. Podczas stosowania wziewnych glikokortykosteroidów wystąpić mogą zakażenia grzybicze w obrębie jamy ustnej. W przypadku takiego zakażenia może być konieczne zastosowanie odpowiedniego leczenia przeciwwgrzybiczego, a u niektórych pacjentów przerwanie stosowania glikokortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

Należy unikać jednoczesnego stosowania budezonidu z ketokonazolem, inhibitorami proteazy HIV lub innymi, silnymi inhibitorami izoenzymu CYP 3A4. Jeśli jest to niemożliwe, przerwa między podaniem tych produktów i budezonidu powinna być jak najdłuższa (patrz punkt 4.5).

Należy zachować szczególną ostrożność podczas zmiany leczenia z doustnych glikokortykosteroidów na leczenie produktami wziewnymi. W tym okresie istnieje ryzyko wystąpienia przemijającej niewydolności kory nadnerczy.

Pacjenci, u których było konieczne doraźne leczenie dużymi dawkami glikokortykosteroidów lub długotrwałe leczenie największymi zalecanymi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów, również należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia niewydolności kory nadnerczy, kiedy są narażeni na ciężkie sytuacje stresowe. Należy rozważyć zwiększenie dawki glikokortykosteroidów doustnych przed przewidywanym narażeniem na ciężki stres oraz przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi. W okresie zmniejszania dawek glikokortykosteroidów niektórzy pacjenci odczuwają niespecyficzne dolegliwości, np. bóle mięśni i stawów. Wystąpienie takich objawów, jak zmęczenie, bóle głowy, nudności, wymioty lub inne podobne objawy, może wskazywać na niewystarczającą aktywność glikokortykosteroidową. W takich przypadkach może być konieczne okresowe zwiększenie dawki doustnych glikokortykosteroidów.

Zastąpienie glikokortykosteroidów o działaniu ogólnym leczeniem steroidami podawanymi wziewnie może spowodować wystąpienie reakcji alergicznych, na przykład wodnistego wycieku z nosa lub wyprysku, które były wcześniej tłumione przez lek stosowany ogólnie. Takie reakcje alergiczne należy leczyć objawowo lekami przeciwhistaminowymi i (lub) lekami o działaniu miejscowym.

Objawy ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania wziewnych glikokortykosteroidów, szczególnie, gdy są one stosowane długotrwałe w dużych dawkach. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów po zastosowaniu wziewnych glikokortykosteroidów jest znacznie mniejsze niż po zastosowaniu glikokortykosteroidów doustnych.

Do możliwych objawów ogólnoustrojowych zalicza się: zespół Cushinga, objawy zbliżone do zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę, jaskrę oraz objawy psychiczne i zaburzenia zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, niepokój, depresję i agresję, szczególnie u dzieci (patrz punkt 4.8). Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę wziewnych glikokortykosteroidów, umożliwiającą właściwą kontrolę astmy.

Szczególną uwagę należy zachować u pacjentów z czynną lub nieaktywną gruźlicą płuc oraz u pacjentów z grzybiczymi lub wirusowymi zakażeniami dróg oddechowych.

Podobnie jak w przypadku innych produktów wziewnych, bezpośrednio po zastosowaniu produktu Budixon Neb może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z natychmiastowym świszczeniem po zastosowaniu dawki. Jeśli wystąpią takie objawy, należy natychmiast przerwać stosowanie wziewnego budezonidu, ocenić stan pacjenta i wprowadzić terapię alternatywną, jeśli konieczne.

Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zgłoszenia się do lekarza, jeżeli objawy choroby nie ustępują mimo systematycznego stosowania zalecanych dawek.



W razie zaostrzenia objawów należy zastosować dodatkowe leczenie glikokortykosteroidami doustnymi przez krótki czas.

Zaburzenia czynności wątroby mogą wpływać na wydalanie glikokortykosteroidów, powodując zmniejszenie szybkości eliminacji i zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej. Należy ostrzec pacjenta o możliwym wystąpieniu ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

#### Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą: aktualne palenie tytoniu, podeszły wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

#### Wpływ na wzrost

Zaleca się systematyczną kontrolę wzrostu dzieci, które długotrwale przyjmują glikokortykosteroidy wziewne. Jeśli wzrost jest spowolniony, należy zweryfikować sposób leczenia zmniejszając stosowaną dawkę glikokortykosteroidów wziewnych. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze stosowania glikokortykosteroidu i ryzyko związane ze spowolnieniem wzrostu. Ponadto wskazana jest konsultacja z lekarzem specjalizującym się w chorobach układu oddechowego u dzieci.

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

Metabolizm budezonidu przebiega głównie z udziałem CYP3A4. Inhibitory tego enzymu, np. ketokonazol i itrakonazol, mogą kilkakrotnie zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję budezonidu, patrz punkt 4.4. Ze względu na brak danych umożliwiających dostosowanie dawkowania, należy unikać terapii skojarzonej. Jeśli jednocześnie stosowanie takich leków z budezonidem jest konieczne, przerwa między stosowaniem dawek poszczególnych leków powinna być jak najdłuższa, a dodatkowo należy rozważyć zmniejszenie dawki budezonidu.

Ograniczone dane dotyczące tej interakcji w przypadku zastosowania dużych dawek wziewnego budezonidu wskazują na znaczne zwiększenie stężenia budezonidu w osoczu (około czterokrotne), jeśli itrakonazol w dawce 200 mg raz na dobę stosowany jest jednocześnie z wziewnym budezonidem (pojedyncza dawka wynosząca 1000 µg).

U kobiet stosujących jednocześnie estrogeny lub steroidowe środki antykoncepcyjne obserwowano zwiększone stężenie w osoczu i nasilone działanie glikokortykosteroidów, ale nie obserwowano żadnych działań podczas jednoczesnego stosowania budezonidu i doustnych środków antykoncepcyjnych w małych dawkach.

Ponieważ czynność kory nadnerczy może być zahamowana, test stymulacji ACTH służący do diagnozy niewydolności przysadki mózgowej może dawać błędne wyniki (małe wartości).

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

### Ciąża

Większość wyników prospektywnych badań epidemiologicznych i dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu na świecie nie wykazują zwiększonego ryzyka działań niepożądanych dla płodu i noworodka, jeśli wziewny budezonid był stosowany w ciąży. Ważne jest zarówno dla płodu, jak i matki, aby zapewnić odpowiednie leczenie astmy podczas ciąży. Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych w ciąży należy rozważyć korzyści ze stosowania budezonidu dla matki oraz ryzyko dla płodu.

### Karmienie piersią

Budezonid przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Jednakże, podczas stosowania dawek terapeutycznych budezonidu, nie przewiduje się jakiegokolwiek wpływu takiego leczenia na dziecko karmione piersią. Budezonid może być stosowany przez kobiety karmiące piersią.

Leczenie podtrzymujące budezonidem w postaci inhalacji (200 lub 400 µg dwa razy na dobę) u kobiet z astmą karmiących piersią powodowało nieistotną ogólnoustrojową ekspozycją na działanie budezonidu u dzieci karmionych piersią.

W badaniu farmakokinetycznym, szacowana dobową dawką u niemowląt stanowiła 0,3% dobowej dawki u matki, w przypadku obydwu stosowanych dawek, a średnie stężenie w osoczu u niemowląt szacowano jako 1/600 stężenia obserwowanego w osoczu matki, przy całkowitej doustnej biodostępności u niemowląt. Stężenie budezonidu w osoczu u niemowląt było poniżej limitu oznaczalności.

Na podstawie danych dotyczących budezonidu stosowanego wziewnie oraz faktu, że wykazuje on liniową farmakokinetykę podczas stosowania dawek terapeutycznych w zalecanych odstępach między nimi, zarówno podczas podawania donosowego, wziewnego, doustnego czy doodbytniczego, przewiduje się, że ekspozycja dzieci karmionych piersią na działanie budezonidu stosowanego w dawkach terapeutycznych jest mała.

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

Produkt Budixon Neb nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### ***Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych***

Poniższe definicje odnoszą się do częstości występowania działań niepożądanych.

Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: 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  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Często	Zakażenia grzybicze jamy ustnej i gardła Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP)
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Rzadko	Natychmiastowe i opóźnione reakcje nadwrażliwości*, w tym wysypka, kontaktowe zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne

<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	Rzadko	Objawy przedmiotowe i podmiotowe ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów, w tym zahamowanie czynności kory nadnerczy i spowolnienie wzrostu**
<b>Zaburzenia oka</b>	Niezbyt często	Zaćma
	Nieznana	Jaskra
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Niezbyt często	Skurcze mięśni, drżenia mięśni
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Niezbyt często	Niepokój Depresja
	Rzadko	Nerwowość Zmiany zachowania (głównie u dzieci)
	Nieznana	Zaburzenia snu Lęk Nadmierna aktywność psychoruchowa Agresja
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Często	Kaszel Chrypka*** Podrażnienie gardła Bezgłos***
	Rzadko	Skurcz oskrzeli
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Rzadko	Łatwe siniaczenie

\* *odnosi się do opisu wybranych działań niepożądanych: podrażnienie skóry twarzy, poniżej*

\*\* *dotyczy dzieci i młodzieży, poniżej*

\*\*\* *rzadko u dzieci*

### **Opis wybranych działań niepożądanych**

Podczas stosowania nebulizatora z maską twarzą obserwowano przypadki podrażnienia skóry twarzy, jako przykład reakcji nadwrażliwości. Aby zapobiec występowaniu podrażnienia, należy myć wodą skórę twarzy po każdym zastosowaniu nebulizatora z maską twarzą.

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc u pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) rozpoczynających leczenie glikokortykosteroidami wziewnymi. Jednakże, ważona ocena 8 analizowanych badań klinicznych z udziałem 4643 pacjentów z POChP leczonych budezonidem i 3643 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej leczenie bez zastosowania wziewnych glikokortykosteroidów nie wykazała zwiększonego ryzyka wystąpienia zapalenia płuc. Wyniki 7 pierwszych z 8 badań zostały opublikowane w postaci metaanalizy.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, zaćmę zgłaszano niezbyt często także w grupie otrzymującej placebo.

Dokonano zsumowanej analizy badań klinicznych z udziałem 13 119 pacjentów stosujących budezonid w postaci wziewnej i 7278 pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania niepokoju wynosiła 0,52% w grupie otrzymującej budezonid wziewnie i 0,63% w grupie otrzymującej

placebo. Natomiast częstość występowania depresji wynosiła 0,67% w grupie otrzymującej budezonid wziewnie i 1,15% w grupie otrzymującej placebo.

Sporadycznie, podczas stosowania wziewnych glikokortykosteroidów mogą wystąpić przedmiotowe lub podmiotowe ogólnoustrojowe objawy działania glikokortykosteroidów, prawdopodobnie zależnie od dawki, czasu stosowania, jednoczesnego i wcześniejszego stosowania kortykosteroidów, a także indywidualnej wrażliwości.

### **Dzieci i młodzież**

Ze względu na ryzyko spowolnienia wzrostu u dzieci i młodzieży, wskazane jest monitorowanie wzrostu, jak opisano w punkcie 4.4.

### 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 do 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](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Ostre przedawkowanie produktu Budixon Neb nie powinno stanowić problemu klinicznego nawet, jeśli przyjęto dawkę znacznie większą niż zalecana.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, glikokortykosteroidy.

Kod ATC: R03B A02

Produkt Budixon Neb zawiera jako substancję czynną budezonid. Budezonid jest glikokortykosteroidem wykazującym silne miejscowe działanie przeciwzapalne.

### Miejscowe działanie przeciwzapalne

Dokładny mechanizm działania glikokortykosteroidów w leczeniu astmy nie jest w pełni poznany. Prawdopodobnie ważną rolę odgrywają reakcje przeciwzapalne z udziałem komórek T, eozynofili i komórek tucznych. Reakcje te polegają na zahamowaniu uwalniania mediatorów zapalenia i zahamowaniu odpowiedzi immunologicznej zależnej od cytokin. Siła działania budezonidu, mierzona jako powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego, jest około 15-krotnie większa niż siła działania prednizolonu.

### Reaktywność dróg oddechowych

Budezonid działa przeciwzapalnie, co powoduje, że zmniejsza skurcz oskrzeli zarówno we wczesnej, jak i późnej fazie reakcji alergicznej. U pacjentów z nadwrażliwością oskrzeli budezonid zmniejsza wpływ histaminy i metacholiny na drogi oddechowe.

Badania wykazały, że im wcześniej zostanie rozpoczęte leczenie budezonidem po wystąpieniu astmy, tym lepszych wyników poprawy czynności płuc można się spodziewać.

Badania budezonidu w postaci zawiesiny do inhalacji przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników wykazały, zależny od dawki wpływ na stężenie kortyzolu w osoczu i moczu. W zalecanych dawkach budezonid powoduje znacznie mniejszy wpływ na czynność nadnerczy niż prednizon w dawce 10 mg, co wykazano w testach z ACTH.

U dzieci powyżej 3. roku życia nie zaobserwowano działania ogólnoustrojowego po zastosowaniu dawek do 400 mg na dobę. Po zastosowaniu dawek od 400 do 800 mg na dobę mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe, natomiast w razie stosowania dawek większych niż 800 mg na dobę takie działania występują często.

#### Wpływ na wzrost

Astma, podobnie jak stosowanie glikokortykosteroidów drogą wziewną, może opóźniać wzrost. W badaniach dotyczących dzieci i młodzieży, leczonych budezonidem przez dłuższy czas (do 13 lat) wykazano, że badani osiągnęli spodziewany wzrost w wieku dorosłym.

#### Astma wywoływana przez wysiłek

Leczenie budezonidem w postaci produktu wziewnego jest skuteczne w zapobieganiu napadom astmy wywoływanym przez wysiłek.

#### Wpływ na stężenie kortyzolu w osoczu

W badaniach wśród zdrowych ochotników obserwowano zależną od dawki zmianę stężenia kortyzolu z osoczu i w moczu po zastosowaniu budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji. Budezonid stosowany w zalecanych dawkach wywiera znacząco mniejszy wpływ na czynność kory nadnerczy niż prednizon w dawce 10 mg, co wykazano w badaniu ACTH.

### **Dzieci i młodzież**

#### **Astma – badania kliniczne**

Skuteczność budezonidu oceniano w dużej liczbie badań. Wykazano, że produkt jest skuteczny zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci po podaniu raz lub dwa razy na dobę w leczeniu przewlekłej astmy.

#### **Zespół krupu – badania kliniczne**

Budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji był porównywany z placebo w szeregu badań klinicznych u dzieci z zespołem krupu. Przykłady reprezentatywnych badań służących ocenie jego stosowania w leczeniu dzieci z zespołem krupu podano poniżej.

##### *Skuteczność u dzieci z łagodnym do umiarkowanego zespołem krupu*

U 87 dzieci w wieku od 7 miesięcy do 9 lat przyjętych do szpitala z klinicznym rozpoznaniem zespołu krupu przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo, w celu określenia, czy budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji łagodzi objawy zespołu krupu w ocenie punktowej lub skraca czas pobytu pacjenta w szpitalu.

Podawano początkową dawkę 2 mg budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji lub placebo, a następnie co 12 godzin podawano lek w dawce 1 mg albo placebo. Budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji powodował statystycznie znamienne poprawę punktacji objawów zespołu krupu po 12 oraz po 24 godzinach stosowania, a także po 2 godzinach od podania w podgrupie pacjentów z początkową punktacją objawów zespołu krupu powyżej 3. Zaobserwowano również skrócenie okresu hospitalizacji o 33%.

### *Skuteczność u dzieci z umiarkowanym do ciężkiego zespołem krupu*

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo porównywano skuteczność budezonidu i placebo w leczeniu zespołu krupu u 83 niemowląt i dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 8 lat), przyjętych do szpitala z powodu zespołu krupu pacjenci otrzymywali budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji w dawce 2 mg lub placebo co 12 godzin, lecz przez okres nie dłuższy niż 36 godzin lub do momentu wypisania ze szpitala. Łączna punktacja objawów zespołu krupu była oceniana 0, 2, 6, 12, 24, 36 oraz 48 godzin po podaniu pierwszej dawki. Po 2 godzinach zarówno grupa przyjmujących budezonid, jak i grupa otrzymujących placebo wykazywały podobną poprawę w zakresie punktacji objawów zespołu krupu, nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy tymi grupami. Po 6 godzinach po podaniu punktacja w zakresie objawów zespołu krupu w grupie przyjmujących budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji uległa statystycznie znamiennej poprawie w porównaniu z grupą placebo i ta poprawa była podobna po 12 oraz po 24 godzinach.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

U osób dorosłych ogólnoustrojowa biodostępność budezonidu po podaniu w postaci zawiesiny do nebulizacji za pomocą nebulizatora pneumatycznego wynosi około 15% dawki nominalnej oraz 40% do 70% dawki dostarczonej pacjentowi. Niewielka ilość leku dostępna ogólnoustrojowo pochodzi z połkniętej części leku. Po podaniu dawki wynoszącej 2 mg maksymalne stężenie leku w osoczu występuje około 10 do 30 minut po rozpoczęciu nebulizacji i wynosi około 4nmol/l.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji budezonidu wynosi około 3 l/kg masy ciała. Budezonid wiąże się z białkami osocza w mniej więcej 85-90%.

### Metabolizm

W wyniku efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, budezonid w znacznym stopniu (około 90%) podlega przemianie do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej.

Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów budezonidu, 6β-hydroksybudezonidu i 16α-hydroksyprednizolonu, wynosi mniej niż 1% aktywności budezonidu.

Budezonid jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP 3A4, wchodzący w skład układu enzymatycznego cytochromu P450.

### Eliminacja

Metabolity budezonidu są wydalane w postaci wolnej lub sprzężonej, przede wszystkim przez nerki. Budezonid w postaci niezmienionej nie jest wykrywany w moczu. U zdrowych, dorosłych ludzi budezonid ma duży klirens układowy (około 1,2 l/min). Końcowy okres półtrwania budezonidu po podaniu dożylnym wynosi około 2-3 godzin.

### Liniowość

Kinetyka budezonidu stosowanego w dawkach leczniczych jest proporcjonalna do dawki.

### Dzieci i młodzież

U dzieci z astmą w wieku 4-6 lat ogólnoustrojowy klirens budezonidu wynosi około 0,5 l/min.

W przeliczeniu na kg masy ciała klirens u dzieci jest w przybliżeniu o 50% większy niż u dorosłych.

U dzieci chorych na astmę okres półtrwania budezonidu po inhalacji wynosi w przybliżeniu

2,3 godziny i jest prawie taki sam jak okres półtrwania u dorosłych, zdrowych ochotników. U dzieci

z astmą w wieku 4-6 lat ogólnoustrojowa biodostępność budezonidu po podaniu w postaci zawiesiny do nebulizacji za pomocą nebulizatora pneumatycznego (Pari LC Jet Plus z kompresorem Pari Master) wynosi w przybliżeniu 6% dawki nominalnej oraz 26% dawki dostarczonej pacjentowi.

Ogólnoustrojowa biodostępność u dzieci jest w przybliżeniu o połowę mniejsza niż u dorosłych.

Po podaniu dawki 1 mg dzieciom w wieku 4 do 6 lat, chorującym na astmę maksymalne stężenie w osoczu występuje około 20 minut po rozpoczęciu nebulizacji i wynosi około 2,4 nmol/l. Ekspozycja na budesonid ( $C_{max}$  i AUC) u dzieci w wieku 4 do 6 lat po jednorazowym podaniu dawki 1 mg leku w nebulizacji jest porównywalna do ekspozycji obserwowanej u dorosłych, którym podawano taką samą dawkę dostarczoną za pomocą takiego samego zestawu do nebulizacji.

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

Badania toksyczności budesonidu wykazały jedynie spodziewane działania charakterystyczne dla glikokortykosteroidów. Budesonid nie wykazywał działania genotoksycznego.

W przeprowadzonych badaniach wpływu na rozrodczość u zwierząt glikokortykosteroidy, takie jak budesonid mogą zwiększać ryzyko występowania zniekształceń płodów (rozszczep podniebienia, deformacje układu kostnego). Nie wydaje się, żeby wyniki badań na zwierzętach w zakresie dawek zalecanych mogły być odnoszone do ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Disodu edetynian  
Sodu chlorek  
Polisorbat 80  
Kwas cytrynowy bezwodny  
Sodu cytrynian  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 3 miesiące od otwarcia aluminiowej torebki.  
Po rekonstytucji lub rozcieńczeniu: mieszanka powinna zostać zużyta w ciągu 30 minut.

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie zamrażać.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

10 lub 20 pojemników po 2 ml (2 lub 4 uszczelnione torebki zawierające po 5 pojemników) w tekturowym pudełku.  
Pojemnik z LDPE w torebce z PET/Al/PE objętości nominalnej 2 ml.

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

Produkt Budixon Neb w postaci zawiesiny do nebulizacji może być mieszany z 0,9% roztworem chlorku sodu oraz z roztworami terbutaliny, salbutamolu, fenoterolu, acetylocysteiny, kromoglikanu sodowego lub bromku ipratropiowego.

Sporządzona mieszanina powinna być zużyta w ciągu 30 minut.

Po inhalacji zalecanej dawki leku należy wypłukać jamę ustną wodą, aby zapobiec zakażeniom grzybiczym jamy ustnej i krtani.

Po użyciu maski twarzowej należy przemyć skórę twarzy wodą, aby zapobiec jej podrażnieniu.

Należy postępować zgodnie z instrukcją producenta dotyczącą obsługi nebulizatora.

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

Adamed Sp. z o.o.

Pieńków 149

05-152 Czosnów

Polska

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

Budixon Neb, 0,125 mg/ml, zawiesina do nebulizacji: 23619

Budixon Neb, 0,250 mg/ml, zawiesina do nebulizacji: 23620

Budixon Neb, 0,500 mg/ml, zawiesina do nebulizacji: 23621

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

16.12.2016

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



## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWOZDANIE  
POD WZGLĘDEM  
Mg

2006 -09- 2 2

### 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

**DEPO-PROVERA**, 50 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań  
**DEPO-PROVERA**, 150 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiesiny zawiera 50 mg medroksyprogesteronu octanu (*Medroxyprogesteroni acetat*).  
Fiolka 3 ml zawiera 150 mg medroksyprogesteronu octanu.

1 ml zawiesiny zawiera 150 mg medroksyprogesteronu octanu (*Medroxyprogesteroni acetat*).  
Fiolki 3,3 ml zawiera 500 mg medroksyprogesteronu octanu.  
Fiolka 6,7 ml zawiera 1000 mg medroksyprogesteronu octanu.

Produkt zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218) i propylu parahydroksybenzoesan (E216).

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.  
Biała zawiesina.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

- leczenie wspomagające i (lub) paliatywne w przypadku wznowy lub wystąpienia przerzutów raka endometrium lub nerek;
- leczenie w przypadku wznowy lub wystąpienia przerzutów raka piersi u kobiet po menopauzie.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Rak endometrium lub nerek: na początku terapii zaleca się dawki od 400 do 1000 mg medroksyprogesteronu octanu na tydzień, podawanego domięśniowo. Jeśli wystąpi poprawa w ciągu kilku tygodni lub miesięcy oraz, gdy stan pacjenta wydaje się stabilny, istnieje możliwość zastosowania dawki podtrzymującej, 400 mg miesięcznie.

Rak piersi: zalecany schemat dawkowania to 500 mg do 1000 mg medroksyprogesteronu octanu na dobę domięśniowo przez 28 dni. Następnie należy stosować dawki podtrzymujące wynoszące 500 mg dwa razy w tygodniu tak długo, jak długo pacjentka reaguje na leczenie.

#### 4.3. Przeciwwskazania

- stwierdzona nadwrażliwość na medroksyprogesteronu octan lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża lub podejrzenie ciąży,
- niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych do chwili ustalenia ostatecznego rozpoznania oraz wykluczenia nowotworu złośliwego narządów rodnych,
- zmiany w obrębie piersi o nieustalonej etiologii,
- niewydolność wątroby,
- czynne zakrzepowe zapalenie żył, bądź też aktualnie występujące lub podawane w wywiadzie zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub choroba naczyń mózgowych.

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

#### 4.4. Ostrzeżenia specjalne i szczególne środki ostrożności dotyczące stosowania

- Zachować szczególną ostrożność w przypadku znanej nadwrażliwości na steroidy inne niż medroksyprogesteronu octan.
- Należy zdiagnozować każde nieoczekiwane krwawienie z dróg rodnych, jakie wystąpi w czasie leczenia medroksyprogesteronem.
- Medroksyprogesteron może powodować, w mniejszym lub większym stopniu, zatrzymanie płynów, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentek ze współistniejącymi chorobami takimi jak: padaczka, migrena, astma, zaburzenia czynności serca lub nerek, w których zwiększenie masy ciała lub retencja płynów może spowodować pogorszenie stanu pacjenta.
- Podczas leczenia medroksyprogesteronem konieczna jest staranna obserwacja pacjentek z depresją w wywiadzie.
- U niektórych pacjentek w czasie leczenia medroksyprogesteronem mogą wystąpić objawy odpowiadające depresji przedmiesiączkowej.
- U niektórych osób przyjmujących medroksyprogesteron może dojść do zmniejszenia tolerancji glukozy. Pacjentki z cukrzycą należy poddawać starannej obserwacji podczas stosowania produktu.
- W przypadku przekazywania wycinka błony śluzowej macicy lub wycinka z kanału szyjki macicy do badania histopatologicznego należy zawiadomić histopatologa (lub laboratorium) o stosowaniu medroksyprogesteronu.
- Stosowanie medroksyprogesteronu może zmniejszać stężenia następujących biomarkerów hormonalnych:
  - a) steroidy w osoczu i (lub) w moczu (np. kortyzol, estrogen, pregnandiol, progesteron, testosteron)
  - b) gonadotropiny w osoczu i (lub) w moczu (np. LH i FSH)
  - c) globulina wiążąca hormony płciowe (SHBG)
- Medroksyprogesteronu octan stosowany we wskazaniach onkologicznych może również powodować częściową niewydolność nadnerczy (zmniejszenie reaktywności ze strony osi przysadkowo-nadnerczowej) w trakcie prób z podawaniem metyraponu. Dlatego zdolność kory nadnerczy do reagowania na ACTH należy ocenić przed podaniem metyraponu.
- Jeżeli u pacjentki wystąpi nagle częściowa lub całkowita utrata wzroku lub wystąpi wytrzeszcz, podwójne widzenie lub migrena, należy przerwać podawanie produktu i przeprowadzić dokładniejsze badania okulistyczne. W przypadku zdiagnozowania obrzęku tarczy nerwu wzrokowego lub stwierdzenia zmian w naczyniach siatkówki, nie należy kontynuować podawania produktu.
- Stosowanie medroksyprogesteronu octanu może prowadzić do wystąpienia objawów przypominających zespół Cushinga.
- Po podaniu pojedynczej dawki, lub kilku dawek medroksyprogesteronu octanu w postaci do wstrzykiwań może wystąpić wydłużony okres braku jajczkowania z zanikiem miesiączki i (lub) mogą pojawić się nieregularne cykle miesiączkowe.
- Wpływ na gęstość mineralną tkanki kostnej. Zmniejszenie gęstości mineralnej kości.

W badaniu klinicznym z udziałem dorosłych kobiet w wieku rozrodczym przyjmujących medroksyprogesteronu octan domięśniowo (w dawce 150 mg, co 3 miesiące) jako metodę antykoncepcji stwierdzono po 5 latach średni spadek BMD kręgosłupa lędźwiowego wynoszący 5,4%. W ciągu dwóch pierwszych lat od zakończenia stosowania produktu, gęstość kości częściowo powracała do wartości wyjściowych. Podobne badanie kliniczne nad medroksyprogesteronu octanem podawanym w dawce 150 mg domięśniowo co 3 miesiące dziewczętom w okresie dorastania w celach antykoncepcyjnych wykazało podobne zmniejszenie BMD. Było ono bardziej widoczne w trakcie dwóch pierwszych lat leczenia i przynajmniej częściowo odwracalne po przerwaniu stosowania produktu. Zmniejszenie stężenia estrogenu w osoczu spowodowane stosowaniem medroksyprogesteronu octanu może prowadzić do zmniejszenia gęstości mineralnej kości (BMD) u kobiet w okresie przed menopauzą i może zwiększać ryzyko rozwoju osteoporozy w późniejszym okresie życia.



Zaleca się, aby wszystkie pacjentki przyjmowały we właściwych dawkach wapni i witaminę D.

U niektórych pacjentek, które stosują medroksyprogesteronu octan długotrwale, może być wskazane wykonanie oceny BMD.

Nie stwierdzono wpływu medroksyprogesteronu na występowanie zaburzeń zakrzepowych lub zakrzepowo-zatorowych, jednak, w przypadku pacjentek z zaburzeniami zakrzepowymi lub zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie lub podczas leczenia medroksyprogesteronem – należy szczegółowo ocenić stan kliniczny pacjentki i wskazania do stosowania produktu.

Produkt zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218) i propylu parahydroksybenzoesan (E216), które mogą powodować reakcje alergiczne (o charakterze reakcji opóźnionej).

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

Jednoczesne podawanie aminoglutetymidu z medroksyprogesteronem może w istotnym stopniu zmniejszyć stężenie medroksyprogesteronu w osoczu i zmniejszyć skuteczność działania produktu DEPO-PROVERA.

#### 4.6. Ciąża i laktacja

##### *Ciąża*

Stosowanie produktu DEPO-PROVERA w ciąży jest przeciwwskazane.

U noworodków urodzonych z nieplanowanych ciąż, które wystąpiły między pierwszym a drugim miesiącem od wstrzyknięcia produktu DEPO-PROVERA może wystąpić niska urodzeniowa masa ciała, co z kolei wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu w okresie noworodkowym. Ryzyko to jest bardzo małe, gdyż takie ciążę zdarzają się bardzo rzadko. Istnieją jednak dane wskazujące na istnienie związku pomiędzy stosowaniem produktów z grupy progestagenów w pierwszym trymestrze ciąży a występowaniem zaburzeń rozwojowych w obrębie układu płciowego u płodów obu płci.

##### *Karmienie piersią*

Medroksyprogesteron i jego metabolity są wydzielane do mleka matki. Brak wystarczających danych sugerujących, że ich obecność może stanowić zagrożenie dla dziecka.

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

Nie badano wpływu produktu DEPO-PROVERA na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### 4.8. Działania niepożądane

Podczas stosowania medroksyprogesteronu w postaci zawiesiny do wstrzykiwań mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zwiększenie ilości białych krwinek i płytek krwi
Zaburzenia endokrynologiczne	działania zbliżone do działania kortykosteroidów (takie jak w zespole Cushinga)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmiany masy ciała, nasilenie cukrzycy
Zaburzenia psychiczne	stan splątania, euforii, zmiany libido, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	depresja, zawroty głowy, bóle głowy, zaburzenia koncentracji uwagi, nerwowość, senność, udar mózgu, działania zbliżone do zależnych od aktywacji układu współczulnego (np.: drżenie rąk, pocenie się, nocne kurcze łydek)
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia, zaćma cukrzycowa, zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność

	mięśnia sercowego, kołatanie serca, przyspieszenie rytmu serca
Zaburzenia naczyń	zator tętnicy płucnej, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia, biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zaburzenia czynności wątroby, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	trądzik, łysienie, nadmierne owłosienie, świąd, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	cukromocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	nieprawidłowe krwawienie z macicy (nieregularne, nadmiernie obfite, zbyt skąpe), brak miesiączki, upławy, nadżerki szyjki macicy, wydłużony okres braku owulacji, mlekotok, bolesność sutka, tkliwość sutków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk/zatrzymanie płynów, reakcje nadwrażliwości (np. reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, obrzęk naczynioruchowy), ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zmęczenia, gorączka
Badania diagnostyczne	zmiany łaknienia, hiperkalcemia (zwiększenie stężenia wapnia w osoczu), zmniejszona tolerancja glukozy, wzrost ciśnienia krwi

Dane pochodzące z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek:

- rzadkie przypadki osteoporozy w tym złamania osteoporotyczne.

#### 4.9. Przedawkowanie

Leczenie przedawkowania ma charakter objawowy i wspomagający.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, terapia hormonalna, progestageny.

Kod ATC: L02 AB02

Medroksyprogesteronu octan (octan 17 $\alpha$ -hydroksy-6 $\alpha$ -metyloprogesteronu) jest progestagenem i pochodną progesteronu.

Medroksyprogesteronu octan podawany w dużych dawkach ma działanie przeciwnowotworowe; wykazuje skuteczność w leczeniu paliatywnym hormonozależnych nowotworów złośliwych.

#### *Mechanizm działania*

Medroksyprogesteron jest syntetyczną cząsteczką progestynową (o budowie podobnej do budowy endogennego hormonu progesteronu) wywierającą szereg udowodnionych działań farmakologicznych na układ wewnętrzwydzielniczy:

- hamowanie wydzielania gonadotropin przysadkowych (FSH i LH);
- zmniejszanie stężenia ACTH i hydrokortyzonu we krwi;
- zmniejszanie stężenia testosteronu w krwi obwodowej;
- zmniejszanie stężenia estrogenów (w wyniku zarówno hamowania FSH, jak i indukcji enzymatycznej reduktazy wątrobowej, co prowadzi do zwiększenia klirensu testosteronu i związanego z nim zmniejszenia konwersji androgenów do estrogenów) w krwi obwodowej.

#### Badania kliniczne

Badania gęstości mineralnej kości



#### Zmiany wskaźnika gęstości mineralnej kości (BMD) u dorosłych kobiet

W kontrolowanym badaniu klinicznym u dorosłych kobiet stosujących medroksyprogesteronu octan we wstrzyknięciach (150 mg podawane domięśniowo) przez okres do 5 lat w celach antykoncepcyjnych stwierdzono zmniejszenie średniego wskaźnika BMD obszaru kręgosłupa i biodra o 5 - 6%, wobec braku istotnej statystycznie zmiany wskaźnika BMD w grupie kontrolnej. Zmniejszenie wskaźnika BMD było bardziej zaznaczone w pierwszych dwóch latach stosowania produktu, zaś w kolejnych latach był mniejszy. Średnie obserwowane zmiany wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego wynosiły odpowiednio -2,86%, -4,11%, -4,89%, -4,93% i -5,38% po 1, 2, 3, 4 i 5 latach. Podobne były średnie redukcje wskaźnika BMD całego biodra i szyjki kości udowej.

W okresie dwóch lat po zaprzestaniu stosowania medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach (150 mg podawane domięśniowo) obserwowano częściowy powrót wskaźnika BMD do wartości wyjściowych. Dłuższy okres stosowania produktu zmniejszał prędkość powrotu wartości wskaźnika BMD do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.4).

#### Zmiany BMD u kobiet w okresie dorastania (12 - 18 lat)

Wstępne wyniki otwartego badania klinicznego nad podawaniem medroksyprogesteronu octanu we wstrzyknięciach (150 mg podawane domięśniowo co 12 tygodni przez okres do 5 lat) u kobiet w okresie dorastania (12 - 18 lat) w celach antykoncepcyjnych wykazały, że stosowanie leku wiąże się z istotnym zmniejszeniem wskaźnika BMD w porównaniu do wartości wyjściowych. Średnie zmniejszenie wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego wynosiło 4,2% po 5 latach, a w przypadku całego biodra i szyjki kości udowej – odpowiednio 6,9% i 6,1%. Z drugiej strony, u większości dziewcząt w omawianej grupie wiekowej, dochodzi do istotnego wzrostu gęstości kostnej w okresie wzrostu następującym po pierwszej miesiączce. Wstępne dane z badania niewielkiej grupy pacjentek w okresie dorastania wskazują na częściowy powrót wskaźników BMD do wartości początkowych w dwuletnim okresie obserwacji (patrz punkt 4.4).

#### Badanie Women's Health Initiative Study (WHI)

Do części badania WHI obejmującej podawanie skojarzonej terapii CEE (ang. Conjugated Equine Estrogens; skoniugowane estrogeny końskie)(0,625 mg)/ MPA (ang. Medroxyprogesterone Acetate; medroksyprogesteronu octan) (2,5 mg) zakwalifikowano 16 608 kobiet po menopauzie w wieku 50 - 79 lat z zachowaną macicą, aby ocenić ryzyko i korzyści ze stosowania leczenia skojarzonego w porównaniu do placebo w zapobieganiu wybranym chorobom przewlekłym. Podstawowym punktem końcowym była częstość występowania choroby niedokrwiennej serca (zawału serca nieprowadzącego do zgonu albo zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca), przy czym wystąpienie inwazyjnego raka piersi stanowiło główny niepożądany wynik leczenia. Badanie zostało zakończone przed terminem, po przeciętnym okresie obserwacji wynoszącym 5,2 roku (planowany czas trwania: 8,5 roku), ze względu na to, że zgodnie z określoną wcześniej zasadą jego zakończenia, zwiększenie ryzyka wystąpienia raka piersi i incydentów sercowo-naczyniowych przewyższyło określone korzyści wpływające na wartości uwzględnione we „wskaźniku ogólnym” (patrz punkt 4.4).

Po stosowaniu leczenia skojarzonego CEE/MPA stwierdzono istotne zmniejszenie częstości złamań osteoporotycznych (23%) i wszystkich złamań (24%).

#### Badanie Million Women Study (MWS)

Badanie MWS było prospektywnym badaniem kohortowym, do którego zakwalifikowano w Wielkiej Brytanii 1 084 110 kobiet w wieku 50 - 64 lat, z których, w głównych analizach ryzyka wystąpienia raka piersi w związku z HT (terapia hormonalna) uwzględniono 828 923 kobiety z określonym czasem, jaki upłynął od menopauzy. Ogółem 50% kobiet z badanej populacji stosowało w pewnym momencie HT. Większość kobiet stosujących HT w chwili włączenia do badania podało, że stosowały produkty zawierające wyłącznie estrogeny (41%) lub skojarzenia estrogenów z progestagenami (50%). Przeciętny okres obserwacji wynosił 2,6 roku w przypadku analiz częstości występowania nowotworów i 4,1 roku w przypadku analiz umieralności (patrz punkt 4.4).

#### Badania Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies (HERS)

Badania HERS i HERS II były dwoma randomizowanymi, prospektywnymi badaniami nad wtórną prewencją, oceniającymi długotrwałe skutki stosowania doustnego, ciągłego leczenia skojarzeniem



CEE/MPA (0,625 mg CEE i 2,5 mg MPA) u kobiet po menopauzie z CHD (Coronary Heart Disease, choroba wieńcowa serca) (patrz punkt 4.4, Zaburzenia układu krążenia). Do badania zakwalifikowano 2763 kobiety po menopauzie, w średnim wieku 66,7 lat, z zachowaną macicą. Przeciętny okres obserwacji wynosił 4,1 roku w przypadku badania HERS i dodatkowo 2,7 roku w przypadku badania HERS II (co ogółem dało okres obserwacji wynoszący 6,8 roku) (patrz punkt 4.4).

#### Badanie Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)

Do badania WHIMS, stanowiącego część badania WHI, zakwalifikowano 4532 dotychczas zdrowe kobiety po menopauzie w wieku od 65 do 79 lat, aby ocenić wpływ CEE/MPA (0,625 mg CEE i 2,5 mg MPA) lub wyłącznie CEE (0,625 mg) na częstość występowania prawdopodobnego otępienia w porównaniu do placebo. W odniesieniu do stosowania CEE/MPA przeciętny okres obserwacji wynosił 4,05 roku.

### **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

Wchłanianie: Po podaniu domięśniowym, medroksyprogesteronu octan uwalnia się powoli, co zapewnia niewielkie, lecz długo utrzymujące się stężenie leku w osoczu. Natychmiast po wstrzyknięciu domięśniowym medroksyprogesteronu octan w dawce 150 mg/ml stężenia w osoczu wynosiły  $1,7 \pm 0,3$  nmol/l. Dwa tygodnie później jego stężenia wynosiły  $6,8 \pm 0,8$  nmol/l. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia po podaniu dawki domięśniowej wynosi około 4 do 20 dni. Stężenie medroksyprogesteronu octanu w osoczu stopniowo zmniejsza się i utrzymuje na względnie stałym poziomie około 1 ng/ml przez 2–3 miesiące. Oznaczalne stężenia można wykryć nawet przez 7–9 miesięcy po wstrzyknięciu domięśniowym.

Dystrybucja: Medroksyprogesteronu octan wiąże się z białkami osocza w około 90–95%. Objętość względna dystrybucji wynosi  $20 \pm 3$  litry. Medroksyprogesteronu octan przenika przez barierę krew-mózg i barierę łożyskową (zob. punkt 4.6). Małe stężenia medroksyprogesteronu octanu wykrywano w mleku kobiet w okresie laktacji (zob. punkt 4.6), które otrzymywały ten lek w dawce 150 mg domięśniowo.

Metabolizm: Medroksyprogesteronu octan jest metabolizowany w wątrobie.

Wydalanie: Okres półtrwania w fazie eliminacji leku po pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowym wynosi około 6 tygodni. Medroksyprogesteronu octan jest wydalany przede wszystkim z kałem, do którego przedostaje się z żółcią. Około 30% dawki domięśniowej jest wydalone z moczem po 4 dobach od podania.

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

#### Rakotwórczość, mutagenność, zaburzenia płodności

Wykazano, że długotrwałe domięśniowe podawanie medroksyprogesteronu octanu prowadzi do rozwoju nowotworów sutka u psów rasy beagle. Nie stwierdzono, aby podanie doustne medroksyprogesteronu w postaci doustnej szczurowi i myszom wywierało działanie rakotwórcze. Medroksyprogesteronu octan nie wykazał działania mutagennego w badaniach toksyczności genetycznej *in vitro* i *in vivo*. Medroksyprogesteron w dużych dawkach jest lekiem hamującym płodność – w takich dawkach powinien obniżać płodność do chwili zaprzestania leczenia.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
Metylu parahydroksybenzoesan  
Propylu parahydroksybenzoesan  
Polisorbat 80  
Makrogol 3350  
Sodu wodorotlenek

Kwas solny  
Woda do wstrzykiwań

## **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Brak.

## **6.3. Termin ważności**

5 lat

## **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

DEPO-PROVERA, 50 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań  
Fiolka z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.  
Fiolka zawiera 3 ml zawiesiny.

DEPO-PROVERA, 150 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań  
Fiolka z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.  
Fiolki zawierają odpowiednio 3,3 ml lub 6,7 ml zawiesiny.

## **6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Wstrząsnąć przed użyciem.

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

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs  
Belgia

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

DEPO-PROVERA, 50 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań. Pozwolenie nr R/1549  
DEPO-PROVERA, 150 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań. Pozwolenie nr R/2365

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

DEPO-PROVERA, 50 mg/ml: 12.06.1979 r./19.05.1999 r./20.07.2004 r./10.06.2005 r.  
DEPO-PROVERA, 150 mg/ml: 02.07.1986 r./19.05.1999 r./20.07.2004 r./20.06.2005 r.

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

2008-12-08

## Charakterystyka Produktu Leczniczego

SPRAWDZONO  
POD WZGLĘDEM  
MERYTORYCZNYM

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ENZAPROST F 5, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2009 -06- 23

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 5 mg dinoprostu (*Dinoprostum*).

1 ampulka zawiera 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Zakończenie ciąży w drugim trymestrze:

- w przypadku obumarcia płodu,
- w przypadku ciężkich powikłań ze strony matki.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

##### Premedykacja

Następujące skojarzenia leków mogą być zastosowane w celu zapobiegania wystąpieniu działań niepożądanych i w celu zniesienia lub złagodzenia bólu.

Skojarzenia leków	a	b	c	d
Petydyna	100,00 mg	100,00 mg	100,00 mg	50,00 mg
Prometazyna	-	50,00 mg	50,00 mg	-
Atropina	0,05 mg	-	0,50 mg	0,25 mg
Diazepam	10, 00 mg	-	-	-

Zalecane jest stosowanie jako premedykacji petydyny jednocześnie z atropiną.

Bezpośrednio przed zastosowaniem produktu Enzaprost F 5 wskazane jest dożylnie podanie jednego z wyżej wymienionych skojarzeń leków (a-d).

Enzaprost F 5 podaje się doowodniowo.

Stosowanie produktu Enzaprost F 5 jako wstrzyknięć doowodniowych wymaga ciągłej kontroli ultrasonograficznej.

Lek może być podawany przez ścianę brzucha lub przez sklepienie pochwy.

##### Podanie doowodniowe przez ścianę brzucha

Pęcherz moczowy pacjentki musi być opróżniony.

Nakłucie worka owodniowego należy przeprowadzić w miejscowym znieczuleniu na szerokość 3-4 palców powyżej spojenia łonowego za pomocą igły do nakłucia lędźwiowego (20 G lub 22 G) w



bezpiecznej odległości od stwierdzonego w USG umiejscowienia łożyska. Pojawienie się w strzykawce przejrzystego płynu owodniowego po pociągnięciu tłoka strzykawki świadczy o tym, że igła znajduje się w jamie owodniowej. Następnie należy podać 25 mg produktu Enzaprost F5. Jeżeli zachodzi konieczność po 8-12 godzinach można powtórzyć wstrzyknięcie leku (przez plastikową kaniulę stosowaną w punkcji owodni). Jeżeli w wyniku pociągnięcia tłoka w strzykawce pojawi się krew lub podbarwiony krwią płyn owodniowy, nie należy podawać produktu Enzaprost F 5.

#### Podanie doowodniowe poprzez sklepienie pochwy

Pęcherz moczowy pacjentki musi być opróżniony.

Po odsłonięciu pochwy należy zdezynfekować pochwę i sklepienie pochwy. Szyjkę macicy należy umocować za pomocą odpowiedniego narzędzia chirurgicznego. Do jamy owodniowej należy dostać się przez przednie (najlepiej) lub tylne sklepienie pochwy. W celu sprawdzenia, czy igła znajduje się w jamie owodniowej należy wciągnąć do strzykawki kilka ml płynu owodniowego.

W przypadku pojawienia się w strzykawce przejrzystego płynu owodniowego należy podać do jamy owodniowej 25 mg produktu Enzaprost F 5. Należy nieprzerwanie kontrolować czynność macicy za pomocą badania przedmiotowego, tokografu lub rzadko poprzez badanie przez pochwę.

W przypadku braku reakcji po upływie 8-12 godzin należy powtórzyć podanie produktu Enzaprost F 5 i w razie potrzeby podać oksytocynę w infuzji dożylniej. Jeżeli poród nie zakończy się w ciągu 12 godzin to należy dokładnie kontrolować stan pacjentki (tętno, temperatura ciała, liczba krwinek białych).

W celu uzyskania stałego stężenia leku we krwi, a zwłaszcza w przypadku ciąży patologicznej, konieczne jest stosowanie leku w pompie infuzyjnej.

Wyżej opisane sposoby podawania leku mogą być wykonywane w szpitalu w oddziałach położniczych i ginekologicznych, gdzie jest również oddział intensywnej opieki medycznej.

### **4.3. Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na dinoprost, inne leki uterotoniczne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Dychawica oskrzelowa (także w wywiadzie).

Przewlekła obturacyjna choroba płuc, czynna choroba płuc.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna.

Nadczynność tarczycy.

Jaskra.

Ostre infekcje.

Ostre stany zapalne w obrębie miednicy (np. zapalenie błon płodowych, zapalenie szyjki macicy).

Pęknięcie błon płodowych (zwiększone ryzyko donaczyniowego wchłaniania dinoprostu).

Niewspółmierność porodowa lub nieprawidłowe ułożenie płodu.

Nadciśnienie tętnicze.

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.

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

Należy rozważyć korzyść ze stosowania leku w stosunku do ryzyka w następujących przypadkach:

- czynna choroba serca lub choroba układu sercowo-naczyniowego obecna lub w wywiadzie,
- nadciśnienie tętnicze lub niedociśnienie (także w wywiadzie),
- padaczka (także w wywiadzie),
- cukrzyca (także w wywiadzie),
- czynna choroba wątroby (także w wywiadzie), żółtaczką (także w wywiadzie),
- czynna choroba nerek (także w wywiadzie),
- stan przedrzucawkowy u ciężarnej, zwężenie szyjki macicy, włókniakomięśniak macicy, w wywiadzie zabiegi operacyjne na mięśniach macicy (zwiększone ryzyko pęknięcia macicy), wielorództwo u ciężarnej,
- niedokrwistość (także w wywiadzie).

Przypadkowe doustne zażycie leku może powodować nudności, wymioty, skurcz oskrzeli, zwężenie naczyń obwodowych, omdlenia, osłabienie, nadciśnienie tętnicze i napady paniki. Ponieważ dinoprost jest szybko metabolizowany, objawy niepożądane są przemijające (trwają od 15 do 30 minut) lub mogą w ogóle nie wystąpić.

Po przerwaniu ciąży konieczne jest odpowiednie monitorowanie w celu upewnienia się, że zabieg został całkowicie zakończony. W przypadku indukowania zakończenia ciąży za pomocą dinoprostu, zabieg musi być całkowicie zakończony, ponieważ działanie leku na płód nie jest jeszcze znane.

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

Jednoczesne stosowanie oksytocyny i ergometryny nasila działanie dinoprostu i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być zwiększone.

#### **4.6. Ciąża i laktacja**

Nie ma dowodów na to, że krótkotrwałe stosowanie dinoprostu powoduje rozrost kości u płodu.

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

Nie dotyczy.

#### **4.8. Działania niepożądane**

Podczas stosowania dinoprostu najczęściej mogą wystąpić następujące działania niepożądane:  
- biegunka, nudności, bóle i skurcze żołądka, wymioty.

Rzadziej mogą wystąpić:

- uogólnione reakcje anafilaktyczne, skurcz naczyń obwodowych, bradykardia, tachykardia, blok przedsionkowo-komorowy serca II stopnia, ból pod mostkiem, ból w klatce piersiowej,
- skurcz oskrzeli,
- podwójne widzenie, parestezje,
- ból brzucha, czasami nasilony i ciągły, niedrożność porażenna jelit,
- ból podczas oddawania moczu, krwiomocz, zatrzymanie moczu, nasilenie bólu macicy, skurcz tężcowy mięśnia macicy,
- pieczenie oczu, bóle nóg, pleców lub barku, zwiększenie liczby białych krwinek krwi,
- kaszle,
- ból głowy, zawroty głowy, senność, niepokój,
- dreszcze lub nadmierne pocenie się, gorączka, uderzenia gorąca lub zaczerwienienie twarzy, wzmożone pragnienie,
- zapalenie lub ból w miejscu podania leku.

#### **4.9. Przedawkowanie**

Objawy przedawkowania dinoprostu to: nasilone nudności, wymioty i biegunka.

Postępowanie obejmuje: w razie konieczności chirurgiczne przerwanie worka owodniowego (miejsce gromadzenia leku).

Leczenie podtrzymujące: podanie płynów dożylnych.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

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

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki ginekologiczne; prostaglandyny  
kod ATC: G 02 AD 01

Dinoprost jest prostaglandyną typu F2 alfa powodującą skurcz mięśnia macicy na każdym etapie ciąży, przyspiesza również dojrzewanie szyjki macicy.

Prostaglandyna F2 alfa jest zredukowaną postacią prostaglandyny E2 (dinoprostonu).

Dinoprost powoduje aktywację fosfolipazy C, zwiększenie przepuszczalności błon komórkowych dla jonów wapnia i tym samym zwiększenie stężenia jonów wapniowych wewnątrz komórek, co powoduje skurcz mięśnia macicy. Dinoprost bierze również udział w procesie dojrzewania szyjki macicy.

## **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

Dinoprost powoli wchłania się z płynu owodniowego do krążenia ogólnego. Maksymalne stężenie leku we krwi występuje po 6 do 10 godzin po podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 40 mg doowodniowo i wynosi 3 do 7 nanogramów/ml. Dinoprost jest szybko metabolizowany w organizmie. Wydalany jest głównie z moczem w postaci metabolitów, 5% leku wydalone jest z kałem. Okres półtrwania dinoprostonu w płynie owodniowym wynosi od 3 do 6 godzin. Donoszono, że okres półtrwania dinoprostonu po dożylnym podaniu jest krótszy niż 1 minuta.

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

Brak dodatkowych przedklinicznych danych o bezpieczeństwie oprócz podanych w innych akapitach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

# **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

## **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu octan trójwodny  
Woda do wstrzykiwań

## **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3. Okres ważności**

3 lata

## **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w chłodnym miejscu tj. od 5°C do 15°C.

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

Ampułki z bezbarwnego szkła OPC o pojemności 1 ml umieszczone w PVC osłonce w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 5 ampulek po 1 ml.

## **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

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

Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.  
Tó u. 1-5, H-1045 Budapeszt

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

Węgry

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

R/1605

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

30.06.1981

21.05.1999

24.08.2004

06.06.2005

05.04.2007

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

2009 -07- 0 1

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

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**GLUCOSUM TEVA**, 200 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

**GLUCOSUM TEVA**, 400 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

**GLUCOSUM TEVA** 200 mg/ml roztwór do wstrzykiwań: 1 ml roztworu zawiera 200 mg glukozy.  
1 ampułka (10 ml) zawiera 2,0 g glukozy.

**GLUCOSUM TEVA** 400 mg/ml roztwór do wstrzykiwań: 1 ml roztworu zawiera 400 mg glukozy.  
1 ampułka (10 ml) zawiera 4,0 g glukozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Bezbarwny, przezroczysty roztwór.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- hipoglikemia (zbyt niskie stężenie glukozy we krwi)
- niedobór węglowodanów i niedobory energetyczne
- żywienie pozajelitowe
- odwodnienie hiperosmotyczne i izosmotyczne
- objawowe leczenie stanów chorobowych przebiegających ze zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Roztwór 20 % i 40 % glukozy stosuje się dożylnie, we wstrzyknięciach lub we wlewach kroplowych, w dawkach dobieranych indywidualnie zależnie od stanu zdrowia, wieku i masy ciała pacjenta.

Zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy i elektrolitów we krwi, zwłaszcza podczas długotrwałego żywienia pozajelitowego.

*Dorośli:*

- u pacjentów wyniszczonych i niedożywionych można podawać do 300 g glukozy w postaci powolnego wlewu. Podczas stosowania stężonych roztworów glukozy istnieje konieczność podawania insuliny w dawce 1 j.m. insuliny na około 4 g glukozy.
- w żywieniu pozajelitowym: wymagana dawka wynosi zwykle 1,5 g - 3,0 g glukozy/kg mc. na dobę, dawką zalecaną jest 3 g glukozy/kg mc. na dobę, podawane w powolnym wlewie do żyły centralnej.
- w hipoglikemii: należy podawać dożylnie 20 % lub 40 % roztwór glukozy (0,2 g/kg mc.) aż do uzyskania prawidłowego stężenia glukozy we krwi,

*Dzieci:*

- u dzieci w hipoglikemii: podaje się 0,5 g glukozy/kg mc.
- podczas zabiegów resuscytacyjnych: od 0,5 g do 1 g glukozy/kg mc., dożylnie.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

**Kiedy nie stosować leku Glucosum Teva:**

- cukrzyca;
- śpiączka hiperglikemiczna;
- bezmocz;
- krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego;
- nietolerancja glukozy i galaktozy;
- odwodnienie hipotoniczne;
- stan przewodnienia;
- *delirium tremens* u pacjentów odwodnionych;
- stany po ostrym niedokrwieniu mózgu;
- hipokaliemia;
- uczulenie na zboża lub produkty zbożowe.

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

Podczas długotrwałego stosowania wlewów glukozy należy kontrolować skład elektrolitowy krwi, stopień nawodnienia organizmu oraz okresowo - glikemię. Roztwory glukozy o stężeniach powyżej 15 % powinny być podawane do naczyń centralnych, z wyjątkiem stanów zagrożenia życia (ciężka hipoglikemia). W przypadku hipoglikemii i konieczności podania roztworu o dużym stężeniu do żyły obwodowej, zaleca się podawanie powolne. Po nagłym przerwaniu wlewu hipertonicznego roztworu glukozy może dojść do wtórnej hipoglikemii.

Ostrożność należy zachować również w trakcie wlewów stężonych roztworów glukozy pacjentom z posocznicą (sepsą), ciężkimi urazami, niedożywieniem znacznego stopnia, niedoborem witaminy B<sub>1</sub>, hypofosfatemią oraz hemodilucją (rozcieńczeniem krwi).

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

Roztworów glukozy nie należy mieszać z aminofiliną, barbituranami, erytromycyną, hydrokortyzonem, warfaryną, kanamycyną, sulfonamidami, witaminą B<sub>12</sub> oraz fenytoiną.

Należy zachować ostrożność u chorych przyjmujących preparaty naparstnicy ponieważ stężone roztwory glukozy mogą nasilać ich działanie.

Ze względu na możliwość wystąpienia pseudoaglutynacji nie należy podawać roztworu glukozy za pomocą tego samego zestawu do wlewów, przed przetaczaniem krwi, podczas i po zakończeniu przetaczania.

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

##### Ciąża

U kobiet w ciąży roztwory glukozy należy stosować ostrożnie ze względu na możliwość wystąpienia hiperglikemii, hiperinsulinemii i kwasicy metabolicznej u płodu, a hipoglikemii i żółtaczki u noworodka. Podawanie glukozy we wlewie (z oksytocyną) podczas porodu z szybkością 20 do 25 g/godzinę, nie powodowało zaburzeń metabolicznych u płodu.

Stężone roztwory glukozy powinny być podawane kobietom w ciąży tylko wtedy gdy istnieje wyraźna potrzeba.

##### Karmienie piersią

Stężone roztwory glukozy powinny być podawane w czasie karmienia piersią tylko wtedy gdy istnieje wyraźna potrzeba.

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

Roztwory glukozy nie wpływają na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane podano poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (MedDRA) według częstotliwości występowania (jeśli jest znana).

Częstotliwość występowania: Bardzo często: ( $\geq 1/10$ ), Często: ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Niezbyt często: ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), Rzadko: ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), Bardzo rzadko: ( $< 1/10\ 000$ , w tym pojedyncze przypadki).

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstotliwość nieznana: zaburzenia wodno-elektrolitowe (m.in. hipokaliemia, hipomagnezemia, hipofosfatemia, hiponatremia), zaburzenia metaboliczne (hiperglikemia, śpiączka hiperglikemiczna, hipermolarna, glukozuria i hipoglikemia - w wyniku hiperinsulinemii, w następstwie nagłego zaprzestania podawania stężonego roztworu glukozy).

##### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstotliwość nieznana: ból w miejscu podania, podrażnienie żyły

Pojedyncze przypadki: uczucie uderzenia gorąca (szczególnie przy zbyt szybkim podaniu)

##### Zaburzenia układu immunologicznego

Pojedyncze przypadki: reakcje anafilaktoidalne (u pacjentów chorych na astmę i cukrzycę)

Hipertoniczne roztwory glukozy mogą spowodować diurezę osmotyczną i odwodnienie organizmu.

Stężone roztwory glukozy (powyżej 15 %) uszkadzają śródbłonek naczyń żylnych, powodując miejscowe zmiany zakrzepowo-zapalne w żyłach obwodowych.

Aby zapobiec wystąpieniu powikłań metabolicznych należy kontrolować stężenie glukozy we krwi i w razie potrzeby podawać odpowiednie dawki egzogennej insuliny (bez dodatku insuliny organizm jest w stanie metabolizować glukozę z szybkością około 0,25 g/kg mc./godzinę).

Zbyt szybkie podawanie glukozy może spowodować niewydolność krążenia, obrzęk płuc i obrzęki obwodowe.

##### 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)

#### **4.9 Przedawkowanie**

W razie przedawkowania glukozy należy podawać insulinę, wyrównywać zaburzenia wodno-elektrolitowe (konieczna kontrola wskaźników biochemicznych) i prowadzić leczenie objawowe.

Przedawkowanie glukozy może prowadzić do powstania hiperglikemii, glukozurii (obecność glukozy w moczu), odwodnienia, co w konsekwencji może doprowadzić do śpiączki hiperosmolarnej a nawet do śmierci.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne środki odżywcze, węglowodany.  
kod ATC: V06D C01.

Glukoza jest cukrem prostym, szybko metabolizowanym w organizmie. Jest naturalnym źródłem energii dla organizmu, wykorzystywanym głównie przez komórki nerwowe, mięsień sercowy, mięśnie poprzecznie prążkowane i wątrobę. Większość węglowodanów pochodzących z pokarmów dociera do narządów obwodowych w postaci glukozy. Jest ona głównym substratem metabolicznym dla mięśnia sercowego noworodka.

Podawana dożylnie w postaci wlewów kroplowych w małych stężeniach (5%), krótkotrwale zwiększa objętość krwi krążącej.

Roztwory od 10 do 40% są płynami hipertonicznymi w stosunku do krwi. 1 gram glukozy dostarcza 4 kcal energii.

100 ml roztworu 20% glukozy dostarcza 80 kcal a jego osmolarność wynosi 1114 mOsm/l.

100 ml roztworu 40% glukozy dostarcza 160 kcal a jego osmolarność wynosi 2228 mOsm/l.

Roztwory 40% poprzez swoje działanie osmotyczne powodują zmniejszenie ciśnienia śródczaszkowego. Wykazują również działanie alkalizujące i diuretyczne.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Glukoza jest szybko metabolizowana do kwasu pirogronowego lub mlekowego, a następnie do dwutlenku węgla i wody, z uwolnieniem energii. Okres półtrwania glukozy wynosi około 41 godzin. Nadmiar glukozy jest magazynowany w wątrobie, w postaci glikogenu lub tłuszczu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Roztwory glukozy można podawać tylko z lekami nie wykazującymi z preparatem niezgodności fizycznych ani chemicznych.

Niezgodności z roztworami glukozy wykazują: aminofilina, barbiturany w postaci rozpuszczalnych soli, erytromycyna, hydrokortyzon, warfaryna, kanamycyna, rozpuszczalne sulfonamidy, witamina B<sub>12</sub> oraz fenytoina.

Nie należy podawać w jednym wlewie glukozy i preparatów krwi.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować po upływie terminu ważności podanego na opakowaniu.

Opakowania raz otwartego nie należy przechowywać i stosować powtórnie.



## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułki ze szkła bezbarwnego o pojemności 10 ml. 10 lub 50 ampulek w tekturowym pudełku lub opakowanie zbiorcze 50 ampulek (5 opakowań po 10 ampulek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53; 00-113 Warszawa

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

GLUCOSUM TEVA 200 mg/ml roztwór do wstrzykiwań - Pozwolenie nr R/2979

GLUCOSUM TEVA 400 mg/ml roztwór do wstrzykiwań - Pozwolenie nr R/2494

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.01.1970 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.12.2013 r.

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

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydrochlorothiazide Aurovitas, 12,5 mg, tabletki

Hydrochlorothiazide Aurovitas, 25 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Hydrochlorothiazide Aurovitas, 12,5 mg, tabletki:

Każda tabletka zawiera 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 27,125 mg laktozy jednowodnej.

Hydrochlorothiazide Aurovitas, 25 mg, tabletki:

Każda tabletka zawiera 25 mg hydrochlorotiazydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 54,250 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Hydrochlorothiazide Aurovitas, tabletki, 12,5 mg:

Białe lub prawie białe, okrągłe (5 mm), płaskie, niepowlekane tabletki ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym oznakowaniem „HC 12,5” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Hydrochlorothiazide Aurovitas, tabletki, 25 mg:

Białe lub prawie białe, okrągłe, okrągłe (6,4 mm), płaskie, niepowlekane tabletki ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym oznakowaniem „HC 25” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Hydrochlorothiazide Aurovitas jest wskazany u dorosłych w leczeniu:

- obrzęków pochodzenia sercowego lub nerkowego;
- obrzęków pochodzenia wątrobowego, zwykle w połączeniu z lekiem moczopędnym oszczędzającym potas;
- nadciśnienia tętniczego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Podanie doustne

Tak jak w przypadku wszystkich innych leków moczopędnych, leczenie należy rozpocząć od najniższej możliwej dawki. Dawkę należy dostosować w zależności od odpowiedzi każdego pacjenta,

aby osiągnąć maksymalne korzyści terapeutyczne przy jednoczesnym zminimalizowaniu działań niepożądanych. Dzienna dawka produktu leczniczego Hydrochlorothiazide Aurovitas może być podana jako pojedyncza dawka lub podzielona na dwie dawki, z posiłkiem lub bez.

#### Obrzęki

Dawka początkowa wynosi 50 do 100 mg/dobę, możliwe jest 200 mg/dobę. Najniższą skuteczną dawkę należy określić poprzez dostosowanie dawki i podawać ją tylko przez ograniczony czas.

Dawka podtrzymująca wynosi 25 mg do 50 mg/dobę lub co drugi dzień.

#### Nadciśnienie tętnicze

Obecnie zalecane dawki w nadciśnieniu tętniczym wynoszą 12,5 lub 25 mg/dobę.

Dla danej dawki maksymalny efekt osiąga się w ciągu 3 do 4 tygodni. Jeśli ciśnienie krwi nie jest wystarczająco obniżone dawką 25 mg/dobę, zaleca się leczenie skojarzone z innym lekiem przeciwnadciśnieniowym. Przed użyciem hydrochlorotiazydu w połączeniu z inhibitorem ACE, antagonistą angiotensyny II lub bezpośrednim inhibitorem reniny należy skorygować niedobór sodu i (lub) płynów. W przeciwnym razie leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarza.

#### Specjalne populacje

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy Hydrochlorothiazide Aurovitas jest przeciwwskazany u pacjentów z bezmoczem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy Hydrochlorothiazide Aurovitas należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

##### *Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

W leczeniu pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić uwagę na możliwe ograniczenia czynności nerek.

##### *Ciężka dekompensacja serca*

U pacjentów z ciężką dekompensacją czynności serca wchłanianie hydrochlorotiazydu może być wyraźnie ograniczone.

##### *Populacja pediatryczna*

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci i młodzieży. Dlatego hydrochlorotiazydu nie należy podawać dzieciom i młodzieży.

#### **Sposób podawania**

Tabletki należy przyjmować z wystarczającą ilością płynu.

##### *Czas trwania leczenia*

Czas trwania leczenia jest nieograniczony i zależy od rodzaju i ciężkości choroby. Po długotrwałym leczeniu, terapię hydrochlorotiazydem należy odstawiać stopniowo.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

- Bezmocz
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min)

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

##### *Nieczerniakowy rak skóry*

Na podstawie duńskiego Krajowego Rejestru Nowotworów, w dwóch badaniach epidemiologicznych zaobserwowano zwiększone ryzyko nieczerniakowego raka skóry (ang. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [raka podstawnomórkowego (ang. *basal cell carcinoma*, BCC) i raka płaskonabłonkowego (ang. *squamous cell carcinoma*, SCC)] wraz ze wzrostem łącznej dawki hydrochlorotiazydu (ang. *hydrochlorothiazide*, HCTZ). Fotouczulające działania HCTZ może stanowić potencjalny mechanizm rozwoju NMSC.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku wystąpienia NMSC i zalecić regularnie sprawdzanie skóry w celu wykrycia nowych zmian i niezwłoczne zgłaszanie wszelkich podejrzanych zmian skórnych. W celu zminimalizowania ryzyka raka skóry należy zalecić pacjentom możliwe sposoby zapobiegania, takie jak ograniczanie ekspozycji na światło słoneczne i promienie UV a w przypadku ekspozycji odpowiednią ochronę. Podejrzane zmiany skórne należy niezwłocznie zbadać, w tym możliwie stosując badania histologiczne biopsji. Może być również konieczne ponowne rozważenie zastosowania HCTZ u pacjentów, którzy wcześniej doświadczyli NMSC (patrz także punkt 4.8).

##### *Ostra toksyczność na układ oddechowy*

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. *acute respiratory distress syndrome*). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Hydrochlorothiazide Aurovitas i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

##### **Specjalne ostrzeżenia**

Hydrochlorotiazyd na ogół nie jest zalecany u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub z jedną czynną nerką albo z hipokaliemią.

Przewlekłe nadużywanie leków moczopędnych może spowodować wystąpienie zespołu pseudo-Barttera z powstaniem obrzęku. Obrzęk jest efektem wzrostu poziomu reniny jako konsekwencji wtórnego hiperaldosteronizmu.

Hydrochlorotiazyd jest sulfonamidem. Możliwość reaktywności krzyżowej, szczególnie z innymi środkami przeciwbakteryjnymi, w tym sulfonamidami, jest teoretyczna i nie została potwierdzona klinicznie.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Tiazydy, podobnie jak inne leki moczopędne, mogą powodować zaburzenia równowagi elektrolitowej, encefalopatię wątrobową lub zespół wątrobowo-nerkowy, gdy są stosowane w leczeniu wodobrzusza w przebiegu marskości wątroby. Hydrochlorotiazyd należy stosować ostrożnie, szczególnie u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby.

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych zgłaszano reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8).

Jeśli wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, należy przerwać leczenie. Jeśli konieczne jest ponowne podanie leczenia, należy chronić okolice ekspozowane na słońce lub sztuczne promieniowanie UVA.

## Środki ostrożności dotyczące stosowania

### Brak równowagi elektrolitowej

#### *Sód w surowicy*

Stężenie sodu w surowicy należy monitorować przed leczeniem, a następnie w regularnych odstępach czasu.

Tiazydowe leki moczopędne mogą prowadzić do hiponatremii lub zaostrzenia wcześniejszej hiponatremii. U pacjentów ze znacznym zmniejszeniem stężenia sodu w surowicy i (lub) znacznym zmniejszeniem objętości obserwowanym u pacjentów otrzymujących duże dawki leków moczopędnych, po rozpoczęciu leczenia hydrochlorotiazydem może w rzadkich przypadkach wystąpić objawowe niedociśnienie.

Zmniejszenie stężenia sodu w osoczu może początkowo przebiegać bezobjawowo; niezbędne jest regularne monitorowanie, które musi być częstsze w populacjach zagrożonych, takich jak pacjenci w podeszłym wieku a zwłaszcza niedożywieni i z marskością wątroby (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Monitorowanie jest szczególnie ważne u pacjentów z wodobrzuszem w wyniku marskości wątroby oraz u pacjentów z obrzękiem w wyniku zespołu nerczycowego.

Obserwowano pojedyncze przypadki hiponatremii, którym towarzyszyły objawy neurologiczne (nudności, narastająca dezorientacja, apatia). Tiazydy powinny być stosowane tylko po normalizacji poziomu potasu bez wszelkich występujących objawów niedoborów sodu i (lub) płynów lub ciężkiej hipoalbuminemii i (lub) istniejącej objętości krwi. W przeciwnym razie leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarza.

#### *Potas w surowicy*

Tiazydowe środki moczopędne mogą również prowadzić do hipokaliemii lub zaostrzenia wcześniej istniejącej hipokaliemii. Tiazydy należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą, która może powodować znaczną utratę potasu, taką jak choroba nerek z utratą soli lub zaburzenia czynności nerek pochodzenia przednerkowego (kardiogenne).

Ryzyku wystąpienia hipokaliemii (< 3,5 mmol/l) należy zapobiegać w niektórych populacjach zagrożonych, tj. u osób w podeszłym wieku i (lub) niedożywionych i (lub) pacjentów leczonych wieloma lekami, marskością wątroby z obrzękiem i wodobrzuszem, pacjentów z chorobą wieńcową lub niewydolnością serca. Jak się okazuje, w tych przypadkach hipokaliemia zwiększa toksyczność sercową naparstnicy i ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Zagrożeni są również pacjenci z długim odstępem QT w EKG, niezależnie od przyczyn wrodzonych, czy związanych z leczeniem. Hipokaliemia (taka jak z bradykardią) działa następnie jako czynnik wywołujący ciężkie zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza *torsades de pointes*, potencjalnie śmiertelne, szczególnie w przypadku bradykardii.

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi należy rozpocząć dopiero po skorygowaniu hipokaliemii i jednocześnie występującej hipomagnezemii.

Stężenie potasu w surowicy należy oznaczyć w ciągu tygodnia po rozpoczęciu leczenia.

Następnie zaleca się regularne monitorowanie stężenia potasu w surowicy. U wszystkich pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne należy monitorować równowagę elektrolitową, zwłaszcza potasu.

W przypadku długotrwałego leczenia stężenie potasu w surowicy należy oznaczyć na początku leczenia. W zależności od czynników ryzyka można rozważyć kontrolę po 3-4 tygodniach. Następnie zaleca się regularne kontrole, szczególnie u pacjentów z grup ryzyka.

### *Kwas moczowy*

Podobnie jak w przypadku innych leków moczopędnych, hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy, ze względu na zmniejszenie jego wydalania z moczem, a w konsekwencji sprzyjać hiperurykემii lub nasileniu istniejącej hiperurykემii. Może to wywoływać ataki dny u podatnych pacjentów. Dawkę należy dostosować do stężenia kwasu moczowego w surowicy.

### Efekty metaboliczne

#### *Wapń w surowicy*

Tiazydowe leki moczopędne zmniejszają wydalanie wapnia z moczem i mogą powodować niewielki, przemijający wzrost stężenia wapnia w surowicy przy braku znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Hydrochlorotiazyd należy stosować ostrożnie u pacjentów z hiperkalcemią i należy go podawać wyłącznie po skorygowaniu wcześniejszej hiperkalcemii. Podawanie hydrochlorotiazydu należy przerwać, jeśli podczas leczenia wystąpi hiperkalcemia. Podczas leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi należy regularnie kontrolować stężenie wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przeprowadzeniem testów czynności przytarczyc należy przerwać podawanie tiazydów.

W trakcie leczenia hydrochlorotiazydem pacjenci powinni zadbać o odpowiednią podaż płynów oraz ze względu na zwiększoną utratę potasu spożywać pokarmy bogate w potas (np. banany, warzywa, orzechy).

#### *Stężenia glukozy i lipidów w surowicy*

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać tolerancję glukozy i zwiększać stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących.

#### *Czynność nerek i leki moczopędne*

Tiazydowe leki moczopędne są w pełni skuteczne tylko wtedy, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub nieznacznie zaburzona (oceniane, na przykład poprzez obliczenie klirensu kreatyniny z kreatyniny w surowicy). U osób w podeszłym wieku wartość klirensu kreatyniny należy skorygować odpowiednio do wieku pacjenta, masy ciała i płci, na przykład zgodnie z wzorem Cockrofta:

$$CrCl = (140 - \text{wiek}) \times \text{masa} / 0,814 \times \text{kreatynina w surowicy}$$

gdzie:

- wiek podaje się w latach,
- masę ciała w kg,
- kreatyninę w mikromolach/l.

Ten wzór dotyczy mężczyzn w podeszłym wieku i powinien być skorygowany dla kobiet przez pomnożenie wyniku przez 0,85.

Hipowolemia, wtórna do utraty wody i sodu indukowanej przez lek moczopędny na początku leczenia, prowadzi do zmniejszenia filtracji kłębuszkowej. Może to spowodować wzrost stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. To przemijające zaburzenie czynności nerek może pogorszyć istniejące wcześniej zaburzenia czynności nerek.

#### *Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta*

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe pojawienie się zmniejszonej ostrości wzroku lub bólu oka i zwykle występują w ciągu kilku godzin do tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawowym leczeniem jest jak najszybsze zaprzestanie przyjmowania leku. Konieczne może być rozważenie szybkiego leczenia medycznego lub chirurgicznego, jeśli ciśnienia

wewnątrzgałkowego nie będzie można kontrolować. Czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem mogą obejmować historię alergii na sulfonamid lub penicylinę.

#### Inne

##### *Łączenie leków przeciwnadciśnieniowych*

Zaleca się zmniejszenie dawki podczas stosowania łącznie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, przynajmniej na początku. Przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II lub inhibitorów reniny jest nasilane przez leczenie zwiększające aktywność reninową osocza (leki moczopędne).

Zaleca się ostrożność, gdy jednocześnie z hydrochlorotiazydem podaje się inhibitor ACE, antagonistę angiotensyny II lub bezpośredni inhibitor reniny, szczególnie u pacjentów z ciężkim niedoborem sodu i (lub) płynów.

##### *Badanie antydopingowe*

Hydrochlorotiazyd może dawać dodatni wynik analityczny w badaniu antydopingowym.

#### *Inne*

Toczeń rumieniowaty: zgłaszano zaostrzenie lub aktywację toczenia rumieniowatego układu podczas stosowania diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd są bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergiami i astmą.

Ten lek zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

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

Poniższe leki mogą powodować interakcje z hydrochlorotiazydem przy jednoczesnym podawaniu:

##### *Leki wpływające na stężenie potasu w surowicy*

Hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym do zaburzeń rytmu serca (w szczególności *torsade de pointes*) oraz do zwiększania toksyczności niektórych leków, takich jak digoksyna. Dlatego leki, które mogą powodować hipokaliemię, biorą udział w wielu interakcjach. Są to leki moczopędne obniżające stężenie potasu, same lub w połączeniu, drażniące środki przeczyszczające, glukokortykoidy, tetrakozaktyd i amfoterycyna B (droga IV).

##### *Leki wpływające na stężenie sodu w surowicy*

Niektóre leki są często powiązane z wywoływaniem hiponatremii. Są to leki moczopędne, desmopresyna, leki przeciwdepresyjne hamujące wychwyt zwrotny serotoniny, karbamazepina i okskarbazepina. Połączenie tych leków zwiększa ryzyko hiponatremii.

##### *Jednoczesne stosowanie niezalecane:*

###### *Lit*

Zwiększone stężenie litu w surowicy z objawami przedawkowania litu, jak w diecie bez soli (zmniejszone wydalanie litu z moczem).

Jeśli takie połączenie okaże się niezbędne, należy ściśle monitorować stężenie litu w surowicy i dostosować dawkę litu.

##### *Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności:*

*Kwas acetylosalicylowy*

W przypadku przeciwwzapalnych dawek kwasu acetylosalicylowego ( $\geq 1$  g na dawkę i (lub)  $\geq 3$  g dziennie) albo dawek przeciwbólowych lub przeciwgorączkowych ( $\geq 500$  mg na dawkę i / lub  $<3$  g na dobę):

ostra niewydolność nerek u odwodnionych pacjentów ze zmniejszoną filtracją kłębuszkową wtórną do zmniejszonej syntezy prostaglandyn w nerkach. Ponadto zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego. Należy nawadniać pacjenta i monitorować czynność nerek na początku leczenia.

#### *Niesteroidowe leki przeciwzapalne*

Ostra niewydolność nerek u pacjentów z grupy ryzyka [w podeszłym wieku i (lub) odwodnionych] z powodu zmniejszonej filtracji kłębuszkowej (hamowanie prostaglandyn rozszerzających naczynia krwionośne przez niesteroidowe leki przeciwzapalne). Ponadto zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego.

Należy nawadniać pacjenta i monitorować czynność nerek na początku leczenia.

#### *Karbamazepina*

Ryzyko objawowej hiponatremii. Monitorowanie kliniczne i biologiczne. Jeśli to możliwe, należy zastosować lek moczopędny z innej grupy.

#### *Żywice chelatujące*

Żywice chelatujące mogą zmniejszać wchłanianie jelitowe i skuteczność innych leków przyjmowanych jednocześnie. Ogólnie, żywicę należy podawać w odstępie czasu od innych leków, w miarę możliwości dłuższym niż 2 godziny.

#### *Naparstnica*

Hipokaliemia zwiększa toksyczne działanie naparstnicy.

Należy wcześniej skorygować hipokaliemię i prowadzić monitorowanie kliniczne, elektrolitowe i elektrokardiograficzne.

#### *Leki moczopędne oszczędzające potas (same lub w skojarzeniu)*

To rozsądne połączenie, przydatne dla niektórych pacjentów, nie wyklucza wystąpienia hipokaliemii lub hiperkaliemii, szczególnie w niewydolności nerek i cukrzycy.

Należy monitorować stężenie potasu w surowicy, w miarę możliwości EKG i, jeśli to konieczne, powtórnie rozważyć leczenie.

#### *Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści angiotensyny II*

Ryzyko nagłego niedociśnienia i (lub) ostrej niewydolności nerek podczas rozpoczynania lub zwiększania dawki inhibitora ACE lub antagonisty angiotensyny II w przypadku wcześniejszego niedoboru sodu.

W nadciśnieniu tętniczym, gdy wcześniejsze leczenie moczopędne prowadzi do zmniejszenia soli, należy:

- albo przerwać stosowanie leku moczopędnego przed rozpoczęciem leczenia antagonistą angiotensyny II lub inhibitorem ACE, a następnie, jeśli to konieczne, ponownie wprowadzić leki moczopędne obniżające stężenie potasu;
- lub podać niższe dawki początkowe antagonisty angiotensyny II lub inhibitora ACE i stopniowo zwiększać dawkę.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca otrzymujących leki moczopędne należy rozpocząć od bardzo małej dawki inhibitora ACE lub antagonisty angiotensyny II, możliwie po zmniejszeniu dawki jednocześnie stosowanego leku moczopędnego obniżającego stężenie potasu.



We wszystkich przypadkach należy monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy) w pierwszych tygodniach leczenia inhibitorami ACE lub antagonistami angiotensyny II.

*Leki, które mogą powodować torsade de pointes* (amiodaron, amisulpryd, arsen, artenimol, chlorochina, chloropromazyna, cytalopram, cyjamemazyna, difenil, dizopiramid, dofetylid, dolasetron, domperidon, dronedaron, droperydol, erytromycyna, escitalopram, flupentiksol, flufenazyna, halofantryna, haloperydol, hydrochinidyna, hydroksyzyna, ibutylid, lewofloksacyna, lewomepromazyna, lumefantryna, mekwitazyna, metadon, mizolastyna, moksyflokscyna, pentamidyna, pimozyd, pipamperon, piperachina, pipotiazyna, prukalopryd, chinidyna, sotalol, spiramycyna, sulpiryd, sultopryd, tiapryd, toremifen, wandetanib, winkamina, zuklopentiksol)

Zwiększone ryzyko arytmii komorowych, zwłaszcza *torsade de pointes*.

Przed podaniem leku należy skorygować hipokaliemię i prowadzić monitorowanie kliniczne, elektrolitowe i elektrokardiograficzne.

*Inne leki obniżające stężenie potasu*

Zwiększone ryzyko hipokaliemii. Monitorowanie stężenia potasu w surowicy z korektą w razie potrzeby.

*Jodowe środki kontrastujące*

W przypadku odwodnienia spowodowanego przez leki moczopędne istnieje większe ryzyko ostrego upośledzenia czynności nerek, szczególnie w przypadku dużych dawek środków kontrastowych zawierających jod.

Nawodnienie przed podaniem jodowanego produktu.

Połączenia, które należy uwzględnić

*Alfa-blokery stosowane w zaburzeniach urologicznych* (alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, sylodosyna, tamsulosyna, terazosyna)

Zwiększone działanie hipotensyjne. Większe ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

*Przeciwnadciśnieniowe leki alfa-adrenolityczne*

Efekt hipotensyjny. Większe ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

*Leki powodujące niedociśnienie ortostatyczne*

Oprócz leków przeciwnadciśnieniowych wiele innych leków może powodować niedociśnienie ortostatyczne. Złuszczają azotany, inhibitory fosfodiesterazy typu 5, alfa-adrenolityki stosowane w zaburzeniach urologicznych, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i fenotiazyny, agoniści dopaminy, lewodopa, baklofen, amifostyna.

Zwiększone ryzyko niedociśnienia, zwłaszcza niedociśnienia ortostatycznego.

*Żywnice jonowymienne*

Cholestyramina i kolestypol zmniejszają wchłanianie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu. Jednak interakcję można potencjalnie zminimalizować, jeśli dawka hydrochlorotiazydu i żywnicy zostanie dostosowana tak, że hydrochlorotiazyd będzie podawany co najmniej 4 godziny przed lub 4 do 6 godzin po podaniu żywnicy.

*Wapń*

Ryzyko hiperkalcemii z powodu zmniejszonego wydalania wapnia z moczem.

*Cyklosporyna*

Ryzyko zwiększonego stężenia kreatyniny bez zmian stężenia cyklosporyny we krwi, nawet przy braku niedoboru sodu. Ryzyko hiperurykemii i powikłań typu dny.

#### *Pochodne azotanowe*

Zwiększone ryzyko niedociśnienia, zwłaszcza niedociśnienia ortostatycznego.

#### *Aminy presyjne*

Hydrochlorotiazyd może zmniejszać odpowiedź amin presyjnych, takich jak noradrenalina, jednak kliniczne znaczenie tego działania nie jest wystarczające, aby zapobiec jego stosowaniu.

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

#### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazydu, jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może zaburzać perfuzję płodu i łożyska oraz powodować żółtaczkę płodu i noworodka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyd nie wolno stosować u kobiet z obrzękiem ciążowym, nadciśnieniem tętniczym lub białkomoczem stanem przedrzucawkowym, zatruciem ciążowym, ponieważ istnieje również ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska, podczas gdy ten lek nie wpływa na postęp obrazu klinicznego.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich przypadków, w których nie można zastosować innego leczenia.

#### Karmienie piersią

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Zastosowanie tiazydów w dużych dawkach nasila diurezę i hamuje wytwarzanie mleka.

Nie zaleca się stosowania hydrochlorotiazydu podczas karmienia piersią. Jeśli wskazany jest hydrochlorotiazyd, dawki powinny być możliwie jak najniższe.

#### Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu hydrochlorotiazydu na płodność u ludzi.

W badaniach na zwierzętach hydrochlorotiazyd nie miał wpływu na płodność i poczęcie (patrz punkt 5.3).

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

Produkt leczniczy Hydrochlorothiazide Aurovitas ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy to wziąć pod uwagę zwłaszcza na początku terapii lub w przypadku zwiększenia dawki, zmiany leku lub przyjmowania w połączeniu z alkoholem.

### **4.8 Działania niepożądane**

Częstości występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej zostały określone 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 ( $< 1/10\ 000$ ); nieznanie: częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych.

<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>
---

Nieznana	Nieczerniakowy rak skóry (rak podstawnocomórkowy i rak płaskonabłonkowy)
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Rzadko	małopłytkowość (niekiedy z płamicą)
Bardzo rzadko	depresja szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, agranulocytoza
Nieznana	niedokrwistość aplastyczna
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Bardzo rzadko	reakcja nadwrażliwości
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	hipokaliemia, podwyższone stężenie lipidów we krwi
Często	hiperurykemia, hipomagnezemia, hiponatremia
Rzadko	hiperkalcemia, hiperglikemia i glikozuria, zaostrzenie cukrzycy metabolicznej
Bardzo rzadko	alkaloza hipochloremiczna
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Rzadko	zaburzenia snu, depresja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Rzadko	ból głowy, zawroty głowy, parestezje
<b>Zaburzenia oka</b>	
Rzadko	zaburzenia widzenia
Nieznana	ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamknięciem kąta, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką (wysięk do naczyniówki)
<b>Zaburzenia serca</b>	
Rzadko	arytmie
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	niedociśnienie ortostatyczne
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo rzadko	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	
Często	biegunka, utrata apetytu, nudności i wymioty
Rzadko	dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia
Bardzo rzadko	zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Rzadko	cholestaza wewnątrzwątrobowa, żółtaczką
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	pokrzywka i inne reakcje skórne
Rzadko	reakcja nadwrażliwości na światło
Bardzo rzadko	toczeń rumieniowaty, reaktywacja tocznia rumieniowatego, martwicze zapalenie naczyń, toksyczna martwica naskórka
Nieznana	rumień wielopostaciowy
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Nieznana	skurcze mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Niezbyt często	ostre zaburzenie czynności nerek
Nieznana	zaburzenia czynności nerek
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Często	impotencja
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	

Niecznana	astenia, gorączka
-----------	-------------------

### Opis wybranych działań niepożądanych

Nieczerniakowy rak skóry: Na podstawie dostępnych danych z badań epidemiologicznych zaobserwowano skumulowany zależny od dawki związek między HCTZ i NMSC (patrz także punkty 4.4 i 5.1).

### 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, fax: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

Objawy ostrego i przewlekłego przedawkowania zależą od stopnia utraty płynów i elektrolitów.

W oczywistych przypadkach przedawkowania utraty płynów i elektrolitów może dojść do wzmożonego pragnienia, osłabienia, zawrotów głowy, wymiotów, bólu mięśni i skurczów mięśni (np. skurczów łydek), bólu głowy, tachykardii, niedociśnienia i niedociśnienia ortostatycznego. Odwodnienie i hipowolemia mogą prowadzić do zagęszczenia krwi, drgawek, letargu, splątania, zapaści i ostrej niewydolności nerek. Mogą wystąpić zaburzenia elektrolitowe z zaburzeniami rytmu serca.

Hipokaliemia może powodować zmęczenie, osłabienie mięśni, parestezje, niedowład, apatię, wzdęcia oraz zaparcia lub zaburzenia rytmu serca. Ciężka utrata potasu może powodować porażenną niedrożność jelit lub utratę przytomności i śpiączkę hipokaliemiczną.

### Postępowanie

Leczenie hydrochlorotiazydem należy natychmiast przerwać w przypadku wystąpienia objawów przedawkowania.

Po niedawnym przedawkowaniu można podjąć próby zmniejszenia ogólnoustrojowego wchłaniania hydrochlorotiazydu poprzez pierwotną eliminację leku (wywołane wymioty, płukanie żołądka) lub poprzez zmniejszenie wchłaniania (węgiel aktywowany).

Należy kontrolować czynności życiowe. Ponadto należy regularnie sprawdzać równowagę wodno-elektrolitową oraz metabolizm kwasowo-zasadowy i stężenie cukru we krwi. Należy przeprowadzić kliniczną analizę moczu. Odchylenia od normalnych wartości należy skorygować.

Środki terapeutyczne:

- w przypadkach hipowolemii: substytucja płynów
- w przypadkach hipokaliemii: substytucja potasu
- w przypadku zapaści: pozycja Trendelenburga, w razie potrzeby terapia szokowa.

Leczenie

- Leczenie podtrzymujące powinno być stosowane we wszystkich przypadkach przedawkowania.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: tiazydowe leki moczopędne, kod ATC: C03A A03

#### Mechanizm działania

Hydrochlorotiazyd jest lekiem moczopędnym pochodnym benzotiadiazyny.

Tiazydowe leki moczopędne wywierają swoje działanie przede wszystkim w dystalnej części kanalików nerkowych przez hamowanie wchłaniania zwrotnego NaCl (poprzez antagonizm względem transportera NaCl).

Zwiększona ilość  $\text{Na}^+$  i wody w przewodzie zbiorczym i (lub) zwiększona szybkość filtracji prowadzą do zwiększonego wydzielania i wydalania  $\text{K}^+$  oraz  $\text{H}^+$ .

Hamowanie wchłaniania zwrotnego NaCl powoduje również pośrednie pobudzenie wchłaniania zwrotnego  $\text{Ca}^{2+}$ .

Działanie moczopędne i natriuretyczne staje się zauważalne 1-2 godziny po doustnym podaniu hydrochlorotiazydu, osiągając szczyt po 4-6 godzinach i może trwać 10-12 godzin.

Diureza indukowana przez tiazyd początkowo prowadzi do zmniejszenia objętości osocza, pojemności minutowej serca i ciśnienia tętniczego. Aktywowany może zostać układ renina-angiotensyna-aldosteron. Działanie hipotensyjne utrzymuje się, gdy podawanie jest kontynuowane, prawdopodobnie w wyniku zmniejszenia oporności obwodowej, pojemność minutowa serca wraca do poziomu wyjściowego, objętość osocza pozostaje nieco niższa a aktywność reninowa w osoczu może wzrosnąć.

Hydrochlorotiazyd nie jest skuteczny u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min i (lub) kreatynina w surowicy większa niż 1,8 mg/100 ml].

#### Nadciśnienie

Przy długotrwałym stosowaniu przeciwnadciśnieniowe działanie hydrochlorotiazydu zależy od dawki, u większości pacjentów w zakresie 12,5 do 50-75 mg na dobę.

Powyżej określonej dawki działanie terapeutyczne hydrochlorotiazydu utrzymuje się na stałym poziomie, podczas gdy działania niepożądane nadal się nasilają. Jeśli leczenie jest nieskuteczne, zwiększenie dawki ponad zalecaną jest źle tolerowane i rzadko jest konieczne z terapeutycznego punktu widzenia (patrz punkt 4.2).

W nefrogennej moczówce prostej, hydrochlorotiazyd zmniejsza objętość moczu i zwiększa osmolalność moczu.

Nieczerniakowy rak skóry: Na podstawie dostępnych danych z badań epidemiologicznych zaobserwowano zależny od dawki skumulowanej związek między HCTZ i NMSC. Jedno badanie obejmowało populację złożoną z 71 533 przypadków BCC i 8629 przypadków SCC dopasowanych odpowiednio do 1430 833 i 172 462 osób z populacji kontrolnej. Zastosowanie wysokie dawek HCTZ ( $\geq 50,000$  mg łącznie) wiązało się ze skorygowanym OR wynoszącym 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) dla BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) dla SCC. Wyraźny związek odpowiedzi na skumulowaną dawkę zaobserwowano zarówno dla BCC, jak i SCC. Inne badanie wykazało możliwy związek między rakiem warg (SCC) a ekspozycją na HCTZ: 633 przypadki raka warg dopasowano do 63 067 osób z populacji kontrolnej, stosując strategię próbkowania z ustalonym ryzykiem. Wykazano zależność skumulowana dawka-odpowiedź przy skorygowanym OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) rosnącym do OR 3,9

(3,0-4,9) dla wysokiego użycia (~ 25,000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla najwyższej dawki skumulowanej (~100,000 mg) (patrz także punkt 4.4).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym hydrochlorotiazyd jest szybko wchłaniany ( $T_{max}$  około 2 godzin). Wzrost średniej wartości AUC jest liniowy i proporcjonalny do dawki w zakresie terapeutycznym.

Zmiany wchłaniania wynikające z postu lub przyjmowania pokarmu mają ograniczone znaczenie kliniczne. Po podaniu doustnym bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazydu wynosi 70%.

Wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zmniejszone u pacjentów z niewydolnością serca.

Ciągłe podawanie nie zmienia metabolizmu hydrochlorotiazydu. Po 3 miesiącach leczenia dobową dawką 50 mg hydrochlorotiazydu wchłanianie, eliminacja lub wydalanie są podobne do obserwowanych podczas krótkotrwałego leczenia.

### Dystrybucja

Hydrochlorotiazyd gromadzi się w erytrocytach i osiąga maksymalne stężenie około 4 godzin po podaniu doustnym. Po 10 godzinach stężenie w erytrocytach jest około trzykrotnie wyższe niż w osoczu. Donoszono o wiązaniu z białkami osocza w około 40-70%, a pozorną objętość dystrybucji można oszacować na 4-8 l/kg

Okres półtrwania jest bardzo zmienny w zależności od pacjenta i wynosi od 6 do 25 godzin.

### Biotransformacja i wydalanie

Hydrochlorotiazyd jest wydalany z osocza głównie w postaci niezmienionej, z okresem półtrwania wynoszącym około 6 do 15 godzin w końcowej fazie eliminacji. W ciągu 72 godzin 60 do 80% pojedynczej dawki doustnej jest wydalane z moczem, 95% w postaci niezmienionej, a 4% w postaci produktu hydrolizy: 2-amino-4-chloro-m-benzenodisulfonamidu (ABCS). Do 24% dawki doustnej wydalane jest z kałem a znikoma ilość jest wydalana z żółcią.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i niewydolnością serca szybkość wydalania z moczem jest zmniejszona a okres półtrwania w fazie eliminacji wydłuża się. To samo dotyczy osób w podeszłym wieku, z dalszym wzrostem maksymalnego stężenia w osoczu.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Chociaż w niektórych modelach eksperymentalnych znaleziono niejednoznaczne dowody genotoksyczności lub działania rakotwórczego, szerokie doświadczenie z hydrochlorotiazydem u ludzi nie wykazało związku między jego stosowaniem a wzrostem nowotworów.

Hydrochlorotiazyd nie wykazywał działania teratogenne i nie miał wpływu na płodność i zapłodnienie u myszy i szczurów.

Czas rozpoczęcia aktywności hipotensyjnej wynosi około 3-4 dni.

## 6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Skrobia żelowana, kukurydziana  
Skrobia, kukurydziana  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

### Blister:

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

### Opakowanie HDPE:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt leczniczy Hydrochlorothiazide Aurovitas jest pakowany w przezroczyste blistry PVC/Aluminium oraz białe, nieprzezroczyste okrągłe pojemniki HDPE zamknięte białą nieprzezroczystą polipropylenową zakrętką z watą i z indukcyjną wkładką uszczelniającą. Każdy pojemnik HDPE zawiera żel krzemionkowy jako środek pochłaniający wilgoć.

Wielkości opakowań:

Blister:

12,5 mg: 20, 30, 50, 60, 90 i 100 tabletek

25 mg: 20, 30, 40, 50, 60, 90 i 100 tabletek

Opakowanie HDPE dla wszystkich mocy.

Tabletki są również dostępne w pojemnikach HDPE po 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań.

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

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

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.  
ul. Sokratesa 13D lokal 27  
01-909 Warszawa

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

Pozwolenie nr: 26193

Pozwolenie nr: 26194

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2021-01-12

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

2022-03-10



## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydrochlorothiazide Aurovitas, 12,5 mg, tabletki

Hydrochlorothiazide Aurovitas, 25 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Hydrochlorothiazide Aurovitas, 12,5 mg, tabletki:

Każda tabletka zawiera 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 27,125 mg laktozy jednowodnej.

Hydrochlorothiazide Aurovitas, 25 mg, tabletki:

Każda tabletka zawiera 25 mg hydrochlorotiazydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 54,250 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Hydrochlorothiazide Aurovitas, tabletki, 12,5 mg:

Białe lub prawie białe, okrągłe (5 mm), płaskie, niepowlekane tabletki ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym oznakowaniem „HC 12,5” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Hydrochlorothiazide Aurovitas, tabletki, 25 mg:

Białe lub prawie białe, okrągłe, okrągłe (6,4 mm), płaskie, niepowlekane tabletki ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym oznakowaniem „HC 25” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Hydrochlorothiazide Aurovitas jest wskazany u dorosłych w leczeniu:

- obrzęków pochodzenia sercowego lub nerkowego;
- obrzęków pochodzenia wątrobowego, zwykle w połączeniu z lekiem moczopędnym oszczędzającym potas;
- nadciśnienia tętniczego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Podanie doustne

Tak jak w przypadku wszystkich innych leków moczopędnych, leczenie należy rozpocząć od najniższej możliwej dawki. Dawkę należy dostosować w zależności od odpowiedzi każdego pacjenta,

aby osiągnąć maksymalne korzyści terapeutyczne przy jednoczesnym zminimalizowaniu działań niepożądanych. Dzienna dawka produktu leczniczego Hydrochlorothiazide Aurovitas może być podana jako pojedyncza dawka lub podzielona na dwie dawki, z posiłkiem lub bez.

#### Obrzęki

Dawka początkowa wynosi 50 do 100 mg/dobę, możliwe jest 200 mg/dobę. Najniższą skuteczną dawkę należy określić poprzez dostosowanie dawki i podawać ją tylko przez ograniczony czas.

Dawka podtrzymująca wynosi 25 mg do 50 mg/dobę lub co drugi dzień.

#### Nadciśnienie tętnicze

Obecnie zalecane dawki w nadciśnieniu tętniczym wynoszą 12,5 lub 25 mg/dobę.

Dla danej dawki maksymalny efekt osiąga się w ciągu 3 do 4 tygodni. Jeśli ciśnienie krwi nie jest wystarczająco obniżone dawką 25 mg/dobę, zaleca się leczenie skojarzone z innym lekiem przeciwnadciśnieniowym. Przed użyciem hydrochlorotiazydu w połączeniu z inhibitorem ACE, antagonistą angiotensyny II lub bezpośrednim inhibitorem reniny należy skorygować niedobór sodu i (lub) płynów. W przeciwnym razie leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarza.

#### Specjalne populacje

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy Hydrochlorothiazide Aurovitas jest przeciwwskazany u pacjentów z bezmoczem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy Hydrochlorothiazide Aurovitas należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

##### *Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

W leczeniu pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić uwagę na możliwe ograniczenia czynności nerek.

##### *Ciężka dekompensacja serca*

U pacjentów z ciężką dekompensacją czynności serca wchłanianie hydrochlorotiazydu może być wyraźnie ograniczone.

##### *Populacja pediatryczna*

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci i młodzieży. Dlatego hydrochlorotiazydu nie należy podawać dzieciom i młodzieży.

#### **Sposób podawania**

Tabletki należy przyjmować z wystarczającą ilością płynu.

##### *Czas trwania leczenia*

Czas trwania leczenia jest nieograniczony i zależy od rodzaju i ciężkości choroby. Po długotrwałym leczeniu, terapię hydrochlorotiazydem należy odstawiać stopniowo.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

- Bezmocz
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min)

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

##### *Nieczerniakowy rak skóry*

Na podstawie duńskiego Krajowego Rejestru Nowotworów, w dwóch badaniach epidemiologicznych zaobserwowano zwiększone ryzyko nieczerniakowego raka skóry (ang. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [raka podstawnomórkowego (ang. *basal cell carcinoma*, BCC) i raka płaskonabłonkowego (ang. *squamous cell carcinoma*, SCC)] wraz ze wzrostem łącznej dawki hydrochlorotiazydu (ang. *hydrochlorothiazide*, HCTZ). Fotouczulające działania HCTZ może stanowić potencjalny mechanizm rozwoju NMSC.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku wystąpienia NMSC i zalecić regularnie sprawdzanie skóry w celu wykrycia nowych zmian i niezwłoczne zgłaszanie wszelkich podejrzanych zmian skórnych. W celu zminimalizowania ryzyka raka skóry należy zalecić pacjentom możliwe sposoby zapobiegania, takie jak ograniczanie ekspozycji na światło słoneczne i promienie UV a w przypadku ekspozycji odpowiednią ochronę. Podejrzane zmiany skórne należy niezwłocznie zbadać, w tym możliwie stosując badania histologiczne biopsji. Może być również konieczne ponowne rozważenie zastosowania HCTZ u pacjentów, którzy wcześniej doświadczyli NMSC (patrz także punkt 4.8).

##### *Ostra toksyczność na układ oddechowy*

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. *acute respiratory distress syndrome*). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Hydrochlorothiazide Aurovitas i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

##### **Specjalne ostrzeżenia**

Hydrochlorotiazyd na ogół nie jest zalecany u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub z jedną czynną nerką albo z hipokaliemią.

Przewlekłe nadużywanie leków moczopędnych może spowodować wystąpienie zespołu pseudo-Barttera z powstaniem obrzęku. Obrzęk jest efektem wzrostu poziomu reniny jako konsekwencji wtórnego hiperaldosteronizmu.

Hydrochlorotiazyd jest sulfonamidem. Możliwość reaktywności krzyżowej, szczególnie z innymi środkami przeciwbakteryjnymi, w tym sulfonamidami, jest teoretyczna i nie została potwierdzona klinicznie.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Tiazydy, podobnie jak inne leki moczopędne, mogą powodować zaburzenia równowagi elektrolitowej, encefalopatię wątrobową lub zespół wątrobowo-nerkowy, gdy są stosowane w leczeniu wodobrzusza w przebiegu marskości wątroby. Hydrochlorotiazyd należy stosować ostrożnie, szczególnie u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby.

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych zgłaszano reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8).

Jeśli wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, należy przerwać leczenie. Jeśli konieczne jest ponowne podanie leczenia, należy chronić okolice ekspozowane na słońce lub sztuczne promieniowanie UVA.

## Środki ostrożności dotyczące stosowania

### Brak równowagi elektrolitowej

#### *Sód w surowicy*

Stężenie sodu w surowicy należy monitorować przed leczeniem, a następnie w regularnych odstępach czasu.

Tiazydowe leki moczopędne mogą prowadzić do hiponatremii lub zaostrzenia wcześniejszej hiponatremii. U pacjentów ze znacznym zmniejszeniem stężenia sodu w surowicy i (lub) znacznym zmniejszeniem objętości obserwowanym u pacjentów otrzymujących duże dawki leków moczopędnych, po rozpoczęciu leczenia hydrochlorotiazydem może w rzadkich przypadkach wystąpić objawowe niedociśnienie.

Zmniejszenie stężenia sodu w osoczu może początkowo przebiegać bezobjawowo; niezbędne jest regularne monitorowanie, które musi być częstsze w populacjach zagrożonych, takich jak pacjenci w podeszłym wieku a zwłaszcza niedożywieni i z marskością wątroby (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Monitorowanie jest szczególnie ważne u pacjentów z wodobrzuszem w wyniku marskości wątroby oraz u pacjentów z obrzękiem w wyniku zespołu nerczycowego.

Obserwowano pojedyncze przypadki hiponatremii, którym towarzyszyły objawy neurologiczne (nudności, narastająca dezorientacja, apatia). Tiazydy powinny być stosowane tylko po normalizacji poziomu potasu bez wszelkich występujących objawów niedoborów sodu i (lub) płynów lub ciężkiej hipoalbuminemii i (lub) istniejącej objętości krwi. W przeciwnym razie leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarza.

#### *Potas w surowicy*

Tiazydowe środki moczopędne mogą również prowadzić do hipokaliemii lub zaostrzenia wcześniej istniejącej hipokaliemii. Tiazydy należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą, która może powodować znaczną utratę potasu, taką jak choroba nerek z utratą soli lub zaburzenia czynności nerek pochodzenia przednerkowego (kardiogenne).

Ryzyku wystąpienia hipokaliemii (< 3,5 mmol/l) należy zapobiegać w niektórych populacjach zagrożonych, tj. u osób w podeszłym wieku i (lub) niedożywionych i (lub) pacjentów leczonych wieloma lekami, marskością wątroby z obrzękiem i wodobrzuszem, pacjentów z chorobą wieńcową lub niewydolnością serca. Jak się okazuje, w tych przypadkach hipokaliemia zwiększa toksyczność sercową naparstnicy i ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Zagrożeni są również pacjenci z długim odstępem QT w EKG, niezależnie od przyczyn wrodzonych, czy związanych z leczeniem. Hipokaliemia (taka jak z bradykardią) działa następnie jako czynnik wywołujący ciężkie zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza *torsades de pointes*, potencjalnie śmiertelne, szczególnie w przypadku bradykardii.

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi należy rozpocząć dopiero po skorygowaniu hipokaliemii i jednocześnie występującej hipomagnezemii.

Stężenie potasu w surowicy należy oznaczyć w ciągu tygodnia po rozpoczęciu leczenia.

Następnie zaleca się regularne monitorowanie stężenia potasu w surowicy. U wszystkich pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne należy monitorować równowagę elektrolitową, zwłaszcza potasu.

W przypadku długotrwałego leczenia stężenie potasu w surowicy należy oznaczyć na początku leczenia. W zależności od czynników ryzyka można rozważyć kontrolę po 3-4 tygodniach. Następnie zaleca się regularne kontrole, szczególnie u pacjentów z grup ryzyka.

### *Kwas moczowy*

Podobnie jak w przypadku innych leków moczopędnych, hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy, ze względu na zmniejszenie jego wydalania z moczem, a w konsekwencji sprzyjać hiperurykემii lub nasileniu istniejącej hiperurykემii. Może to wywoływać ataki dny u podatnych pacjentów. Dawkę należy dostosować do stężenia kwasu moczowego w surowicy.

### Efekty metaboliczne

#### *Wapń w surowicy*

Tiazydowe leki moczopędne zmniejszają wydalanie wapnia z moczem i mogą powodować niewielki, przemijający wzrost stężenia wapnia w surowicy przy braku znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Hydrochlorotiazyd należy stosować ostrożnie u pacjentów z hiperkalcemią i należy go podawać wyłącznie po skorygowaniu wcześniejszej hiperkalcemii. Podawanie hydrochlorotiazydu należy przerwać, jeśli podczas leczenia wystąpi hiperkalcemia. Podczas leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi należy regularnie kontrolować stężenie wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przeprowadzeniem testów czynności przytarczyc należy przerwać podawanie tiazydów.

W trakcie leczenia hydrochlorotiazydem pacjenci powinni zadbać o odpowiednią podaż płynów oraz ze względu na zwiększoną utratę potasu spożywać pokarmy bogate w potas (np. banany, warzywa, orzechy).

#### *Stężenia glukozy i lipidów w surowicy*

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać tolerancję glukozy i zwiększać stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących.

#### *Czynność nerek i leki moczopędne*

Tiazydowe leki moczopędne są w pełni skuteczne tylko wtedy, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub nieznacznie zaburzona (oceniane, na przykład poprzez obliczenie klirensu kreatyniny z kreatyniny w surowicy). U osób w podeszłym wieku wartość klirensu kreatyniny należy skorygować odpowiednio do wieku pacjenta, masy ciała i płci, na przykład zgodnie z wzorem Cockrofta:

$$CrCl = (140 - \text{wiek}) \times \text{masa} / 0,814 \times \text{kreatynina w surowicy}$$

gdzie:

- wiek podaje się w latach,
- masę ciała w kg,
- kreatyninę w mikromolach/l.

Ten wzór dotyczy mężczyzn w podeszłym wieku i powinien być skorygowany dla kobiet przez pomnożenie wyniku przez 0,85.

Hipowolemia, wtórna do utraty wody i sodu indukowanej przez lek moczopędny na początku leczenia, prowadzi do zmniejszenia filtracji kłębuszkowej. Może to spowodować wzrost stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. To przemijające zaburzenie czynności nerek może pogorszyć istniejące wcześniej zaburzenia czynności nerek.

#### *Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta*

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe pojawienie się zmniejszonej ostrości wzroku lub bólu oka i zwykle występują w ciągu kilku godzin do tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawowym leczeniem jest jak najszybsze zaprzestanie przyjmowania leku. Konieczne może być rozważenie szybkiego leczenia medycznego lub chirurgicznego, jeśli ciśnienia

wewnątrzgałkowego nie będzie można kontrolować. Czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem mogą obejmować historię alergii na sulfonamid lub penicylinę.

#### Inne

##### *Łączenie leków przeciwnadciśnieniowych*

Zaleca się zmniejszenie dawki podczas stosowania łącznie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, przynajmniej na początku. Przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II lub inhibitorów reniny jest nasilane przez leczenie zwiększające aktywność reninową osocza (leki moczopędne).

Zaleca się ostrożność, gdy jednocześnie z hydrochlorotiazydem podaje się inhibitor ACE, antagonistę angiotensyny II lub bezpośredni inhibitor reniny, szczególnie u pacjentów z ciężkim niedoborem sodu i (lub) płynów.

##### *Badanie antydopingowe*

Hydrochlorotiazyd może dawać dodatni wynik analityczny w badaniu antydopingowym.

#### *Inne*

Toczeń rumieniowaty: zgłaszano zaostrzenie lub aktywację tocznia rumieniowatego układu podczas stosowania diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd są bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergiami i astmą.

Ten lek zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

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

Poniższe leki mogą powodować interakcje z hydrochlorotiazydem przy jednoczesnym podawaniu:

##### *Leki wpływające na stężenie potasu w surowicy*

Hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym do zaburzeń rytmu serca (w szczególności *torsade de pointes*) oraz do zwiększania toksyczności niektórych leków, takich jak digoksyna. Dlatego leki, które mogą powodować hipokaliemię, biorą udział w wielu interakcjach. Są to leki moczopędne obniżające stężenie potasu, same lub w połączeniu, drażniące środki przeczyszczające, glukokortykoidy, tetrakozaktyd i amfoterycyna B (droga IV).

##### *Leki wpływające na stężenie sodu w surowicy*

Niektóre leki są często powiązane z wywoływaniem hiponatremii. Są to leki moczopędne, desmopresyna, leki przeciwdepresyjne hamujące wychwyt zwrotny serotoniny, karbamazepina i okskarbazepina. Połączenie tych leków zwiększa ryzyko hiponatremii.

##### *Jednoczesne stosowanie niezalecane:*

###### *Lit*

Zwiększone stężenie litu w surowicy z objawami przedawkowania litu, jak w diecie bez soli (zmniejszone wydalenie litu z moczem).

Jeśli takie połączenie okaże się niezbędne, należy ściśle monitorować stężenie litu w surowicy i dostosować dawkę litu.

##### *Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności:*

*Kwas acetylosalicylowy*

W przypadku przeciwwzapalnych dawek kwasu acetylosalicylowego ( $\geq 1$  g na dawkę i (lub)  $\geq 3$  g dziennie) albo dawek przeciwbólowych lub przeciwgorączkowych ( $\geq 500$  mg na dawkę i / lub  $<3$  g na dobę):

ostra niewydolność nerek u odwodnionych pacjentów ze zmniejszoną filtracją kłębuszkową wtórną do zmniejszonej syntezy prostaglandyn w nerkach. Ponadto zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego. Należy nawadniać pacjenta i monitorować czynność nerek na początku leczenia.

#### *Niesteroidowe leki przeciwzapalne*

Ostra niewydolność nerek u pacjentów z grupy ryzyka [w podeszłym wieku i (lub) odwodnionych] z powodu zmniejszonej filtracji kłębuszkowej (hamowanie prostaglandyn rozszerzających naczynia krwionośne przez niesteroidowe leki przeciwzapalne). Ponadto zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego.

Należy nawadniać pacjenta i monitorować czynność nerek na początku leczenia.

#### *Karbamazepina*

Ryzyko objawowej hiponatremii. Monitorowanie kliniczne i biologiczne. Jeśli to możliwe, należy zastosować lek moczopędny z innej grupy.

#### *Żywice chelatujące*

Żywice chelatujące mogą zmniejszać wchłanianie jelitowe i skuteczność innych leków przyjmowanych jednocześnie. Ogólnie, żywicę należy podawać w odstępie czasu od innych leków, w miarę możliwości dłuższym niż 2 godziny.

#### *Naparstnica*

Hipokaliemia zwiększa toksyczne działanie naparstnicy.

Należy wcześniej skorygować hipokaliemię i prowadzić monitorowanie kliniczne, elektrolitowe i elektrokardiograficzne.

#### *Leki moczopędne oszczędzające potas (same lub w skojarzeniu)*

To rozsądne połączenie, przydatne dla niektórych pacjentów, nie wyklucza wystąpienia hipokaliemii lub hiperkaliemii, szczególnie w niewydolności nerek i cukrzycy.

Należy monitorować stężenie potasu w surowicy, w miarę możliwości EKG i, jeśli to konieczne, powtórnie rozważyć leczenie.

#### *Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści angiotensyny II*

Ryzyko nagłego niedociśnienia i (lub) ostrej niewydolności nerek podczas rozpoczynania lub zwiększania dawki inhibitora ACE lub antagonisty angiotensyny II w przypadku wcześniejszego niedoboru sodu.

W nadciśnieniu tętniczym, gdy wcześniejsze leczenie moczopędne prowadzi do zmniejszenia soli, należy:

- albo przerwać stosowanie leku moczopędnego przed rozpoczęciem leczenia antagonistą angiotensyny II lub inhibitorem ACE, a następnie, jeśli to konieczne, ponownie wprowadzić leki moczopędne obniżające stężenie potasu;
- lub podać niższe dawki początkowe antagonisty angiotensyny II lub inhibitora ACE i stopniowo zwiększać dawkę.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca otrzymujących leki moczopędne należy rozpocząć od bardzo małej dawki inhibitora ACE lub antagonisty angiotensyny II, możliwie po zmniejszeniu dawki jednocześnie stosowanego leku moczopędnego obniżającego stężenie potasu.

We wszystkich przypadkach należy monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy) w pierwszych tygodniach leczenia inhibitorami ACE lub antagonistami angiotensyny II.

*Leki, które mogą powodować torsade de pointes* (amiodaron, amisulpryd, arsen, artenimol, chlorochina, chloropromazyna, cytalopram, cyjamemazyna, difenil, dizopiramid, dofetylid, dolasetron, domperidon, dronedaron, droperydol, erytromycyna, escitalopram, flupentiksol, flufenazyna, halofantryna, haloperydol, hydrochinidyna, hydroksyzyna, ibutylid, lewofloksacyna, lewomepromazyna, lumefantryna, mekwitazyna, metadon, mizolastyna, moksyflokscyna, pentamidyna, pimozyd, pipamperon, piperachina, pipotiazyna, prukalopryd, chinidyna, sotalol, spiramycyna, sulpiryd, sultopryd, tiapryd, toremifen, wandetanib, winkamina, zuklopentiksol)

Zwiększone ryzyko arytmii komorowych, zwłaszcza *torsade de pointes*.

Przed podaniem leku należy skorygować hipokaliemię i prowadzić monitorowanie kliniczne, elektrolitowe i elektrokardiograficzne.

*Inne leki obniżające stężenie potasu*

Zwiększone ryzyko hipokaliemii. Monitorowanie stężenia potasu w surowicy z korektą w razie potrzeby.

*Jodowe środki kontrastujące*

W przypadku odwodnienia spowodowanego przez leki moczopędne istnieje większe ryzyko ostrego upośledzenia czynności nerek, szczególnie w przypadku dużych dawek środków kontrastowych zawierających jod.

Nawodnienie przed podaniem jodowanego produktu.

Połączenia, które należy uwzględnić

*Alfa-blokery stosowane w zaburzeniach urologicznych* (alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, sylodosyna, tamsulosyna, terazosyna)

Zwiększone działanie hipotensyjne. Większe ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

*Przeciwnadciśnieniowe leki alfa-adrenolityczne*

Efekt hipotensyjny. Większe ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

*Leki powodujące niedociśnienie ortostatyczne*

Oprócz leków przeciwnadciśnieniowych wiele innych leków może powodować niedociśnienie ortostatyczne. Złuszczają azotany, inhibitory fosfodiesterazy typu 5, alfa-adrenolityki stosowane w zaburzeniach urologicznych, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i fenotiazyny, agoniści dopaminy, lewodopa, baklofen, amifostyna.

Zwiększone ryzyko niedociśnienia, zwłaszcza niedociśnienia ortostatycznego.

*Żywnice jonowymienne*

Cholestyramina i kolestypol zmniejszają wchłanianie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu. Jednak interakcję można potencjalnie zminimalizować, jeśli dawka hydrochlorotiazydu i żywnicy zostanie dostosowana tak, że hydrochlorotiazyd będzie podawany co najmniej 4 godziny przed lub 4 do 6 godzin po podaniu żywnicy.

*Wapń*

Ryzyko hiperkalcemii z powodu zmniejszonego wydalania wapnia z moczem.

*Cyklosporyna*

Ryzyko zwiększonego stężenia kreatyniny bez zmian stężenia cyklosporyny we krwi, nawet przy braku niedoboru sodu. Ryzyko hiperurykemii i powikłań typu dny.



#### *Pochodne azotanowe*

Zwiększone ryzyko niedociśnienia, zwłaszcza niedociśnienia ortostatycznego.

#### *Aminy presyjne*

Hydrochlorotiazyd może zmniejszać odpowiedź amin presyjnych, takich jak noradrenalina, jednak kliniczne znaczenie tego działania nie jest wystarczające, aby zapobiec jego stosowaniu.

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

#### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazydu, jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może zaburzać perfuzję płodu i łożyska oraz powodować żółtaczkę płodu i noworodka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyd nie wolno stosować u kobiet z obrzękiem ciążowym, nadciśnieniem tętniczym lub białkomoczem stanem przedrzucawkowym, zatruciem ciążowym, ponieważ istnieje również ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska, podczas gdy ten lek nie wpływa na postęp obrazu klinicznego.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich przypadków, w których nie można zastosować innego leczenia.

#### Karmienie piersią

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Zastosowanie tiazydów w dużych dawkach nasila diurezę i hamuje wytwarzanie mleka.

Nie zaleca się stosowania hydrochlorotiazydu podczas karmienia piersią. Jeśli wskazany jest hydrochlorotiazyd, dawki powinny być możliwie jak najniższe.

#### Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu hydrochlorotiazydu na płodność u ludzi.

W badaniach na zwierzętach hydrochlorotiazyd nie miał wpływu na płodność i poczęcie (patrz punkt 5.3).

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

Produkt leczniczy Hydrochlorothiazide Aurovitas ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy to wziąć pod uwagę zwłaszcza na początku terapii lub w przypadku zwiększenia dawki, zmiany leku lub przyjmowania w połączeniu z alkoholem.

### **4.8 Działania niepożądane**

Częstości występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej zostały określone 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 ( $< 1/10\,000$ ); nieznanie: częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych.

<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>
---

Nieznana	Nieczerniakowy rak skóry (rak podstawnocomórkowy i rak płaskonabłonkowy)
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Rzadko	małopłytkowość (niekiedy z płamicą)
Bardzo rzadko	depresja szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, agranulocytoza
Nieznana	niedokrwistość aplastyczna
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Bardzo rzadko	reakcja nadwrażliwości
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	hipokaliemia, podwyższone stężenie lipidów we krwi
Często	hiperurykemia, hipomagnezemia, hiponatremia
Rzadko	hiperkalcemia, hiperglikemia i glikozuria, zaostrzenie cukrzycy metabolicznej
Bardzo rzadko	alkaloza hipochloremiczna
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Rzadko	zaburzenia snu, depresja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Rzadko	ból głowy, zawroty głowy, parestezje
<b>Zaburzenia oka</b>	
Rzadko	zaburzenia widzenia
Nieznana	ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamknięciem kąta, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką (wysięk do naczyniówki)
<b>Zaburzenia serca</b>	
Rzadko	arytmie
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	niedociśnienie ortostatyczne
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo rzadko	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	
Często	biegunka, utrata apetytu, nudności i wymioty
Rzadko	dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia
Bardzo rzadko	zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Rzadko	cholestaza wewnątrzwątrobowa, żółtaczką
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	pokrzywka i inne reakcje skórne
Rzadko	reakcja nadwrażliwości na światło
Bardzo rzadko	toczeń rumieniowaty, reaktywacja tocznia rumieniowatego, martwicze zapalenie naczyń, toksyczna martwica naskórka
Nieznana	rumień wielopostaciowy
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Nieznana	skurcze mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Niezbyt często	ostre zaburzenie czynności nerek
Nieznana	zaburzenia czynności nerek
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Często	impotencja
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	

Niecznana	astenia, gorączka
-----------	-------------------

### Opis wybranych działań niepożądanych

Nieczerniakowy rak skóry: Na podstawie dostępnych danych z badań epidemiologicznych zaobserwowano skumulowany zależny od dawki związek między HCTZ i NMSC (patrz także punkty 4.4 i 5.1).

### 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, fax: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

Objawy ostrego i przewlekłego przedawkowania zależą od stopnia utraty płynów i elektrolitów.

W oczywistych przypadkach przedawkowania utraty płynów i elektrolitów może dojść do wzmożonego pragnienia, osłabienia, zawrotów głowy, wymiotów, bólu mięśni i skurczów mięśni (np. skurczów łydek), bólu głowy, tachykardii, niedociśnienia i niedociśnienia ortostatycznego. Odwodnienie i hipowolemia mogą prowadzić do zagęszczenia krwi, drgawek, letargu, splątania, zapaści i ostrej niewydolności nerek. Mogą wystąpić zaburzenia elektrolitowe z zaburzeniami rytmu serca.

Hipokaliemia może powodować zmęczenie, osłabienie mięśni, parestezje, niedowład, apatię, wzdęcia oraz zaparcia lub zaburzenia rytmu serca. Ciężka utrata potasu może powodować porażenną niedrożność jelit lub utratę przytomności i śpiączkę hipokaliemiczną.

### Postępowanie

Leczenie hydrochlorotiazydem należy natychmiast przerwać w przypadku wystąpienia objawów przedawkowania.

Po niedawnym przedawkowaniu można podjąć próby zmniejszenia ogólnoustrojowego wchłaniania hydrochlorotiazydu poprzez pierwotną eliminację leku (wywołane wymioty, płukanie żołądka) lub poprzez zmniejszenie wchłaniania (węgiel aktywowany).

Należy kontrolować czynności życiowe. Ponadto należy regularnie sprawdzać równowagę wodno-elektrolitową oraz metabolizm kwasowo-zasadowy i stężenie cukru we krwi. Należy przeprowadzić kliniczną analizę moczu. Odchylenia od normalnych wartości należy skorygować.

Środki terapeutyczne:

- w przypadkach hipowolemii: substytucja płynów
- w przypadkach hipokaliemii: substytucja potasu
- w przypadku zapaści: pozycja Trendelenburga, w razie potrzeby terapia szokowa.

Leczenie

- Leczenie podtrzymujące powinno być stosowane we wszystkich przypadkach przedawkowania.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: tiazydowe leki moczopędne, kod ATC: C03A A03

#### Mechanizm działania

Hydrochlorotiazyd jest lekiem moczopędnym pochodnym benzotiadiazyny.

Tiazydowe leki moczopędne wywierają swoje działanie przede wszystkim w dystalnej części kanalików nerkowych przez hamowanie wchłaniania zwrotnego NaCl (poprzez antagonizm względem transportera NaCl).

Zwiększona ilość  $\text{Na}^+$  i wody w przewodzie zbiorczym i (lub) zwiększona szybkość filtracji prowadzą do zwiększonego wydzielania i wydalania  $\text{K}^+$  oraz  $\text{H}^+$ .

Hamowanie wchłaniania zwrotnego NaCl powoduje również pośrednie pobudzenie wchłaniania zwrotnego  $\text{Ca}^{2+}$ .

Działanie moczopędne i natriuretyczne staje się zauważalne 1-2 godziny po doustnym podaniu hydrochlorotiazydu, osiągając szczyt po 4-6 godzinach i może trwać 10-12 godzin.

Diureza indukowana przez tiazyd początkowo prowadzi do zmniejszenia objętości osocza, pojemności minutowej serca i ciśnienia tętniczego. Aktywowany może zostać układ renina-angiotensyna-aldosteron. Działanie hipotensyjne utrzymuje się, gdy podawanie jest kontynuowane, prawdopodobnie w wyniku zmniejszenia oporności obwodowej, pojemność minutowa serca wraca do poziomu wyjściowego, objętość osocza pozostaje nieco niższa a aktywność reninowa w osoczu może wzrosnąć.

Hydrochlorotiazyd nie jest skuteczny u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny  $< 30 \text{ ml/min}$  i (lub) kreatynina w surowicy większa niż  $1,8 \text{ mg/100 ml}$ ].

#### Nadciśnienie

Przy długotrwałym stosowaniu przeciwnadciśnieniowe działanie hydrochlorotiazydu zależy od dawki, u większości pacjentów w zakresie 12,5 do 50-75 mg na dobę.

Powyżej określonej dawki działanie terapeutyczne hydrochlorotiazydu utrzymuje się na stałym poziomie, podczas gdy działania niepożądane nadal się nasilają. Jeśli leczenie jest nieskuteczne, zwiększenie dawki ponad zalecaną jest źle tolerowane i rzadko jest konieczne z terapeutycznego punktu widzenia (patrz punkt 4.2).

W nefrogennej moczówce prostej, hydrochlorotiazyd zmniejsza objętość moczu i zwiększa osmolalność moczu.

Nieczerniakowy rak skóry: Na podstawie dostępnych danych z badań epidemiologicznych zaobserwowano zależny od dawki skumulowanej związek między HCTZ i NMSC. Jedno badanie obejmowało populację złożoną z 71 533 przypadków BCC i 8629 przypadków SCC dopasowanych odpowiednio do 1430 833 i 172 462 osób z populacji kontrolnej. Zastosowanie wysokie dawek HCTZ ( $\geq 50,000 \text{ mg}$  łącznie) wiązało się ze skorygowanym OR wynoszącym 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) dla BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) dla SCC. Wyraźny związek odpowiedzi na skumulowaną dawkę zaobserwowano zarówno dla BCC, jak i SCC. Inne badanie wykazało możliwy związek między rakiem warg (SCC) a ekspozycją na HCTZ: 633 przypadki raka warg dopasowano do 63 067 osób z populacji kontrolnej, stosując strategię próbkowania z ustalonym ryzykiem. Wykazano zależność skumulowana dawka-odpowiedź przy skorygowanym OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) rosnącym do OR 3,9

(3,0-4,9) dla wysokiego użycia (~ 25,000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla najwyższej dawki skumulowanej (~100,000 mg) (patrz także punkt 4.4).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym hydrochlorotiazyd jest szybko wchłaniany ( $T_{max}$  około 2 godzin). Wzrost średniej wartości AUC jest liniowy i proporcjonalny do dawki w zakresie terapeutycznym.

Zmiany wchłaniania wynikające z postu lub przyjmowania pokarmu mają ograniczone znaczenie kliniczne. Po podaniu doustnym bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazydu wynosi 70%.

Wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zmniejszone u pacjentów z niewydolnością serca.

Ciągłe podawanie nie zmienia metabolizmu hydrochlorotiazydu. Po 3 miesiącach leczenia dobową dawką 50 mg hydrochlorotiazydu wchłanianie, eliminacja lub wydalanie są podobne do obserwowanych podczas krótkotrwałego leczenia.

### Dystrybucja

Hydrochlorotiazyd gromadzi się w erytrocytach i osiąga maksymalne stężenie około 4 godzin po podaniu doustnym. Po 10 godzinach stężenie w erytrocytach jest około trzykrotnie wyższe niż w osoczu. Donoszono o wiązaniu z białkami osocza w około 40-70%, a pozorną objętość dystrybucji można oszacować na 4-8 l/kg

Okres półtrwania jest bardzo zmienny w zależności od pacjenta i wynosi od 6 do 25 godzin.

### Biotransformacja i wydalanie

Hydrochlorotiazyd jest wydalany z osocza głównie w postaci niezmienionej, z okresem półtrwania wynoszącym około 6 do 15 godzin w końcowej fazie eliminacji. W ciągu 72 godzin 60 do 80% pojedynczej dawki doustnej jest wydalane z moczem, 95% w postaci niezmienionej, a 4% w postaci produktu hydrolizy: 2-amino-4-chloro-m-benzenodisulfonamidu (ABCS). Do 24% dawki doustnej wydalane jest z kałem a znikoma ilość jest wydalana z żółcią.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i niewydolnością serca szybkość wydalania z moczem jest zmniejszona a okres półtrwania w fazie eliminacji wydłuża się. To samo dotyczy osób w podeszłym wieku, z dalszym wzrostem maksymalnego stężenia w osoczu.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Chociaż w niektórych modelach eksperymentalnych znaleziono niejednoznaczne dowody genotoksyczności lub działania rakotwórczego, szerokie doświadczenie z hydrochlorotiazydem u ludzi nie wykazało związku między jego stosowaniem a wzrostem nowotworów.

Hydrochlorotiazyd nie wykazywał działania teratogennego i nie miał wpływu na płodność i zapłodnienie u myszy i szczurów.

Czas rozpoczęcia aktywności hipotensyjnej wynosi około 3-4 dni.

## 6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Skrobia żelowana, kukurydziana  
Skrobia, kukurydziana  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

### Blister:

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

### Opakowanie HDPE:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt leczniczy Hydrochlorothiazide Aurovitas jest pakowany w przezroczyste blistry PVC/Aluminium oraz białe, nieprzezroczyste okrągłe pojemniki HDPE zamknięte białą nieprzezroczystą polipropylenową zakrętką z watą i z indukcyjną wkładką uszczelniającą. Każdy pojemnik HDPE zawiera żel krzemionkowy jako środek pochłaniający wilgoć.

Wielkości opakowań:

Blister:

12,5 mg: 20, 30, 50, 60, 90 i 100 tabletek

25 mg: 20, 30, 40, 50, 60, 90 i 100 tabletek

Opakowanie HDPE dla wszystkich mocy.

Tabletki są również dostępne w pojemnikach HDPE po 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań.

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

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

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.  
ul. Sokratesa 13D lokal 27  
01-909 Warszawa

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

Pozwolenie nr: 26193

Pozwolenie nr: 26194

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2021-01-12

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

2022-03-10



Warszawa, dnia

2011-02-22

MINISTER ZDROWIA

Nr. *R.D.1.01561M*

**„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI  
FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.  
ul. Żmigrodzka 242 E  
51-131 Wrocław**

### DECYZJA

Na podstawie art. 7 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271 ze zm.), w związku z art. 104 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. Kodeks postępowania administracyjnego (Dz.U. z 2000 r. Nr 98, poz. 1071 ze zm.), w związku z art. 35 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271 ze zm.) wydaje się

**pozwolenie nr *17862* na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego**

Nazwa:

**Ibuprofen Hasco**

Nazwa powszechnie stosowana:

***Ibuprofenum***

Postać farmaceutyczna, moc i dawka substancji czynnej:

**kapsułki miękkie, 200 mg**

Droga podania:

**doustna**

Podmiot odpowiedzialny:

**„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI  
FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.  
ul. Żmigrodzka 242 E  
51-131 Wrocław**

Nazwa i adres wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii:

**„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI  
FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.  
ul. Żmigrodzka 242 E  
51-131 Wrocław**

Miejsce wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii:

**„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI  
FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.  
ul. Żmigrodzka 242 E  
51-131 Wrocław**

Pełny skład jakościowy:

*Substancja czynna:*

**Ibuprofen**



*Substancje pomocnicze:*

**Makrogol 400**

**Potasu wodorotlenek 50%**

*Otoczka kapsułki:*

**Żelatyna**

**Sorbitol ciekły, częściowo odwodniony\***

**Woda oczyszczona**

**Błękit patentowy (E 131)**

**Żółcień chinolinowa (E 104)**

**\*sucha pozostałość z 85% roztworu**

**Wielkość opakowania:**

**60 szt.**

**- kod:**

5	9	0	9	9	9	0	8	5	3	5	9	0
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

**Rodzaj opakowania:**

**Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.**

**Wymagania dotyczące przechowywania i transportu:**

**Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.**

**Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.**

**Okres ważności:**

**3 lata**

**Kategoria dostępności:**

**Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp.**

Zgodnie z art. 23 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271 ze zm.) wydanie pozwolenia jest równoznaczne z zatwierdzeniem opakowań produktu leczniczego, w tym jego oznakowania, wymagań jakościowych i metod badań jakościowych produktu leczniczego oraz wymogów jakościowych dotyczących opakowań.

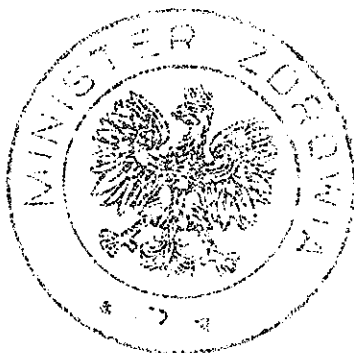
**Pozwolenie wydaje się na okres do dnia** 21.02.2016r.

**Pouczenie:**

Od niniejszej decyzji, na podstawie art. 127 § 3 i art. 129 § 2 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. Kodeks postępowania administracyjnego (Dz.U. z 2000 r. Nr 98, poz. 1071 ze zm.) stronie służy prawo do wniesienia wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy do ministra właściwego do spraw zdrowia w terminie 14 dni od dnia doręczenia niniejszej decyzji.

**MINISTER ZDROWIA**

*podpis i pieczęć*



Z up. Ministra Zdrowia  
**ZASTĘPCA DYREKTORA**  
Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji

*Wojciech Giermaziak*

**Otrzymuje:**

**1. Strona reprezentowana przez pełnomocnika:**

**Małgorzata Han-Marek**

**P.P.F. HASCO-LEK S.A. Oddział Warszawa**

**ul. Bobrowiecka 1a, 00-728 Warszawa**

**2. Urząd Rejestracji PLW MiPB**

**3. a/a**

HL

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO  
POD WZGLĘDEM  
MERYTORYCZNYM  
2010 -12- 14

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibuprofen Hasco, 200 mg, kapsułki miękkie

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka miękka zawiera 200 mg ibuprofenu (*Ibuprofenum*)

Substancje pomocnicze: sorbitol ciekły częściowo odwodniony 59,8 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Bóle różnego pochodzenia o nasileniu słabym do umiarkowanego:

- bóle głowy (w tym także migreny)
- bóle zębów
- bóle mięśniowe, stawowe i kostne
- bóle po urazach
- nerwobóle
- bóle towarzyszące przeziębieniu i grypie.

Bolesne miesiączkowanie.

Stany gorączkowe różnego pochodzenia (między innymi w przebiegu grypy, przeziębienia lub innych chorób zakaźnych).

Objawowe leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów (w tym młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Działania niepożądane można zminimalizować poprzez stosowanie najmniejszych skutecznych dawek przez możliwie krótki okres czasu potrzebny do kontroli objawów (patrz punkt 4.4).

Dawka ibuprofenu zależy od wieku pacjenta i masy ciała.

Produkt leczniczy przeznaczony dla pacjentów o masie ciała powyżej 20 kilogramów (w wieku około 6 lat).

##### **Bóle o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i gorączka**

*Dorośli i młodzież powyżej 12 lat ( $\geq 40$  kg):*

Dawka początkowa od 200 mg do 400 mg ibuprofenu (1 - 2 kapsułki). Potem w razie potrzeby 200 mg do 400 mg (1 - 2 kapsułki) co 4 (dla dawki 200 mg) do 6 godzin (dla dawki 400 mg). Maksymalna dawka dobową nie powinna przekroczyć 1200 mg.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Instytut Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Żurawska 15

Dawkowanie w bólach migrenowych powinno być następujące: 400 mg (2 kapsułki) podawane w pojedynczej dawce, jeżeli to konieczne 400 mg podawane w odstępach co 4 do 6 godzin. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekroczyć 1200 mg.

*Dzieci w wieku 6-12 lat (> 20 kg):*

Dzieci w wieku 6-9 lat (20-29 kg): dawka dobową wynosi zwykle 20 mg/kg masy ciała w dawkach podzielonych, dawka początkowa 200 mg (1 kapsułka). Potem w razie potrzeby 1 kapsułka co 8 godzin. Maksymalna dawka dobową wynosi 600 mg ibuprofenu (3 kapsułki).

Dzieci w wieku 10-12 lat (30-39 kg): dawka początkowa 200 mg (1 kapsułka). Potem w razie potrzeby 1 kapsułka co 6 godzin. Maksymalna dawka dobową wynosi 800 mg ibuprofenu (4 kapsułki).

## **Bolesne miesiączkowanie**

*Dorośli i młodzież powyżej 12 lat:*

200-400 mg ibuprofenu (1-2 kapsułki), 1-3 razy na dobę w razie potrzeby w odstępach co 4 do 6 godzin. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekroczyć 1200 mg.

## **Objawowe leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów (w tym młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów)**

*Dorośli i młodzież powyżej 12 lat:*

Zwykle stosowana dawka to 400-600 mg (2-3 kapsułki) 3 razy na dobę. Dawka podtrzymująca 600-1200 mg (3-6 kapsulek) może być skuteczna u niektórych pacjentów. W okresie zaostrzenia dawka może zostać zwiększona do maksymalnej 2400 mg w 3 lub 4 dawkach podzielonych. Po uzyskaniu poprawy klinicznej dawkę należy zmniejszyć do najmniejszej dawki skutecznej.

*Dzieci w wieku 6-12 lat w młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniu stawów:*

Zalecana dawka to 20 mg/kg masy ciała do 40 mg/kg masy ciała na dobę w 3 lub 4 dawkach podzielonych.

Po uzyskaniu poprawy dawkę należy zmniejszyć do najmniejszej dawki skutecznej.

*Osoby w podeszłym wieku:*

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należy stosować z ostrożnością zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, którzy są bardziej skłonni do występowania u nich działań niepożądanych i narażeni na ryzyko potencjalnie śmiertelnych krwawień z przewodu pokarmowego, owrzodzeń i perforacji (patrz punkt 4.4). Jeśli leczenie okaże się konieczne, należy produkt Ibuprofen Hasco stosować w najmniejszych dawkach przez jak najkrótszy okres czasu potrzebny do kontroli objawów. Leczenie należy poddać ocenie w regularnych odstępach czasu i przerwać, jeżeli nie obserwuje się już korzyści w leczeniu lub wystąpią objawy nietolerancji.

*Zaburzenia czynności nerek:*

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek, dawka powinna być jak najmniejsza i stosowana przez możliwie najkrótszy czas potrzebny do kontrolowania objawów i monitorowania czynności nerek (pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, patrz punkt 4.3).

*Zaburzenia czynności wątroby:*

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, dawka powinna być jak najmniejsza i stosowana przez możliwie najkrótszy czas potrzebny do kontrolowania objawów i monitorowania czynności wątroby (pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby, patrz punkt 4.3).

Jeśli, mimo stosowania produktu leczniczego, stan pacjenta pogarsza się, powinien on skontaktować się z lekarzem.

## **Sposób podawania**

Podanie doustne.

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

Produkt leczniczy stosuje się podczas lub po posiłkach.

Działanie produktu leczniczego może się opóźnić w przypadku przyjęcia wkrótce po posiłku. Jeśli tak się stanie, nie należy przyjmować więcej produktu leczniczego niż zalecane w punkcie 4.2 lub przed upływem właściwej przerwy pomiędzy dawkami.

#### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ibuprofen lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nie stosować u osób, u których w trakcie leczenia kwasem acetylosalicylowym lub innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) występowały w przeszłości jakiekolwiek objawy alergii w postaci zapalenia błony śluzowej nosa, pokrzywki lub astmy oskrzelowej.
- Perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie, związane z uprzednim leczeniem NLPZ.
- Czynna lub nawracająca choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, lub też krwawienie z przewodu pokarmowego (przebyte poważne krwawienia lub więcej niż jeden epizod owrzodzeń lub krwawień).
- Ciężka niewydolność wątroby lub nerek.
- Ciężka niewydolność serca lub choroba naczyń wieńcowych.
- Skaza krwotoczna.
- Nie stosować w III trymestrze ciąży (patrz punkt 4.6).
- Krwawienie mózgowo-naczyniowe lub inne czynne krwawienie.
- Dzieci w wieku poniżej 6 lat o masie ciała poniżej 20 kg.
- Znaczne odwodnienie (spowodowane wymiotami, biegunką lub niewystarczającym nawodnieniem).
- Dyshemopoeza nieznanego pochodzenia.

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

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Ibuprofen Hasco z NLPZ włączając selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2, gdyż zwiększa się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Należy podawać produkt Ibuprofen Hasco tylko po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka w następujących przypadkach:

- toczeń rumieniowaty układowy oraz mieszana choroba tkanki łącznej – może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju jałowego zapalenia opon mózgowych (patrz punkt 4.8),
- wrodzone zaburzenia metabolizmu porfiryń (np. ostra przerywana porfiria).

Szczególną ostrożność należy zachować w następujących przypadkach:

- choroby przewodu pokarmowego oraz przewlekłe zapalne choroby jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego - Crohna) – może wystąpić zaostrzenie choroby (patrz punkt 4.8),
- nadciśnienie tętnicze i (lub) łagodna do umiarkowanej zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie,
- zatrzymanie płynów i obrzęki związane z przyjmowaniem NLPZ (patrz punkt 4.3 i punkt 4.8),
- zaburzenia czynności nerek – istnieje ryzyko dalszego pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.3 i punkt 4.8),
- zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i punkt 4.8),
- zaburzona hematopoeza,
- zaburzenia krzepnięcia krwi,
- bezpośrednio po poważnym zabiegu chirurgicznym.

U pacjentów z czynną lub przebytą astmą oskrzelową, przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa, zapaleniem zatok, migdałków podniebiennych, polipami nosa oraz chorobami alergicznymi zastosowanie produktu leczniczego może wywołać skurcz oskrzeli, pokrzywkę lub obrzęk naczynioruchowy.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
01-852 Warszawa  
Strona 15

### ***Pacjenci w podeszłym wieku***

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wywołanych stosowaniem NLPZ, zwłaszcza krwawień z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.2).

Przyjmowanie leku w najmniejszej skutecznej dawce przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz poniżej wpływ na przewód pokarmowy i układ sercowo-naczyniowy).

### ***Wpływ na przewód pokarmowy***

Istnieje ryzyko wystąpienia krwotoku z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji, które mogą mieć skutek śmiertelny i które niekoniecznie muszą być poprzedzone objawami ostrzegawczymi lub mogą wystąpić u pacjentów, u których takie objawy ostrzegawcze występowały. W przypadku wystąpienia krwawienia lub owrzodzenia przewodu pokarmowego należy przerwać stosowanie ibuprofenu. Należy poinformować pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie pacjentów w podeszłym wieku, o konieczności zgłaszania lekarzowi wszelkich nietypowych objawów dotyczących przewodu pokarmowego (szczególnie krwawienia), zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Pacjenci ci powinni stosować jak najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego.

Należy zachować ostrożność stosując ibuprofen u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki, które mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit lub krwawienia, takie jak kortykosteroidy lub leki przeciwzakrzepowe (takie jak acenokumarol lub heparyna), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub inhibitory agregacji płytek krwi takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

Jeżeli wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenie u pacjentów otrzymujących produkt, leczenie należy przerwać.

### ***Wpływ na układ krążenia i naczyniowo-mózgowy***

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie lub łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, tak jak z zatrzymaniem płynów i z obrzękami należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia. Zatrzymanie płynów i obrzęki były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie ibuprofenu, szczególnie długotrwale w dużych dawkach (2400 mg na dobę) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętniczych (np. zawał serca lub udar). Badania epidemiologiczne nie wskazują, że przyjmowanie małych dawek ibuprofenu (np.  $\leq 1200$  mg na dobę) jest związane ze zwiększeniem ryzyka zawału serca.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych lub chorobą naczyń mózgu powinni być leczeni ibuprofenem bardzo rozważnie. Podobną rozważę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

### ***Wpływ na nerki***

Ibuprofen może być przyczyną zatrzymywania sodu, potasu i płynów w organizmie pacjentów, którzy wcześniej nie chorowali na choroby nerek, ponieważ jest to wynikiem perfuzji nerek. To może z kolei powodować obrzęk lub prowadzić nawet do niewydolności serca lub nadciśnienia tętniczego u pacjentów z predyspozycjami do takich zaburzeń.

Tak jak w przypadku innych leków NLPZ, długotrwale stosowanie ibuprofenu u zwierząt powodowało martwicę brodawek nerkowych i inne patologiczne zmiany w nerkach. U ludzi obserwowano ostre śródmiąższowe zapalenie nerek z hematurią, proteinurią i czasami zespołem nerczycowym. Przypadki toksycznego działania na nerki obserwowano także u pacjentów, u których prostaglandyny pełnią rolę wyrównawczą w utrzymaniu perfuzji nerek. U tych pacjentów podawanie leków NLPZ może powodować, zależne od dawki, zahamowanie tworzenia się prostaglandyn oraz zmiany w przepływie krwi przez nerki, które mogą przyspieszać jawną dekompensację nerek.

Długotrwałe przyjmowanie ibuprofenu, zwłaszcza w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbólowymi, może powodować trwałe uszkodzenie nerek i ryzyko niewydolności nerek (nefropatia wywołana przez środki przeciwbólowe). Pacjenci z największym ryzykiem wystąpienia takich reakcji to pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, przyjmujący leki moczopędne i inhibitory ACE oraz pacjenci w podeszłym wieku. Pacjenci, u których zostanie przerwane leczenie lekami z grupy NLPZ generalnie wracają do stanu z okresu przed leczeniem.

### **Reakcje skórne**

Ciężkie reakcje skórne, niektóre z nich śmiertelne, włączając złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, były bardzo rzadko raportowane w związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ. Największe ryzyko wystąpienia tych ciężkich reakcji istnieje na początku terapii, w większości przypadków w pierwszym miesiącu stosowania. Należy zaprzestać stosowania produktu po wystąpieniu pierwszych objawów wysypki skórnej, uszkodzenia błony śluzowej lub innych objawów nadwrażliwości.

Ibuprofen może maskować oznaki lub objawy zakażenia (gorączka, ból i obrzęk).

Podczas leczenia długotrwałego dużymi dawkami leków przeciwbólowych, mogą wystąpić bóle głowy, których nie należy leczyć zwiększonymi dawkami leków.

Podczas leczenia ibuprofenem, u pacjentów ze współistniejącymi chorobami autoimmunologicznymi (tj. toczeń układowy rumieniowaty, choroby tkanki łącznej), w pojedynczych przypadkach obserwowano objawy jałowego zapalenia opon mózgowych, takie jak sztywność szyi, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka lub dezorientacja.

Ibuprofen może czasowo hamować agregację płytek krwi i wydłużać czas krwawienia. Dlatego też pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub poddanych leczeniu lekami przeciwzakrzepowymi należy uważnie obserwować.

W przypadku długotrwałego leczenia ibuprofenem, konieczna jest okresowa kontrola czynności wątroby i nerek jak również liczby krwinek, zwłaszcza u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.

Należy unikać spożywania alkoholu ponieważ może to spowodować nasilenie działań niepożądanych leków NLPZ, zwłaszcza jeżeli one wpływają na przewód pokarmowy lub ośrodkowy układ nerwowy.

Ze względu na zawartość sorbitolu, nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Pacjenci przyjmujący ibuprofen powinni zgłaszać do lekarza oznaki lub objawy owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego, nieostre widzenia lub inne objawy dotyczące oczu, wysypkę skórą, zwiększenie masy ciała lub obrzęk.

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

<b>Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z:</b>	<b>Możliwe skutki:</b>
<u>Inne NLPZ, w tym salicylany:</u>	Jednoczesne stosowanie kilku NLPZ może zwiększać ryzyko owrzodzenia przewodu pokarmowego oraz krwawienia ze względu na synergistyczne działanie. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania ibuprofenu z innymi NLPZ (patrz punkt 4.4).
<u>Glikozydy nasercowe (np. digoksyna):</u>	Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z lekami zawierającymi glikozydy nasercowe np. digoksyną może zwiększać stężenie tych leków w surowicy krwi. <b>Zaleca się monitorowanie digoksyny w surowicy krwi.</b>

<u>Kortykosteroidy:</u>	Kortykosteroidy mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych, głównie w obrębie przewodu pokarmowego (owrzodzenie lub krwawienie w obrębie przewodu pokarmowego) (patrz punkt 4.3).
<u>Leki przeciwplatekcyjne:</u>	Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
<u>Kwas acetylosalicylowy (małe dawki):</u>	Z danych doświadczalnych wynika, że ibuprofen może hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi, jeśli obydwa produkty podawane są jednocześnie. Jednak dane te są ograniczone, a niejasności dotyczące ekstrapolacji danych <i>ex vivo</i> do sytuacji klinicznej sprawiają, iż nie można wyciągnąć żadnych jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu. Uważa się, że doraźne stosowanie ibuprofenu nie wywiera działania mającego znaczenie kliniczne (patrz punkt 5.1).
<u>Leki przeciwzakrzepowe:</u>	NLPZ mogą zwiększać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4).
<u>Fenytoina, lit:</u>	Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z lekami zawierającymi fenytoinę lub lekami zawierającymi lit może zwiększać stężenie tych leków w surowicy krwi. Weryfikacja stężenia fenytoiny lub litu w surowicy nie jest rutynowo wymagana w przypadku krótkotrwałego stosowania (maksymalnie przez 4 dni).
<u>Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI):</u>	Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4)
<u>Probenecyd i sulfinpyrazon:</u>	Produkty lecznicze zawierające probenecyd lub sulfinpyrazon mogą opóźniać wydalanie ibuprofenu.
<u>Leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki beta-adrenolityczne oraz antagoniści angiotensyny II:</u>	NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych oraz innych leków przeciwnadciśnieniowych. U niektórych pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (np. pacjenci odwodnieni lub osoby w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek), jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), leków beta-adrenolitycznych lub antagonistów angiotensyny II oraz preparatów hamujących cyklooksygenazę może doprowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, w tym do wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która jest jednak zwykle odwracalna. Z tego względu, jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych powinno odbywać się z zachowaniem ostrożności, w szczególności u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić, ponadto należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po włączeniu leczenia skojarzonego, a następnie okresowe jej weryfikowanie.
<u>Diuretyki oszczędzające potas:</u>	Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ibuprofen Hasco oraz diuretyków oszczędzających potas może prowadzić do wystąpienia hiperkaliemii (zaleca się sprawdzenie stężenia potasu w surowicy krwi).

<u>Metotreksat:</u>	Podanie produktu leczniczego Ibuprofen Hasco w ciągu 24 godzin przed lub po podaniu metotreksatu może prowadzić do zwiększenia stężenia metotreksatu i nasilenia jego działania toksycznego.
<u>Cyklosporyna:</u>	Ryzyko działania uszkadzającego nerki wskutek podania cyklosporyny jest zwiększone w przypadku jednoczesnego podania niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Tego działania nie można również wykluczyć w przypadku jednoczesnego stosowania cyklosporyny i ibuprofenu.
<u>Takrolimus:</u>	Ryzyko działania nefrotoksycznego ulega zwiększeniu w przypadku jednoczesnego zastosowania tych dwóch produktów leczniczych.
<u>Zydowudyna:</u>	Istnieją dane wskazujące na zwiększone ryzyko krwawienia do stawu oraz powstawania krwiaków u HIV-dodatnich hemofilików otrzymujących jednoczesne leczenie zydowudyną i ibuprofenem.
<u>Pochodne sulfonilomocznika:</u>	Badania kliniczne wykazały interakcję pomiędzy niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi a lekami przeciwcukrzycowymi (pochodnymi sulfonilomocznika). Choć dotychczas nie opisano interakcji pomiędzy ibuprofenem a pochodnymi sulfonilomocznika, zapobiegawczo zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków.
<u>Antybiotyki z grupy chinolonów:</u>	Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują, że NLPZ mogą zwiększać ryzyko drgawek związanych ze stosowaniem antybiotyków z grupy chinolonów. Pacjenci przyjmujący NLPZ i chinolony mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.

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

##### Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może wpływać niekorzystnie na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia, wystąpienia wad rozwojowych serca i przewodu pokarmowego u płodu podczas stosowania terapii inhibitorami syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Ryzyko bezwzględnego wystąpienia wad układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z mniej niż 1% do około 1,5%. Wydaje się, że ryzyko to zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia. U zwierząt, podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn powoduje utratę ciąży w trakcie fazy przedimplantacyjnej oraz poimplantacyjnej zarodka, a także śmiertelność zarodkowo-płodową. W dodatku podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy płodu wiązało się ze zwiększoną częstością występowania różnych wad rozwojowych, z wadami układu krążenia włącznie. Produkt Ibuprofen Hasco nie powinien być podawany podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli produkt Ibuprofen Hasco ma być podany kobiecie planującej ciążę lub kobiecie będącej w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży, należy zastosować najmniejszą możliwą skuteczną dawkę oraz najkrótszy możliwy okres stosowania leku.

Podczas trzeciego trymestru ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą narażać płód na wystąpienie:

- działania toksycznego na układ krążenia i płuca (wraz z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym),
- zaburzenia czynności nerek, które mogą prowadzić do niewydolności nerek i małowodzia;

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
Warszawa  
15



a matkę i płód w końcowym okresie ciąży na wystąpienie:

- wydłużonego czasu krwawienia, działania antyagregacyjnego, które może wystąpić już po zastosowaniu bardzo małych dawek,
- opóźnienia lub wydłużenia akcji porodowej spowodowane hamowaniem skurczów macicy.

W związku z tym produkt leczniczy Ibuprofen Hasco jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

#### Karmienie piersią

Ibuprofen i jego metabolity przenikają do mleka kobiet karmiących piersią w niewielkim stężeniu (0,0008% zastosowanej dawki). W przypadku krótkotrwałego przyjmowania ibuprofenu w dawkach stosowanych w leczeniu bólu i gorączki szkodliwy wpływ na niemowlęta wydaje się mało prawdopodobny. Jeśli jednak zalecane jest dłuższe przyjmowanie ibuprofenu, należy rozważyć wcześniejsze zakończenie karmienia piersią.

#### Płodność

Stosowanie ibuprofenu może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują zajście w ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania ibuprofenu.

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

Ibuprofen w zasadzie nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednakże występujące działania niepożądane, spowodowane wysokimi dawkami leku, takie jak zmęczenie, ospałość, zawroty głowy (o których donoszono często) i zaburzenia widzenia (o których donoszono niezbyt często), mogą w pojedynczych przypadkach zaburzać zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Działanie to może być nasilone w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu.

### **4.8 Działania niepożądane**

Wykaz poniższych działań niepożądanych zawiera wszystkie działania niepożądane, zaobserwowane podczas leczenia ibuprofenem, również te występujące po długotrwałej terapii dużymi dawkami, stosowanej u pacjentów z chorobą reumatyczną.

W odniesieniu do poniższych reakcji niepożądanych na produkt leczniczy, należy pamiętać, że są one w zdecydowanej większości zależne od dawki, a ich występowanie jest indywidualnie zmienne.

Najczęściej obserwowane reakcje niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego. Wystąpić mogą owrzodzenia, perforacja czy krwawienie z przewodu pokarmowego, niekiedy o skutku śmiertelnym, w szczególności u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po podaniu ibuprofenu opisywano występowanie nudności, wymiotów, biegunki, wzdęcia z oddawaniem gazów, zaparcia, niestrawności, bólu brzucha, smolistych stolców, krwawych wymiotów, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohna (patrz punkt 4.4). Mniej często obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka. Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego jest w szczególności zależne od zakresu dawek oraz od czasu stosowania ibuprofenu.

W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie ibuprofenu, szczególnie długotrwale w dużych dawkach (2400 mg na dobę) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar mózgu) (patrz punkt 4.4).

Ministerstwo Zdrowia  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-632 Warszawa  
ul. Miodowa 35

Częstości występowania działań niepożądanych w każdej grupie przedstawione są w kolejności malejącej:

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 serca

Bardzo rzadko: kołatanie serca, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego.

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: zaburzenia układu krwiotwórczego (niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, pancytopenia, agranulocytoza). Pierwszymi objawami mogą być gorączka, ból gardła, owrzodzenia jamy ustnej, dolegliwości grypopodobne, osłabienie znacznego stopnia, krwawienia z nosa oraz wylewy podskórne. Podczas długotrwałej terapii należy regularnie weryfikować wskaźniki morfologii krwi.

#### Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: ból głowy, senność, zawroty głowy, bezsenność, pobudzenie, rozdrażnienie lub zmęczenie.

#### Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenia widzenia.

#### Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: szumy uszne.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zgaga, bóle brzucha, nudności, wymioty, wzdęcia z oddawaniem gazów, biegunka, zaparcia i niewielkie krwawienia z przewodu pokarmowego, mogące prowadzić w wyjątkowych przypadkach do niedokrwistości.

Niezbyt często: owrzodzenia przewodu pokarmowego, potencjalnie z krwawieniem i perforacją. Owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroba Crohna (patrz punkt 4.4), zapalenie błony śluzowej żołądka.

Bardzo rzadko: zapalenie przełyku, zapalenie trzustki, tworzenie się przeponopodobnych zwężeń jelita. Pacjenta należy poinformować, by w przypadku wystąpienia ostrego bólu nadbrzusza, smolistych stolców lub krwawych wymiotów odstawił produkt leczniczy i natychmiast zgłosił się do lekarza.

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: uszkodzenia tkanki nerki (martwica brodawek) oraz zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi.

Bardzo rzadko: obrzęki, w szczególności z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością nerek, zespół nerczycowy, śródmiąższowe zapalenie nerek, któremu towarzyszy ostra niewydolność nerek. Z tego względu należy regularnie weryfikować czynność nerek.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwice oddzielenie się naskórka. W wyjątkowych przypadkach, podczas zakażenia wirusem ospy wietrznej, mogą wystąpić ciężkie zakażenia skóry i powikłania dotyczące tkanek miękkich (patrz również „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze”).

LEKOWA  
00 600 Warszawa  
ul. Miodowa 15

### Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: nadciśnienie tętnicze.

### Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości z wysypką skórą i świądem, jak również napady duszności (możliwe wystąpienie w połączeniu ze spadkiem ciśnienia tętniczego). Pacjenta należy poinformować by w takich przypadkach natychmiast powiadomił lekarza i nie przyjmował więcej produktu leczniczego.

Bardzo rzadko: ciężkie, uogólnione reakcje nadwrażliwości. Mogą one wystąpić jako obrzęk twarzy, obrzęk języka, obrzęk wewnętrzny krtani z upośledzeniem drożności dróg oddechowych, niewydolności oddechowej, przyspieszenia czynności serca, spadku ciśnienia krwi, do zagrażającego życiu wstrząsu włącznie. Jeśli wystąpi jeden z powyższych objawów, co może zdarzyć się już po pierwszym zastosowaniu produktu leczniczego, konieczna jest natychmiastowa pomoc lekarska.

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby, uszkodzenie wątroby, zwłaszcza przy długotrwałym stosowaniu, niewydolność wątroby, ostre zapalenie wątroby.

### Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: reakcje psychotyczne, depresja.

### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo rzadko: zakażenia związane ze stanami będącymi przyczyną stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (np. wystąpienie martwiczego zapalenia powięzi). Jeśli podczas stosowania ibuprofenu wystąpią lub nasilą się objawy zakażenia, pacjentowi należy zalecić niezwłoczne zgłoszenie się do lekarza. Należy ocenić, czy istnieją wskazania do zastosowania leczenia przeciwnieinfekcyjnego (antybiotykoterapia). Podczas stosowania ibuprofenu obserwowano objawy aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych ze sztywnością karku, bólem głowy, nudnościami, wymiotami, gorączką lub zaburzeniami świadomości.

## **4.9 Przedawkowanie**

U dzieci jednorazowe przyjęcie dawki powyżej 400 mg może wywołać objawy przedawkowania.

U dorosłych dawka mogąca wywołać takie objawy nie została dokładnie określona. Okres półtrwania podczas przedawkowania wynosi 1,5 do 3 godzin.

### Objawy

U większości pacjentów przyjmujących leki z grupy NLPZ w dawkach większych niż terapeutyczne, mogą wystąpić takie objawy, jak nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu lub rzadziej biegunka. Mogą także wystąpić szumy uszne, ból głowy oraz krwawienie z żołądka i jelit. Ciężkie zatrucie wpływa na ośrodkowy układ nerwowy i objawia się sennością, a bardzo rzadko także pobudzeniem i dezorientacją lub śpiączką. Bardzo rzadko mogą wystąpić napady drgawkowe. U dzieci mogą się również rozwinąć skurcze miokloniczne. Podczas ciężkich zatruc może wystąpić kwasica metaboliczna, a czas protrombinowy (INR) może być zwiększony. Może wystąpić ostra niewydolność nerek, uszkodzenie wątroby, niedociśnienie tętnicze, zapaść oddechowa lub sinica. U pacjentów z astmą może wystąpić zaostrzenie objawów astmy.

### Leczenie

Nie ma swoistego antidotum. Stosuje się leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy kontrolować parametry życiowe. Należy rozważyć podanie doustne węgla aktywowanego w ciągu 1 godziny od przedawkowania.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Ministerstwo Zdrowia  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-652 Warszawa  
ul. Miodowa 18

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego

Kod ATC: M01AE01

Produkt leczniczy należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych z grupy fenylopropionowych pochodnych kwasu arylokarboksylowego. Działa przeciwzapalnie, przeciwbólowo i przeciwgorączkowo. Mechanizm działania ibuprofenu, podobnie jak innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, polega na hamowaniu syntezy prostaglandyn i w mniejszym stopniu – tromboksanu i prostacyklin – poprzez hamowanie aktywności enzymu cyklooksygenazy. Ibuprofen wykazuje także zdolność odwracalnego zahamowania agregacji płytek krwi.

Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może hamować wpływ małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi, jeśli oba leki podawane są jednocześnie. W jednym badaniu, w przypadku przyjęcia pojedynczej dawki 400 mg ibuprofenu w ciągu 8 godzin przed lub w ciągu 30 minut po podaniu bezpośrednio uwalnianej dawki (81 mg), obserwowano zmniejszenie działanie ASA na tworzenie tromboksanu podczas agregacji płytek. Jednakże ograniczenia tych danych oraz niepewność odnośnie ekstrapolacji danych *ex vivo* do sytuacji klinicznej sprawiają, iż nie można wyciągnąć żadnych jednoznacznych wniosków co do regularnego stosowania ibuprofenu, ponadto uważa się, że po doraźnym stosowaniu ibuprofenu nie występuje prawdopodobieństwo interakcji o znaczeniu klinicznym.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt Ibuprofen Hasco zawiera 200 mg ibuprofenu w formie roztworu, zamkniętego w żelatynowej kapsułce. Po spożyciu, żelatynowa kapsułka ulega rozpadowi w kwaśnym środowisku soku żołądkowego i uwolniony roztwór ibuprofenu może szybko ulec wchłonięciu.

Ibuprofen jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu 1 do 2 godzin po podaniu. Ibuprofen wiąże się w około 99% z białkami osocza. Przenika do płynu maziowego. Metabolizowany jest w wątrobie do dwóch głównych nieaktywnych metabolitów, które w wolnej postaci lub jako koniugaty wydalone są przez nerki razem z ibuprofenem w postaci niezmienionej. Wydalanie przez nerki jest szybkie i całkowite. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi ok. 2 godziny.

Nie stwierdzono znamiennych różnic właściwości farmakokinetycznych wśród pacjentów w podeszłym wieku.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne bezpieczeństwo ibuprofenu, substancji dobrze poznanej i szeroko stosowanej, jest dobrze udokumentowane.

Kilkudniowe lub przewlekłe toksyczne działanie ibuprofenu u zwierząt manifestowało się w postaci nadżerek i owrzodzeń przewodu pokarmowego.

Nie zaobserwowano klinicznie znaczącego działania mutagennego *in vitro* i *in vivo*. Co więcej, nie zaobserwowano działania rakotwórczego u myszy i szczurów.

Ibuprofen hamuje owulację u królików, zaburza proces implantacji zarodka u różnych gatunków zwierząt (króliki, szczury i myszy). Badania nad toksycznym wpływem na reprodukcję przeprowadzane na szczurach i królikach wykazały, że ibuprofen przenika przez łożysko. W dawkach toksycznych dla matki powodował zwiększenie częstotliwości występowania wad rozwojowych płodu (np. wady przegrody międzykomorowej serca).

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogol 400

Potasu wodorotlenek 50%

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-552 Warszawa  
ul. Miodowa 15

Żelatyna  
Sorbitol ciekły częściowo odwodniony (sucha pozostałość z 85% roztworu)  
Woda oczyszczona  
Żółcień chinolinowa E 104  
Błękit patentowy E 131

## **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. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

4 blistry PVC/PVDC/Al zawierające po 15 kapsułek umieszczone w pudełku tekturowym.

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

Bez szczególnych wymagań.

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

„PPRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK S.A.”

51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242 E

Tel. +48 (71) 352 95 22

Faks +48 (71) 352 76 36

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

Pozwolenie nr

178621

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

22/02/2011

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

22/02/2011

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
ul. Senacka 15  
00-950 Warszawa

2011-02-22

76

**SPRAWDZONO  
POD WZGLĘDEM  
MERYTORYCZNYM**

**2010 -12- 1 4**

**ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA**

**Ibuprofen Hasco**  
200 mg kapsułki miękkie  
*Ibuprofenum*

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

**Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Ibuprofen Hasco i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ibuprofen Hasco
3. Jak stosować lek Ibuprofen Hasco
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ibuprofen Hasco
6. Inne informacje

**1. CO TO JEST LEK Ibuprofen Hasco I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

Lek Ibuprofen Hasco zawiera ibuprofen – substancję z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), mających działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne.

Wskazaniami do stosowania leku są:

- bóle różnego pochodzenia o nasileniu słabym do umiarkowanego (bóle głowy, w tym także migreny, bóle zębów, bóle mięśniowe, stawowe i kostne, bóle po urazach, nerwobóle, bóle towarzyszące przeziębieniu i grypie),
- bolesne miesiączkowanie,
- stany gorączkowe różnego pochodzenia (między innymi w przebiegu grypy, przeziębienia lub innych chorób zakaźnych),
- objawowe leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów (w tym młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów).

**2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU Ibuprofen Hasco**

**Kiedy nie stosować leku Ibuprofen Hasco**

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na ibuprofen lub którykolwiek z pozostałych składników leku,
- u pacjentów, u których w trakcie leczenia kwasem acetylosalicylowym lub innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) występowały w przeszłości jakiegokolwiek objawy alergii w postaci kataru, pokrzywki lub astmy oskrzelowej,
- u pacjentów, u których kiedykolwiek występowały perforacja (przedziurawienie) lub krwawienie z przewodu pokarmowego, związane z uprzednim leczeniem NLPZ,
- jeśli występuje czynna lub nawracająca choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, lub też krwawienia z przewodu pokarmowego (przebyte poważne krwawienia lub więcej niż jeden epizod owrzodzeń lub krwawień),
- jeśli występuje ciężka niewydolność wątroby lub nerek,
- jeśli występuje ciężka niewydolność serca lub choroba naczyń wieńcowych,
- u pacjentów ze skazą krwotoczną (skłonność do krwawień),
- w ostatnich trzech miesiącach ciąży,
- jeśli występuje krwawienie mózgowo-naczyniowe lub inne czynne krwawienie,
- u dzieci w wieku poniżej 6 lat o masie ciała poniżej 20 kg,

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
04-140 Warszawa  
ul. Białostocka 15

- jeśli pacjent jest znacznie odwodniony (z powodu wymiotów, biegunki lub niewystarczającego nawodnienia).

#### **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Ibuprofen Hasco**

- jeśli u pacjenta stwierdzono choroby autoimmunologiczne (toczeń układowy rumieniowaty, choroby tkanki łącznej), ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia objawów jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych,
- jeśli u pacjenta stwierdzono wrodzone zaburzenia metabolizmu porfiryń (np. ostra przerywana porfiria),
- jeśli u pacjenta stwierdzono choroby przewodu pokarmowego oraz przewlekłe zapalne choroby jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego - Crohn'a),
- jeśli u pacjenta stwierdzono nadciśnienie tętnicze i (lub) zaburzenia czynności serca,
- jeśli u pacjenta stwierdzono zaburzenia czynności nerek lub wątroby,
- jeśli u pacjenta stwierdzono zatrzymanie płynów i obrzęki związane z przyjmowaniem leków z grupy NLPZ,
- jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwzakrzepowe, lub jeśli u pacjenta stwierdzono zaburzenia krzepnięcia krwi (ibuprofen może czasowo hamować zlepianie się płytek krwi i wydłużać czas krwawienia),
- jeśli u pacjenta stwierdzono czynną lub przebytą astmę oskrzelową lub objawy reakcji alergicznych w przeszłości (po zastosowaniu leku może wystąpić skurcz oskrzeli),
- bezpośrednio po dużych zabiegach chirurgicznych,
- w przypadku pacjentów przyjmujących inne leki (szczególnie leki przeciwzakrzepowe, moczopędne, nasercowe lub kortykosteroidy),
- podczas stosowania leku u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 3).

Pacjenci z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie pacjenci w podeszłym wieku, powinni zgłaszać lekarzowi wszelkie nietypowe objawy dotyczące przewodu pokarmowego (szczególnie krwawienia), zwłaszcza w początkowym okresie leczenia.

Należy zachować szczególną ostrożność i skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) niewydolnością serca z zatrzymaniem płynu, nadciśnieniem i obrzękiem, które są związane ze stosowaniem NLPZ w przeszłości.

Przyjmowanie takich leków jak ibuprofen może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka ataku serca (zawał serca) lub udaru. Ryzyko to zwiększa długotrwałe przyjmowanie dużych dawek leku. Nie należy stosować większych dawek i dłuższego czasu leczenia niż zalecane.

W przypadku kłopotów z sercem, przebitego udaru, lub podejrzenia, że występuje ryzyko tych zaburzeń (zwiększone ciśnienie krwi, cukrzyca, zwiększone stężenie cholesterolu, palenie tytoniu) należy omówić sposób leczenia z lekarzem.

Ibuprofen może być przyczyną zatrzymywania sodu, potasu i płynów w organizmie pacjentów, którzy wcześniej nie chorowali na choroby nerek. To może z kolei powodować obrzęk lub prowadzić nawet do niewydolności serca lub nadciśnienia tętniczego u pacjentów z predyspozycjami do takich zaburzeń.

Długotrwałe przyjmowanie ibuprofenu, zwłaszcza w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbólowymi, może powodować trwałe uszkodzenie nerek i ryzyko niewydolności nerek.

Pacjenci z największym ryzykiem wystąpienia takich reakcji to pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, przyjmujący leki moczopędne i przeciwnadciśnieniowe (inhibitory ACE) oraz pacjenci w podeszłym wieku. Pacjenci, u których zostanie przerwane leczenie lekami z grupy NLPZ generalnie wracają do stanu z okresu przed leczeniem.

W przypadku długotrwałego leczenia ibuprofenem, konieczna jest okresowa kontrola czynności wątroby i nerek jak również liczby krwinek, zwłaszcza u pacjentów z grup wysokiego ryzyka.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
Warszawa  
Kodowa 15

Ibuprofen może maskować oznaki lub objawy zakażenia (gorączka, ból i obrzęk). Podczas leczenia długotrwałego dużymi dawkami leków przeciwbólowych, mogą wystąpić bóle głowy, których nie należy leczyć zwiększonymi dawkami leków.

Należy unikać spożywania alkoholu podczas stosowania leku, ponieważ może to spowodować nasilenie działań niepożądanych szczególnie tych związanych z przewodem pokarmowym i układem nerwowym.

### **Stosowanie innych leków**

*Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.*

Nie należy przyjmować leku Ibuprofen Hasco w przypadku stosowania innych leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (w tym inhibitorów cyklooksygenazy 2, takich jak celekoksyb lub etorykoksyb), innych leków przeciwbólowych albo kwasu acetylosalicylowego (w dawkach przeciwbólowych).

W szczególności, przed przyjęciem ibuprofenu, należy poinformować lekarza o stosowaniu któregośkolwiek z niżej wymienionych leków:

- kwas acetylosalicylowy w małej dawce (75 mg), raz na dobę,
- leki przeciwnadciśnieniowe (w tym inhibitory ACE),
- leki beta-adrenolityczne ( $\beta$ -blokery),
- leki moczopędne oraz leki oszczędzające potas,
- metotreksat (lek przeciwnowotworowy),
- leki zmniejszające krzepliwość krwi (leki przeciwzakrzepowe, np. acenokumarol lub leki przeciwpytkowe np. kłopidogrel i tyklopidyna),
- moklobemid i lit (leki przeciwdepresyjne),
- inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (leki przeciwdepresyjne),
- glikozydy nasercowe (np. digoksyna),
- fenytoina (lek przeciwпадaczkowy),
- kortykosteroidy (takie jak prednizolon lub deksametazon),
- cyklosporyna i takrolimus (leki immunosupresyjne),
- zydowudyna i rytonawir (leki przeciwwirusowe),
- antybiotyki (chinolowe lub aminoglikozydowe),
- pochodne sulfonilomocznika (leki przeciwcukrzycowe),
- probenecyd i sulfinpyrazon (leki stosowane m.in. w leczeniu dny).

Niektóre leki przeciwzakrzepowe (np. kwas acetylosalicylowy, acenokumarol, warfaryna, tyklopidyna), niektóre leki przeciwnadciśnieniowe (inhibitory ACE, np. kaptopryl, leki blokujące receptory beta, antagoniści angiotensyny II) oraz niektóre inne leki mogą ulec wpływowi lub mieć wpływ na działanie ibuprofenu. W związku z tym zawsze przed zastosowaniem ibuprofenu jednocześnie z innymi lekami, należy zasięgnąć porady lekarza.

### **Ciąża i karmienie piersią**

*Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza.*

W ciągu pierwszych 6 miesięcy ciąży nie zaleca się stosowania leku, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli lek Ibuprofen Hasco ma być stosowany w okresie planowania ciąży lub w pierwszym i (lub) drugim tryestrze ciąży, należy zastosować najmniejszą możliwą skuteczną dawkę oraz najkrótszy możliwy okres stosowania leku.

Podczas ostatnich 3 miesięcy ciąży nie wolno przyjmować leku, ponieważ mogłoby to zwiększyć ryzyko wystąpienia powikłań u matki i u dziecka w okresie okołoporodowym.

Ibuprofen w niewielkich ilościach przenika do mleka matek karmiących. W przypadku krótkotrwałego przyjmowania ibuprofenu w dawkach stosowanych w leczeniu bólu i gorączki, szkodliwy wpływ na

MINISTERSTWA ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-024 Warszawa  
ul. Miodowa 15



niemowlęta wydaje się mało prawdopodobny. Jeśli jednak zalecane jest dłuższe przyjmowanie ibuprofenu, należy rozważyć wcześniejsze zakończenie karmienia piersią.

Ibuprofen może utrudniać zajście w ciążę. Jeżeli pacjentka planuje zajście w ciążę lub ma problemy z zajściem w ciążę, powinna o tym poinformować lekarza.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Lek Ibuprofen Hasco ogólnie nie wywiera wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże występujące działania niepożądane, spowodowane dużymi dawkami leku, takie jak zmęczenie, senność, zawroty głowy (o których donoszono często) i zaburzenia widzenia (o których donoszono niezbyt często), mogą w pojedynczych przypadkach zaburzać zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Działanie to może być nasilone w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Ibuprofen Hasco**

Lek zawiera sorbitol. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

### **3. JAK STOSOWAĆ LEK Ibuprofen Hasco**

*Lek Ibuprofen Hasco należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami zawartymi w tej ulotce oraz zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.*

Lek stosuje się doustnie.

Lek Ibuprofen Hasco należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Dawka ibuprofenu zależy od wieku pacjenta i masy ciała.

Działania niepożądane można zminimalizować poprzez stosowanie najmniejszych skutecznych dawek przez możliwie krótki okres czasu potrzebny do kontroli objawów.

Lek przeznaczony jest dla pacjentów o masie ciała powyżej 20 kilogramów (w wieku około 6 lat).

#### Bóle o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i gorączka

*Dorośli i młodzież powyżej 12 lat ( $\geq 40$  kg):*

Dawka początkowa od 1 do 2 kapsułek (200 mg - 400 mg ibuprofenu).

Potem w razie potrzeby 1 (200 mg) do 2 (400 mg) kapsułek co 4 (dla dawki 200 mg) do 6 godzin (dla dawki 400 mg). Maksymalna dawka dobową nie powinna przekroczyć 1200 mg (6 kapsułek).

Dawkowanie w bólach migrenowych: 400 mg (2 kapsułki) podawane w pojedynczej dawce, jeżeli to konieczne 400 mg podawane w odstępach co 4 do 6 godzin. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekroczyć 1200 mg (6 kapsułek).

*Dzieci w wieku 6-12 lat ( $> 20$  kg):*

Dzieci w wieku 6-9 lat (20-29 kg): dawka dobową wynosi zwykle 20 mg/kg masy ciała w dawkach podzielonych, dawka początkowa 200 mg (1 kapsułka). Potem w razie potrzeby 1 kapsułka co 8 godzin. Maksymalna dawka dobową wynosi 3 kapsułki (600 mg ibuprofenu).

Dzieci w wieku 10-12 lat (30-39 kg): dawka początkowa 200 mg (1 kapsułka). Potem w razie potrzeby 1 kapsułka co 6 godzin. Maksymalna dawka dobową wynosi 4 kapsułki (800 mg ibuprofenu).

#### Bolesne miesiączkowanie

*Dorośli i młodzież powyżej 12 lat:*

200-400 mg (1-2 kapsułki), 1-3 razy na dobę w razie potrzeby w odstępach co 4 do 6 godzin.

Maksymalna dawka dobową nie powinna przekroczyć 1200 mg (6 kapsułek).

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

Objawowe leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów (w tym młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów):

*Dorośli i młodzież powyżej 12 lat:*

Zwykle stosowana dawka to 400-600 mg (2-3 kapsułki) 3 razy na dobę. Dawka podtrzymująca 600-1200 mg (3-6 kapsułek) może być skuteczna u niektórych pacjentów. W stanach ostrych i poważnych dawka może zostać zwiększona do maksymalnej 2400 mg (12 kapsułek) w 3 lub 4 dawkach podzielonych. Po uzyskaniu poprawy klinicznej dawkę należy zmniejszyć do najmniejszej dawki skutecznej.

*Dzieci w wieku 6-12 lat w młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniu stawów:*

Zalecana dawka to 20 mg/kg masy ciała do 40 mg/kg masy ciała na dobę w 3 lub 4 dawkach podzielonych. Po uzyskaniu poprawy dawkę należy zmniejszyć do najmniejszej dawki skutecznej.

*Osoby w podeszłym wieku:*

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należy stosować z ostrożnością zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, którzy są bardziej narażeni na ryzyko występowania u nich działań niepożądanych oraz potencjalnie śmiertelnych krwawień z przewodu pokarmowego, owrzodzeń i perforacji. Jeśli leczenie okaże się konieczne, lek Ibuprofen Hasco należy stosować w najmniejszych dawkach przez jak najkrótszy okres czasu potrzebny do kontroli objawów. Leczenie należy poddać ocenie w regularnych odstępach czasu i przerwać, jeżeli nie obserwuje się już korzyści w leczeniu lub wystąpią objawy nietolerancji.

*Zaburzenia czynności nerek:*

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek, dawka powinna być jak najmniejsza i stosowana przez możliwie najkrótszy czas potrzebny do kontrolowania objawów i monitorowania czynności nerek.

*Zaburzenia czynności wątroby:*

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, dawka powinna być jak najmniejsza i stosowana przez możliwie najkrótszy czas potrzebny do kontrolowania objawów i monitorowania czynności wątroby.

Jeśli, mimo stosowania leku, stan pacjenta pogarsza się, powinien on skontaktować się z lekarzem.

*W przypadku wrażenia, że działanie leku jest za mocne lub za słabe, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.*

**Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Ibuprofen Hasco**

*W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Ibuprofen Hasco, należy zwrócić się do lekarza lub do najbliższego oddziału ratunkowego.*

Przypadki przedawkowania występują rzadko.

U dzieci jednorazowe przyjęcie dawki powyżej 400 mg (2 kapsułki) może wywołać objawy przedawkowania. U dorosłych dawka mogąca wywołać takie objawy nie została dokładnie określona. U większości pacjentów mogą wystąpić takie objawy jak nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu lub rzadziej biegunka. Mogą także wystąpić szumy uszne, ból głowy oraz krwawienie z żołądka i jelit. Ciężkie zatrucie może powodować zaburzenia w ośrodkowym układzie nerwowym objawiające się sennością, bardzo rzadko także pobudzeniem i dezorientacją lub śpiączką. Bardzo rzadko mogą wystąpić drgawki. U dzieci mogą wystąpić skurcze miokloniczne (powtarzające się skurcze mięśni). Podczas ciężkich zatruc może wystąpić kwasica metaboliczna (zaburzenie równowagi kwasowo – zasadowej), a czas protrombinowy (wskaźnik związany z układem krzepnięcia) może być zwiększony. Może wystąpić ostra niewydolność nerek, uszkodzenie wątroby, niedociśnienie tętna, oddechowa lub sinica.

U pacjentów z astmą może wystąpić zaostrzenie objawów astmy.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Państwowa Apteka Lecznicza  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

Nie ma swoistej odtrutki (antidotum). Stosuje się leczenie objawowe i podtrzymujące, polegające na oczyszczeniu organizmu. Lekarz powinien kontrolować parametry życiowe oraz rozważyć doustne podanie węgla aktywowanego w ciągu 1 godziny od przedawkowania.

W przypadku wystąpienia objawów przedawkowania należy natychmiast przerwać przyjmowanie leku i skontaktować się z lekarzem.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Ibuprofen Hasco**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

*W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.*

#### **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

*Jak każdy lek, Ibuprofen Hasco może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.*

Wykaz poniższych działań niepożądanych zawiera wszystkie działania niepożądane, zaobserwowane podczas leczenia ibuprofenem, również te występujące po długotrwałej terapii dużymi dawkami, stosowanej u pacjentów z chorobą reumatyczną.

W odniesieniu do poniższych reakcji niepożądanych na lek, należy pamiętać, że są one w zdecydowanej większości zależne od dawki, a ich występowanie jest indywidualnie zmienne.

**Pacjenci przyjmujący lek Ibuprofen Hasco powinni odstawić lek i natychmiast zgłosić się do lekarza w przypadku wystąpienia oznak bądź objawów owrzodzenia, uszkodzenia błony śluzowej lub krwawienia z przewodu pokarmowego (smoliste stolce, krwawe wymioty), ostrego bólu nadbrzusza, nieostrego widzenia lub innych objawów dotyczących oczu, wysypki skórnej, lub innych reakcji nadwrażliwości, zwiększenia masy ciała bądź obrzęków.**

Najczęściej obserwowane reakcje niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego. Wystąpić mogą owrzodzenia, perforacja (przeziurawienie) czy krwawienie z przewodu pokarmowego, niekiedy o skutku śmiertelnym (szczególnie u osób w podeszłym wieku). Niekoniecznie muszą być one poprzedzone objawami ostrzegawczymi lub mogą wystąpić u pacjentów, u których takie objawy ostrzegawcze występowały.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego jest w szczególny sposób zależne od zakresu dawek oraz od czasu stosowania ibuprofenu.

Przyjmowanie ibuprofenu, szczególnie długotrwale w dużych dawkach (2400 mg na dobę) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar mózgu).

##### Często (występują u 1 do 10 na 100 leczonych pacjentów):

- zgaga, bóle brzucha, nudności, wymioty, wzdęcia z oddawaniem gazów, biegunka, niestrawność, zaparcia i niewielkie krwawienia z przewodu pokarmowego, mogące prowadzić w wyjątkowych przypadkach do niedokrwistości.

##### Niezbyt często (występują u 1 do 10 na 1000 leczonych pacjentów):

- reakcje nadwrażliwości z wysypką skórną i świądem, jak również napady duszności (możliwe wystąpienie w połączeniu ze spadkiem ciśnienia tętniczego). W takich przypadkach należy odstawić lek i natychmiast zgłosić się do lekarza.
- ból głowy, senność, zawroty głowy, bezsenność, pobudzenie, rozdrażnienie lub zmęczenie,
- zaburzenia widzenia,
- owrzodzenia przewodu pokarmowego, potencjalnie z krwawieniem i perforacją, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, choroba Crohna, zapalenie błony śluzowej żołądka, smoliste stolce, krwawe wymioty.

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

Rzadko (występują u 1 do 10 pacjentów na 10 000):

- szumy uszne,
- uszkodzenia tkanki nerki (martwica brodawek) oraz zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi.

Bardzo rzadko (występują u mniej niż 1 na 10 000):

- ciężkie, uogólnione reakcje nadwrażliwości. Mogą one wystąpić jako obrzęk twarzy, obrzęk języka, obrzęk wewnętrzny krtani z upośledzeniem drożności dróg oddechowych, niewydolności oddechowej, przyspieszenia czynności serca, spadku ciśnienia krwi, do zagrażającego życiu wstrząsu włącznie. Jeśli wystąpi jeden z powyższych objawów, co może zdarzyć się już po pierwszym zastosowaniu leku, konieczna jest natychmiastowa pomoc lekarska.
- reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ciężki, zagrażający życiu typ reakcji alergicznej) i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, oraz złuszczone zapalenie skóry. Największe ryzyko wystąpienia tych ciężkich reakcji występuje na początku terapii, w większości przypadków w pierwszym miesiącu stosowania leku.
- zaburzenia układu krwiotwórczego (niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, pancytopenia, agranulocytoza). Pierwszymi objawami mogą być gorączka, ból gardła, owrzodzenia jamy ustnej, dolegliwości grypopodobne, osłabienie znacznego stopnia, krwawienia z nosa oraz wylewy podskórne. Podczas długotrwałego przyjmowania leku należy regularnie kontrolować wskaźniki morfologii krwi.
- tworzenie się obrzęków, w szczególności z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością nerek, zespół nerczycowy, śródmiąższowe zapalenie nerek, któremu towarzyszy ostra niewydolność nerek. Z tego względu należy regularnie kontrolować czynność nerek podczas długotrwałego przyjmowania leku.
- zaburzenia czynności wątroby, uszkodzenie wątroby (zwłaszcza przy długotrwałym stosowaniu), niewydolność wątroby, ostre zapalenie wątroby. Z tego względu należy regularnie kontrolować czynność wątroby podczas długotrwałego przyjmowania leku.
- kołatanie serca, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego,
- nadciśnienie tętnicze,
- zapalenie przełyku, zapalenie trzustki, tworzenie się przeponopodobnych zwężeń jelita,
- reakcje psychiatryczne, depresja.
- zakażenia związane ze stanami będącymi przyczyną stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (np. wystąpienie martwiczego zapalenia powięzi). Jeśli podczas stosowania ibuprofenu wystąpią lub nasilą się objawy zakażenia, pacjent powinien niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Lekarz oceni, czy istnieją wskazania do zastosowania leczenia przeciwnieinfekcyjnego (antybiotykoterapia). Podczas stosowania ibuprofenu obserwowano objawy jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych ze sztywnością karku, bólem głowy, nudnościami, wymiotami, gorączką lub zaburzeniami świadomości.
- W wyjątkowych przypadkach, podczas zakażenia wirusem ospy wietrznej mogą wystąpić ciężkie zakażenia skóry i powikłania dotyczące tkanek miękkich.

*Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.*

## **5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK Ibuprofen Hasco**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Ibuprofen Hasco po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i w tekturowym. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

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

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera lek Ibuprofen Hasco

- Substancją czynną leku jest ibuprofen.
- Ponadto lek zawiera: makrogol 400, potasu wodorotlenek 50%, żelatynę, sorbitol ciekły częściowo odwodniony, wodę oczyszczoną, żółcień chinolinową E 104, błękit patentowy E 131.

### Jak wygląda lek Ibuprofen Hasco i co zawiera opakowanie

Lek Ibuprofen Hasco ma postać zielonych, przezroczystych kapsułek z płynnym ibuprofenem, szybko wchłaniającym się z przewodu pokarmowego.

Opakowanie leku zawiera 60 kapsułek miękkich.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.

51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242 E

Dział Informacji o Leku

tel. + 48 (022) 742 00 22

mail [informacjaoleku@hasco-lek.pl](mailto:informacjaoleku@hasco-lek.pl)

Data zatwierdzenia ulotki:

22/02/2011

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

2011-02-22

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Kapsułki miękkie – pudełko tekturowe na 4 blistry

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibuprofen Hasco  
200 mg, kapsułki miękkie  
*Ibuprofenum*

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

**Skład**  
1 kapsułka zawiera 200 mg ibuprofenu

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

*Substancje pomocnicze:* makrogol 400, potasu wodorotlenek 50%, żelatyna, sorbitol ciekły częściowo odwodniony, woda oczyszczona, żółcień chinolinowa E 104, błękit patentowy E 131.

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek miękkich

Kod EAN UCC

-kod : 5909990853540

### 5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (Tw)

### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

#### Warunki przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

Nie stosować leku Ibuprofen Hasco po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

**Podmiot odpowiedzialny**

„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.  
51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242 E

Logo podmiotu odpowiedzialnego

**12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr

17862

**13. NUMER SERII**

Numer serii (S)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Rp - Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ibuprofen hasco

**17. INNE**

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji

00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

2011-02-22

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH  
FOLIOWYCH

2010 -12- 1 4

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibuprofen Hasco  
200 mg, kapsułki miękkie  
*Ibuprofenum*

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Logo podmiotu odpowiedzialnego

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Tw

4. NUMER SERII

S

5. INNE





INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A:

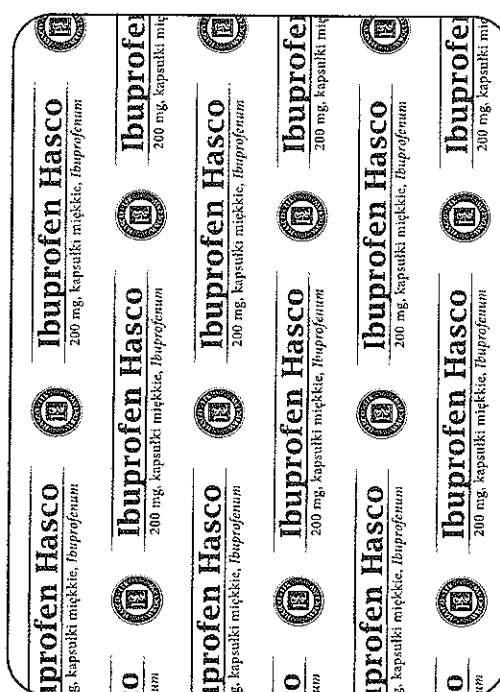
ibuprofen hasco

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

2011-02-22

SPRAWDZONO  
POD WZGLĘDEM  
MERYTORYCZNYM

2010 -12- 1 4



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

2011-02-22

# **1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**Metypred 4 mg tabletki**

**Metypred 16 mg tabletki**

## **2. Skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych**

Jedna tabletki zawiera 4 mg lub 16 mg metyloprednizolonu.

Substancja pomocnicza: 70 mg lub 131 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Metypred 4 mg:

Tabletki

Białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie z rowkiem dzielącym, o średnicy 7 mm. Tabletkę można podzielić na połowy.

Metypred 16 mg:

Tabletki

Białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie z rowkiem dzielącym, o średnicy 9 mm, oznaczone „ORN 346” po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.

## **4. Szczegółowe dane kliniczne**

### **4.1. Wskazania do stosowania**

Schorzenia wymagające ogólnoustrojowego lub miejscowego leczenia glikokortykosteroidami, takie jak zapalne i układowe choroby reumatyczne, choroby autoimmunologiczne, stany alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, ciężka postać astmy, odrzucenie przeszczepu.

W skojarzeniu z lekami cytostatycznymi metyloprednizolon jest również stosowany w leczeniu różnych rodzajów białaczek, chłoniaków, szpiczaków oraz raka piersi. W leczeniu skojarzonym z tymi lekami wykazuje działanie przeciwwymiotne.

### **4.2. Dawkowanie i sposób podawania**

Dawka początkowa zależy od stopnia ciężkości leczonej choroby i wynosi zazwyczaj od 16 do 96 mg na dobę. Dawka podtrzymująca wynosi zwykle od 4 do 12 mg na dobę i jest podawana jednorazowo w godzinach porannych. W leczeniu długotrwałym może być właściwe stosowanie jednej dawki co drugi dzień. W leczeniu dzieci zaleca się stosowanie mniejszych dawek metyloprednizolonu.

### **4.3. Przeciwwskazania**

Gruźlica i inne ostre/przewlekłe infekcje wirusowe lub bakteryjne bez równoległego specyficznego leczenia skierowanego przeciwko drobnoustrojom lub chemioterapii. Układowe zakażenia grzybicze. Nadwrażliwość na metyloprednizolon lub jakiegokolwiek inny składnik produktu.

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

Długotrwałe ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami powoduje niedoczynność kory nadnerczy, która może trwać przez szereg miesięcy po zakończeniu leczenia. Dlatego też w przypadku urazu, chorób lub zabiegów chirurgicznych należy w razie potrzeby zwiększyć dawkę preparatu Metypred lub podać inny glikokortykosteroid (patrz punkt 4.8.).

Podobnie jak w przypadku innych glikokortykosteroidów, metyloprednizolon może powodować zaostrzenie wielu chorób o przebiegu ostrym lub przewlekłym. Dlatego też należy zachować ostrożność i często monitorować poziom metyloprednizolonu podczas jego stosowania u pacjentów z jedną lub więcej spośród następujących chorób: nadciśnienie tętnicze lub zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia psychiczne, cukrzyca (u pacjenta bądź członków jego rodziny), zapalenie trzustki, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, takie jak choroba wrzodowa, odcinkowe zapalenie jelita krętego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub zapalenie uchyłka (podwyższone ryzyko krwawienia i perforacji), osteoporoza, jaskra oraz czynniki ryzyka zakrzepicy. Szczegółowe monitorowanie należy także prowadzić u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi.

Leczenie glikokortykosteroidami może osłabiać istotne z diagnostycznego punktu widzenia objawy, takie jak na przykład bóle w chorobach układu pokarmowego. Ponadto, podawanie kortykosteroidów może doprowadzić do ujawnienia utajonej nadczynności przytarczyc.

Podczas leczenia metyloprednizolonem należy w miarę możliwości unikać równoczesnego podawania salicylanów i inhibitorów prostaglandyn, gdyż glikokortykosteroidy nasilają ryzyko wystąpienia owrzodzeń żołądka związanych z działaniem tych leków (patrz punkt 4.5.).

W przypadku podawania metyloprednizolonu równocześnie z lekami przeciwzakrzepowymi należy ponadto mieć na względzie podwyższone ryzyko owrzodzeń żołądka i krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.5.). Podczas leczenia glikokortykosteroidami możliwe jest także osłabienie działania przeciwzakrzepowego. W związku z tym konieczne jest monitorowanie czasu protrombinowego lub międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), szczególnie podczas dokonywania zmian leczenia lub schematów dawkowania.

Występujące w przewlekłym (trwającym szereg tygodni) leczeniu glikokortykosteroidami ryzyko wywołanej glikokortykosteroidami osteoporozy (patrz punkt 4.8.) można ograniczyć do minimum, stosując dawkę odpowiadającą najniższemu poziomowi terapeutycznemu. U pacjentów z rozpoznaną osteoporozą bądź czynnikami ryzyka osteoporozy należy rozważyć profilaktyczne leczenie równoległe, np. z zastosowaniem bifosfonianów.

W celu zminimalizowania działań niepożądanych, całą dawkę dobową metyloprednizolonu należy przyjmować rano, zgodnie z okołodobowym rytmem wytwarzania kortyzolu endogennego.

U pacjentów z niedoczynnością tarczycy lub poważnymi schorzeniami wątroby może być konieczne zmniejszenie dawki z uwagi na silniejsze działanie metyloprednizolonu.

Przerywając przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami należy stopniowo zmniejszać dawkę w ciągu kilku tygodni, aby uniknąć objawów wynikających z szybkiego odstawienia leku (patrz punkt 4.8.). Leczenia nie należy odstawiać nagle nawet w przypadku zajścia pacjentki w ciążę podczas terapii.

*Dzieci:* Ze względu na to, że u niemowląt i dzieci kortykosteroidy powodują opóźnienie wzrostu, leczenie należy ograniczyć do minimalnej dawki stosowanej przez możliwie jak najkrótszy okres czasu.

*Pacjenci w podeszłym wieku:* U pacjentów starszych podczas stosowania glikokortykosteroidów należy zachować ostrożność ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia reakcji niepożądanych, np. owrzodzeń żołądka, osteoporozy lub owrzodzeń skóry.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi zaburzeniami dziedzicznymi, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni zażywać tego leku.

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

##### *Inhibitory acetylocholinesterazy*

U pacjentów z miastenią równoczesne podawanie kortykosteroidów i inhibitorów acetylocholinesterazy może powodować osłabienie mięśni.

##### *Leki przeciwzakrzepowe*

Podczas leczenia towarzyszącego z zastosowaniem kortykosteroidów obserwowano zarówno nasilenie, jak i osłabienie działania leków przeciwzakrzepowych. W związku z tym podczas równoczesnego podawania leków przeciwzakrzepowych i metyloprednizolonu należy monitorować czas protrombinowy (patrz punki 4.4.).

##### *Salicylany i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne*

Równoczesne podawanie salicylanów, indometacyny i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych może powodować podwyższenie ryzyka owrzodzeń żołądka i krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4.). Metyloprednizolon może powodować obniżenie poziomu salicylanów w surowicy poprzez zwiększenie ich klirensu nerkowego.

##### *Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe*

Metyloprednizolon może częściowo osłabiać działanie hipoglikemiczne doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz insuliny.

##### *Leki indukujące enzymy wątrobowe*

Leki indukujące enzymy wątrobowe, takie jak karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon i ryfampicyna, zwiększają ogólnoustrojowy klirens metyloprednizolonu, na skutek czego osłabiają działanie glikokortykosteroidów.

##### *Inhibitory enzymów*

Inhibitory CYP3A4, np. klarytromycyna, erytromycyna, itraconazol, ketokonazol i troleandomycyna, podwyższają poziom metyloprednizolonu w osoczu i zmniejszają jego eliminację, co może nasilać zarówno działania lecznicze metyloprednizolonu, jak i jego działania niepożądane.

##### *Estrogeny*

Estrogeny mogą nasilać działania metyloprednizolonu na skutek spowolnienia jego metabolizmu. Wykazano, że estrogeny nie tylko wydłużają okres połowicznej eliminacji, lecz także osłabiają działania immunosupresyjne metyloprednizolonu.

#### *Amfoterycyna B, diuretyki i środki przeczyszczające*

Metyloprednizolon może nasilać niedobór potasu u pacjentów otrzymujących równocześnie powyższe leki.

#### *Leki immunosupresyjne*

Gdy metyloprednizolon jest podawany równocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi, ich działania immunosupresyjne ulegają zsumowaniu, co powoduje zarówno nasilenie działań leczniczych, jak i podwyższenie ryzyka różnego rodzaju reakcji niepożądanych.

Kortykosteroidy zwiększają skuteczność leków przeciwwymiotnych stosowanych podczas leczenia przeciwnowotworowego. W pojedynczych przypadkach podawania metyloprednizolonu równocześnie z cyklosporyną zaobserwowano drgawki.

#### *Immunizacja*

Równoczesne leczenie glikokortykosteroidami może zmniejszać skuteczność immunizacyjną szczepionek i zwiększać ryzyko wywołanych szczepieniami powikłań neurologicznych.

Podawanie szczepionek zawierających żywe wirusy pacjentom otrzymującym farmakologiczne (immunosupresyjne) dawki glikokortykosteroidów może zwiększać ryzyko wystąpienia chorób wirusowych.

#### *Inne*

U pacjentów w podeszłym wieku otrzymujących równoległe leczenie chlorkiem doksakurium i metyloprednizolonem zaobserwowano dwa poważne przypadki ostrej miopatii.

Podczas długotrwałego leczenia glikokortykosteroidami może dojść do osłabienia działania somatotropiny.

### **4.6. Ciąża i laktacja**

Metyloprednizolon przechodzi przez łożysko i jest wydzielany do mleka matki.

W pojedynczych przypadkach leczenie kortykosteroidami było związane z opóźnieniem rozwoju płodu i nieznacznym zwężeniem przewodu tętniczego podczas ciąży. W badaniach na zwierzętach zaobserwowano niewielkie ryzyko wad wrodzonych, takich jak rozszczep podniebienia, choć nie zostało to udowodnione u ludzi. Leczenie glikokortykosteroidami w trzecim trymestrze ciąży może być związane z ogólnymi działaniami niepożądanymi długotrwałego leczenia glikokortykosteroidami. U kobiet ciężarnych należy starannie ocenić spodziewane korzyści z leczenia glikokortykosteroidami wobec ewentualnego ryzyka dla płodu. Nie należy jednak rezygnować z leczenia, do którego istnieją wyraźne wskazania. Noworodki, które otrzymywały glikokortykosteroidy podczas ciąży, należy obserwować, czy nie występuje u nich niedoczynność kory nadnerczy.

Nie zaleca się karmienia piersią podczas przedłużonego ogólnoustrojowego leczenia glikokortykosteroidami.

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

W zasadzie kortykosteroidy nie mają żadnego niekorzystnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Związane z leczeniem zaburzenia nastroju lub przerwanie leczenia może pogarszać normalną sprawność psychoruchową podczas prowadzenia pojazdu.

### **4.8. Działania niepożądane**

Działania niepożądane metyloprednizolonu są podobne, jak w przypadku innych glikokortykosteroidów. Ryzyko szkodliwości pojedynczej, nawet dużej dawki metyloprednizolonu oraz krótkiego kursu leczenia trwającego do 1 tygodnia jest niskie. Z drugiej strony, podczas leczenia przewlekłego reakcje niepożądane występują często.

- *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*

Kortykosteroidy mogą zaostrzać istniejące infekcje i maskować objawy infekcji (patrz punkt 4.3.). Ponadto może być opóźnione gojenie ran oraz powstawanie tkanki bliznowatej.

- *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Całkowita liczba leukocytów ulega podwyższeniu, spada natomiast liczba eozynofilów, monocytów i limfocytów. Zmniejsza się masa tkanki limfatycznej.

Może dojść do zwiększenia krzepliwości krwi, co stwarza ryzyko zakrzepicy. Do innych reakcji dotyczących krzepliwości krwi, związanych z leczeniem glikokortykosteroidami, należą wybroczyny podskórne, plamica oraz zespół błękitnego palucha.

- *Zaburzenia endokrynologiczne*

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami glikokortykosteroidów może powodować supresję i zanik nadnerczy, na skutek czego stres spowodowany np. operacją lub zakażeniem może prowadzić do hipotonii, hipoglikemii, a nawet zgonu, jeśli poziom steroidów nie zostanie podwyższony w celu opanowania stresu (patrz punkt 4.4.).

Długotrwałe leczenie metyloprednizolonem może powodować objawy typowe dla zespołu Cushinga. Pierwsze objawy jatrogennego zespołu Cushinga występują zazwyczaj dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia. Kortykosteroidy powodują opóźnienie wzrostu u dzieci.

- *Zaburzenia psychiczne*

Łagodne zaburzenia psychiczne, takie jak poprawa samopoczucia, lepsza koncentracja, bezsenność i inne zmiany nastroju, od niewielkiej euforii do łagodnych stanów maniakalnych, występują często i zazwyczaj ustępują samoistnie. Wśród poważniejszych i rzadziej występujących działań psychiatrycznych należy wymienić depresję, otępienie i psychozę, które wymagają zmniejszenia dawek, przerwania leczenia, a w najcięższych przypadkach leczenia przeciwpsychotycznego.

Przerwanie leczenia także może powodować wystąpienie objawów psychiatrycznych.

- *Zaburzenia układu nerwowego*

Podczas leczenia glikokortykosteroidami obserwowano izolowane przypadki różnych organicznych zespołów mózgowych, takich jak łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe i napady drgawkowe.

- *Zaburzenia oka*

Po zastosowaniu ogólnoustrojowym mogą wystąpić reakcje okulistyczne, w tym podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, jaskra i zaćma.

- *Zaburzenia naczyniowe*

Dobrze znaną reakcją niepożądaną podczas długotrwałego leczenia metyloprednizolonem jest nadciśnienie tętnicze. Do innych niekorzystnych działań dotyczących układu krążenia, związanych z leczeniem metyloprednizolonem, należy podwyższenie ryzyka miażdżycy, zakrzepicy i zapalenia naczyń.

- *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Po podaniu różnych soli metyloprednizolonu (lub zawartych w preparatach substancji dodatkowych) opisywane były przypadki reakcji alergicznych, w tym reakcji anafilaktycznych prowadzących do zgonu.

- *Zaburzenia żołądka i jelit*

Uważa się, że choć glikokortykosteroidy nie powodują zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, to jednak zwiększają ryzyko takich powikłań (np. krwawienia i perforacji) w przypadku różnych chorób podstawowych lub współistniejących, takich jak choroba wrzodowa, zapalenie trzustki, odcinkowe zapalenie jelita krętego i wrzodziejące zapalenie jelita (patrz punkt 4.4.).

- *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Ogólnoustrojowe leczenie glikokortykosteroidami może powodować trądzik, hirsutyzm, rozstępy, wybroczyny i zmiany zanikowe skóry. Często opisywano zanik tkanki podskórnej po podaniu domięśniowym lub dostawowym. Reakcje obserwowane w miejscu iniekcji obejmują zanik skóry, ropień aseptyczny, przebarwienia, odbarwienia, a w rzadkich przypadkach zanik tkanki tłuszczowej.

Istnieją nieliczne doniesienia na temat posteroïdowego zapalenia tkanki podskórnej charakteryzującego się występowaniem rumieniowych, twardych, ciepłych guzków, pojawiających się w ciągu dwóch tygodni od przerywania leczenia. Zmiany te ustępowały samoistnie.

- *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Zmiany mięśniowe obejmują zanik, włóknienie, miopatię i osłabienie mięśni.

Częstym powikłaniem leczenia glikokortykosteroidami jest osteoporoza (patrz punkt 4.4.). Z leczeniem glikokortykosteroidami bywa także związana martwica beznaczyniowa kości, zwykle w obrębie głowy kości udowej lub ramiennej.

- *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Leczenie glikokortykosteroidami może zwiększać ryzyko kamicy moczowej i powodować niewielki wzrost liczby leukocytów i erytrocytów w moczu.

- *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Kortykosteroidy mogą zmniejszać ilość nasienia i powodować brak miesiączki.

- *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Nagłe przerywanie przewlekłego leczenia może prowadzić do zespołu odstawienia (patrz punkt 4.4.). Stopień nasilenia objawów jest różny, w zależności od stopnia zaniku kory nadnerczy. W łagodniejszych przypadkach u pacjentów występują bóle głowy, nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, anoreksja, osłabienie, zaburzenia emocjonalne i gorączka. W poważniejszych



przypadkach mogą wystąpić ciężkie zaburzenia psychiczne i łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe. Istnieją także doniesienia o zakończonych zgonem przypadkach niewydolności kory nadnerczy po nagłym odstawieniu glikokortykosteroidów. U pacjentów z chorobami reumatycznymi po przerwaniu leczenia mogą wystąpić „rzekomy reumatyzm posteroïdowy”.

Metyloprednizolon jedynie nieznacznie nasila retencję soli i wody.

#### **4.9. Przedawkowanie**

Ostre zatrucie metyloprednizolonem jest mało prawdopodobne. W razie przewlekłego przedawkowania należy zapobiegać możliwości supresji kory nadnerczy (patrz punkty 4.4. i 4.8.), stopniowo redukując dawki. Dawki jednorazowe, nawet bardzo duże, można przyjmować bez poważnych reakcji niepożądanych. W przypadku doustnego przedawkowania w dawce jednorazowej należy stosować leczenie podtrzymujące; można rozważyć płukanie żołądka i podanie węgla aktywowanego. Nie istnieje specyficzna odtrutka stosowana po przedawkowaniu metyloprednizolonu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy; Kod ATC: H02AB04.

Podobnie jak inne glikokortykosteroidy, metyloprednizolon wiąże się z receptorami cytoplazmatycznymi. Zespół steroid-receptor jest transportowany do jądra, gdzie wiąże się z DNA i zmienia transkrypcję genów szeregu różnych białek. Glikokortykosteroidy hamują syntezę wielu białek, takich jak różne enzymy uczestniczące w uszkodzeniu stawów obserwowanym w reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz cytokiny, które odgrywają ważną rolę w procesach immunologicznych i zapalnych. Innym ważnym działaniem neuroendokrynnym glikokortykosteroidów jest indukcja syntezy pewnych białek, takich jak lipokortyna. Sumarycznym efektem tych złożonych działań jest osłabienie odpowiedzi zapalnej i immunologicznej.

Glikokortykosteroidy, w tym także metyloprednizolon, hamują lub eliminują odpowiedź tkankową na różne bodźce, w tym czynniki promieniotwórcze, mechaniczne, chemiczne, zakaźne i immunologiczne. Redukują one w ten sposób objawy bez wpływu na chorobę podstawową. Działanie przeciwzapalne metyloprednizolonu jest co najmniej pięć razy silniejsze niż hydrokortyzonu.

Wśród działań endokrynologicznych glikokortykosteroidów i metyloprednizolonu należy wymienić hamowanie wydzielania ACTH, hamowanie wytwarzania kortyzolu endogennego, a w razie przedłużonego stosowania także częściowy zanik kory nadnerczy. Po przyjęciu jednej dawki 40 mg metyloprednizolonu wydzielanie kortykotropiny ulega zahamowaniu na 1,5 doby. Glikokortykosteroidy uczestniczą także w metabolizmie węglowodanów, wapnia, witaminy D, białek i tłuszczów, powodując podwyższenie poziomu glukozy we krwi, obniżenie gęstości mineralnej kości, zanik mięśni i zaburzenia gospodarki lipidowej. Innymi konsekwencjami różnorodnych działań glikokortykosteroidów jest nadciśnienie tętnicze oraz zmiany zachowania i nastroju.

Metyloprednizolon wykazuje jedynie słabe działanie mineralokortykoidów.

### **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

Biodostępność metyloprednizolonu po podaniu doustnym wynosi zazwyczaj > 80%, lecz podczas leczenia z zastosowaniem dużych dawek może ona ulec obniżeniu do 60%. Maksymalne stężenie metyloprednizolonu w osoczu występuje w ciągu 1 do 2 godzin po podaniu doustnym.

Metyloprednizolon wiąże się z albuminami osocza w około 77%; a z transkortyną tylko w niewielkim stopniu. Objętość dystrybucji wynosi od 1 do 1,5 l/kg. Metyloprednizolon jest metabolizowany do nieaktywnych metabolitów. Jego klirens całkowity wynosi około 6,5 ml/kg/min, a okres biologicznego połowicznego zmniejszenia działania przeciwzapalnego wynosi od 18 do 36 godzin. Około 5% jest wydzielane w postaci niezmienionej w moczu. Metyloprednizolon przechodzi przez łożysko i jest wydzielany do mleka matki.

Metyloprednizolon może być dializowany.

### **5.3. Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa**

W badaniach na zwierzętach zaobserwowano, że glikokortykosteroidy powodują rozszczep wargi i rozszczep podniebienia.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

laktoza jednowodna  
skrobia kukurydziana  
żelatyna  
Magnezu stearynian  
talk

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

5 lat.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

Butelki ze szkła ciemnego typu III z aluminiową nakrętką z pierścieniem zabezpieczającym zawierające po 30 lub 100 tabletek, w tekturowym pudełku.

### **6.6 Instrukcja dotyczące przygotowania leku do stosowania <i usuwania jego pozostałości>**

Brak szczególnych wymagań.

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

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo  
Finlandia

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

R/3165  
R/3166

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

03 grudnia 1999

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

2008-11-05

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Somatostatin-Eumedica, 0,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
Somatostatin-Eumedica, 3 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Somatostatin-Eumedica, 0,25 mg: Jedna fiolka zawiera 0, 25 mg somatostatyny (*Somatostatinum*) w postaci somatostatyny octanu.

Somatostatin-Eumedica, 3 mg: Jedna ampulka zawiera 3 mg somatostatyny (*Somatostatinum*) w postaci somatostatyny octanu.

Po sporządzeniu roztworu, poprzez rozpuszczenie proszku w załączonym rozpuszczalniku (0,9% roztwór chlorku sodu), jego końcowe stężenie wynosi 0,25 mg/ml lub 3 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
Biały, liofilizowany proszek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Somatostatin-Eumedica jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów:

- w leczeniu ostrego krwotoku z przewodu pokarmowego spowodowanego wrzodem żołądka lub dwunastnicy, krwotocznego zapalenia błony śluzowej żołądka lub krwawiących żyłaków przełyku, podejrzewanych na podstawie obrazu klinicznego lub potwierdzonych w badaniu endoskopowym;
- w leczeniu przetok jelitowych i trzustkowych;
- w leczeniu objawowym nadmiernej sekrecji przez guzy endokrynne przewodu pokarmowego;
- w zapobieganiu powikłaniom po operacjach trzustki lub po endoskopowej wstecznej cholangiopankreatografii (ERCP).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ze względu na krótki okres półtrwania w osoczu (1-2 minuty) produkt leczniczy Somatostatin-Eumedica należy podawać w postaci ciągłego wlewu dożylnego. Roztwór należy sporządzać bezpośrednio przed podaniem, rozpuszczając proszek w 1 ml roztworu chlorku sodu (0,9%).

## Dawkowanie

### *Dorośli*

Zalecana dawka to 3,5 µg/kg mc./godzinę (lub zazwyczaj 6 mg/24 godziny u pacjenta ważącego 75 kg), podawana we wlewie ciągłym 250 µg/godzinę. Wlew należy podawać przez 12 do 24 godzin (odpowiednio w przypadku podawania dawki 3 mg lub 6 mg).

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U osób w podeszłym wieku, z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, zalecane jest dostosowanie dawki (patrz punkt: Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek).

### *Dzieci i młodzież*

Produkt u leczniczego nie należy stosować u dzieci i młodzieży, ze względu na brak odpowiednich badań klinicznych określających jego bezpieczeństwo i skuteczność w tej grupie pacjentów.

### *Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny $\leq 30$ ml/min)*

Dawkę należy zmniejszyć do 1,75 µg/kg mc./godzinę zarówno w przypadku wlewu ciągłego jak i w przypadku podania w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus).

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest wymagane.

Po zakończeniu leczenia pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją.

### *Dodatkowe zalecenia w przypadku leczenia ostrych krwotoków z przewodu pokarmowego*

Podawanie wlewu produktu Somatostatin-Eumedica należy rozpocząć przed endoskopią, jak najszybciej po pierwszych oznakach krwawienia, i kontynuować przez pięć dni. Minimalny okres podawania produktu to 48 godzin. Natychmiast po rozpoczęciu podawania wlewu ciągłego, należy podać produkt Somatostatin-Eumedica w postaci bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) 3,5 µg/kg mc. (np.: jedna fiolka 0,25 mg w przypadku pacjenta ważącego 75 kg). Kolejne bezpośrednie wstrzyknięcie dożylne należy podać jedną minutę przed zabiegiem endoskopowym. Bezpośrednie wstrzyknięcie dożylne należy podawać powoli (przynajmniej przez minutę). Po zabiegu endoskopowym podobne dawki w postaci bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego należy podawać w sytuacji, gdy występują u pacjenta objawy kliniczne krwawienia.

### *Dodatkowe zalecenia w przypadku leczenia przetok lub nadmiernej sekrecji przez guzy endokrynne*

Podanie w postaci bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego nie jest wymagane. U większości pacjentów gojenie przetoki następuje w okresie około 7 do 14 dni. Po wygojeniu zaleca się podawanie połowy dawki we wlewie dożylnym przez kolejne 48 godzin, w celu uniknięcia ewentualnego efektu odbicia.

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

Produkt leczniczy Somatostatin-Eumedica jest przeznaczony do stosowania w warunkach szpitalnych.

Pacjentom z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $\leq 30$  ml/min) należy podawać połowę zalecanej dawki.

Pacjenci, u których stosuje się somatostatynę powinni znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarza. Dawki podawane w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym należy podawać powoli, przynajmniej przez 1 minutę, a wlew dożylny podawać w sposób ciągły. W początkowej fazie podawania wlewu może dojść do hipoglikemii, 2-3 godziny później możliwe jest zwiększenie stężenia glukozy we krwi,

ze względu na zaburzenie równowagi insuliny i glukagonu. Z tego względu badania stężenia glukozy we krwi należy przeprowadzać w odstępach 4-6 godzin.

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku równoczesnego podawania węglowodanów w dowolnej postaci (patrz punkt: 4.5).

Somatostatin-Eumedica może wywoływać następujące farmakodynamiczne efekty sercowo-naczyniowe: przemijające nadciśnienie układowe, przemijające zwiększenie pojemności minutowej serca, podwyższone ciśnienie w tętnicach płucnych, podwyższone ośrodkowe ciśnienie żyłne, niedociśnienie układowe, bradykardię, blok przedsionkowo-komorowy.

Dlatego w początkowej fazie podawania produktu należy monitorować parametry życiowe pacjenta. Dotyczy to w szczególności pacjentów, którym podano produkt w postaci bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów narażonych na występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego lub z zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie. U takich pacjentów kompensacja wyżej wymienionych działań może okazać się niemożliwa.

W czasie stosowania produktu Somatostatin-Eumedica może dojść do zmniejszenia współczynnika filtracji kłębuszkowej, przepływu moczu i zmniejszenia stężenia sodu we krwi. Z tego względu zaleca się, regularną kontrolę czynności nerek i stężenia elektrolitów w osoczu.

Somatostatin-Eumedica hamuje wchłanianie jelitowe niektórych substancji pokarmowych, hamuje też wydzielanie innych hormonów żołądkowo-jelitowych m.in.: cholecystokininy, sekretyny, gastryny. Nagłe przerwanie infuzji może doprowadzić do efektu odbicia, w szczególności u pacjentów z przetoką. Dlatego aby zapobiec ewentualnemu efektowi odbicia po wyleczeniu przetoki lub ustaniu krwawienia, produkt należy podać w dawce o połowę mniejszej od dawki zalecanej, w postaci 48 godzinnej wlewu dożylnego.

Wpływ somatostatyny na parametry życiowe, glikemię i czynność nerek powinien być brany pod uwagę w czasie badań kontrolnych pacjenta po zakończeniu leczenia.

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

Ze względu na szerokie spektrum działań farmakodynamicznych wywieranych przez somatostatynę na różne układy regulacyjne możliwe są liczne interakcje farmakodynamiczne.

Interakcje farmakodynamiczne o potencjalnym znaczeniu klinicznym obserwowano w przypadku leków, które także wpływają na regulację stężenia glukozy we krwi, stężenie reniny w osoczu i ciśnienie tętnicze. Oznacza to, że somatostatyna może zmieniać działanie wymienionych grup leków.

Równoczesne podawanie węglowodanów w jakiegokolwiek postaci (w tym roztworu glukozy, roztworu fruktozy lub stosowanie całkowitego żywienia pozajelitowego) sprzyja powstawaniu zaburzeń glikemii i wymaga ścisłej kontroli stężenia glukozy we krwi. Może zaistnieć konieczność podawania insuliny.

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

##### Ciąża

Brak dostatecznych danych dotyczących stosowania somatostatyny u kobiet w ciąży.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu leku na procesy rozrodcze. Produktu leczniczego Somatostatin-Eumedica nie należy stosować u kobiet w ciąży.

##### Karmienie piersią

Produktu leczniczego Somatostatin-Eumedica nie należy stosować w okresie laktacji.

Brak badań farmakokinetyki somatostatyny u zwierząt w okresie ciąży i laktacji.

#### Płodność

Nie przeprowadzano badań dotyczących wpływu na procesy rozrodcze, ponieważ produkt Somatostatin-Eumedica nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet w ciąży ani w okresie karmienia piersią. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

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

Nie dotyczy.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane spontanicznie:

##### **Zaburzenia serca:**

Blok przedsionkowo-komorowy  
Bradykardia  
Arytmia  
Dodatkowe skurcze komorowe

##### **Zaburzenia żołądka i jelit:**

Ból brzucha  
Biegunka  
Nudności  
Wymioty

##### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:**

Hiperglikemia  
Hipoglikemia

##### **Zaburzenia naczyniowe:**

Nadciśnienie  
Niedociśnienie  
Uderzenia gorąca

Nagłe przerwanie wlewu ciągłego może doprowadzić do efektu odbicia.

#### 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 podmiotowe

W zgłaszanych przypadkach przedawkowania somatostatyny nie zaobserwowano innych zagrożeń niż działania niepożądane związane z przyjmowaniem zalecanej dawki produktu.

### Postępowanie w przypadku przedawkowania

W przypadku przedawkowania somatostatyny zalecane jest ściśle kontrolowanie stężenia glukozy we krwi, parametrów krążeniowych, czynności nerek oraz stężenia elektrolitów w osoczu.

Po przerwaniu wlewu dożylnego somatostatyny podawanej w zalecanej dawce terapeutycznej okres półtrwania somatostatyny we krwi wynosi około 2 minuty.

Postępowanie w przypadku przedawkowania opiera się na leczeniu objawowym, swoiste antidotum nie jest znane.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony podwzgórza – hormony hamujące wzrost.

Kod ATC: H01C B01

Naturalnie występująca somatostatyna to cykliczny oligopeptyd złożony z 14 aminokwasów. Substancja ta została pierwotnie wyizolowana z podwzgórza zwierząt, a następnie jej obecność stwierdzono w komórkach nabłonkowych i włóknach nerwowych całego przewodu pokarmowego. Somatostatin-Eumedica zawiera syntetyczny polipeptyd identyczny z naturalnie występującym hormonem.

Somatostatyna-14 wiąże się ze wszystkimi 5 rodzajami receptorów.

#### Mechanizm działania

Działanie somatostatyny polega zarówno na regulacji czynności wewnątrz i zewnątrz wydzielniczej, jak i regulacji perystaltyki przewodu pokarmowego. Somatostatyna podawana w dawce farmakologicznej hamuje czynność i perystaltykę przewodu pokarmowego, jak również jego czynność wydzielniczą oraz zmniejsza przepływ krwi w łożysku trzewnym.

#### Działanie farmakodynamiczne

Dawka 0,25 mg somatostatyny podawanej w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) powoduje, w większym stopniu niż podanie wlewu ciągłego, nagłe obniżenie ciśnienia krwi w żyłach przełyku u pacjentów z marskością wątroby. W tej grupie pacjentów somatostatyna podawana w postaci wlewu ciągłego wywiera przedłużony wpływ na zmniejszenie ciśnienia w żyłach przełyku.

Somatostatyna może wpływać na regulację hemostazy. U pacjentów z cukrzycą insulinozależną, leczonych somatostatyną obserwowano obecność agregatów płytkowych w krwiobiegu.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Somatostatyna jest związkiem łatwo rozpuszczalnym. Ponieważ jest peptydem i wykazuje krótki okres półtrwania w osoczu, powinna być podawana w postaci ciągłego wlewu dożylnego. Przewlekłe choroby wątroby zdają się nie mieć wpływu na klirens metaboliczny tej substancji, jednak u pacjentów w końcowej fazie przewlekłej niewydolności nerek obserwuje się zależny od dawki spadek współczynnika klirensu. Somatostatyna podlega gwałtownej przemianie w równoważną pochodną – [des-Ala<sup>1</sup>]-somatostatynę.

Farmakokinetyka somatostatyny

#### Wchłanianie

Ponieważ substancja czynna jest peptydem podawanym w celach leczniczych wyłącznie drogą dożylną, poziom wchłaniania i biodostępności można określić jako 100%. Po podaniu somatostatyny we wlewie ciągłym stan stacjonarny osiągnąony jest w ciągu 15 minut. Stężenie w stanie stacjonarnym



zależy od szybkości wlewu i wynosi od 300 do 3000 pg/ml, po podaniu w zalecanej zwykle dawce (250 µg/godzinę).

Po podaniu podskórnym somatostatyny stężenie  $C_{max}$  osiągane jest w ciągu 5 minut, a uzyskane stężenie w osoczu jest niższe niż w przypadku tej samej dawki podanej drogą dożylną.

#### Dystrybucja:

Somatostatyna jest szybko wychwytywana z osocza przez tkanki o dużej masie – mięśnie, skórę i jelita. Następnie podlega powolnemu uwalnianiu w postaci niezmienionej z depozytów pozanaczyniowych (prawdopodobnie stosunkowo wolnych od enzymów proteolitycznych) do osocza. Somatostatyna jest częściowo chroniona przed proteolizą poprzez wiązanie z białkami osocza, co zakłóca jej oznaczanie metodą radioimmunologiczną.

#### Metabolizm

Somatostatyna podlega szybkiej przemianie w produkt pochodny – [des-Ala<sup>1</sup>]-somatostatynę, równoważny pod względem mocy z substancją wyjściową w kilku biologicznych układach oznaczania (hamowanie uwalniania insuliny, glukagonu i hormonu wzrostu). Po 2 minutach 40% somatostatyny ulega przekształceniu w [des-Ala<sup>1</sup>]-somatostatynę.

Somatostatyna jest w nieznacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, natomiast przypuszczalnie proces klirensu metabolicznego zachodzi w nerkach.

#### Eliminacja

Egzogenna somatostatyna jest szybko eliminowana z osocza – jej okres biologicznego półtrwania wynosi około 2 minut (1,1 do 3,0 min.) u osób zdrowych – i powraca do wartości wyjściowych (10-35 pg/ml). W takich warunkach klirens metaboliczny wynosi około 2000 ml/min.

Klirens nie zmienia się ani u pacjentów ze skompensowaną marskością wątroby, ani u pacjentów z cukrzycą typu 2. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium końcowym obserwuje się zmniejszenie klirensu zależne od dawki leku.

Brak danych dotyczących wydzielania. Ponieważ jest to naturalny peptyd, prawdopodobnie jest on eliminowany w wyniku procesów rozkładu białka.

Cechy charakterystyczne w poszczególnych grupach pacjentów:

- Zaburzenia czynności nerek: u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $\leq 10$  ml/min) klirens metaboliczny jest zmniejszony, a stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym podwojone.
- Zaburzenia czynności wątroby: przewlekła choroba wątroby zdaje się nie mieć istotnego wpływu na klirens metaboliczny somatostatyny.
- Cukrzyca: kinetyka u osób z cukrzycą insulinoniezależną, bez towarzyszącej otyłości i u zdrowych ochotników, jest podobna.

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

#### Toksyczność ostra:

- Maksymalna, nie powodująca zgonu dawka somatostatyny podawana dożylnie u samic i samców myszy wynosi 24 mg/kg mc. Wartość tę należy porównać ze stosowaną u ludzi dawką nasycającą 250 µg somatostatyny, co odpowiada dawce 3,5 µg/kg mc., tj. mniej więcej 10 000 razy mniejszej niż maksymalna nieletalna dawka u myszy.
- Maksymalna, nie powodująca zgonu dawka somatostatyny podawana dożylnie u samic i samców szczurów, wynosi 10 mg/kg mc.
- Powrót do zdrowia zwierząt (myszy, szczury), które przeżyły nastąpił po 24 godzinach od podania preparatu. Nie obserwowano późnej śmiertelności (zgonów opóźnionych).

#### Toksyczność podostra:

Minimalne działanie toksyczne obserwowano u szczurów w przypadku, podawania somatostatyny w ciągłym wlewie dożylnym przez 4 tygodnie. Jedynym skutkiem był mniejszy przyrost masy ciała

u samców wynoszący tylko 11% po zastosowaniu największej badanej dawki – 1,8 mg/kg mc./dobę. Przy podawaniu somatostatyny w dawce do 1,8 mg/kg mc./dobę nie obserwowano żadnych zmian u samic szczurów. Nie obserwowano też żadnych zmian w przypadku podawania dawki 1,2 mg/kg mc./dobę u samic i samców małp *Cynomolgus*. Stężenie somatostatyny w osoczu, przy którym nie obserwowano wystąpienia działań niepożądanych, było od 86 do 865 razy większe niż terapeutyczne stężenie w osoczu u ludzi.

#### Badania genotoksyczności:

Badania nie wykazały możliwych działań mutagennych ani klastogennych substancji.

#### Badania dotyczące rozrodczości:

Nie przeprowadzano badań dotyczących wpływu na procesy rozrodcze, ponieważ produkt Somatostatin-Eumedica nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet w ciąży ani w okresie karmienia piersią. Somatostatyna powoduje występowanie działań niepożądanych dotyczących zachowania u rozwijających się szczurów. Nie obserwowano wpływu na narządy rozrodcze u samic i samców szczurów i małp, po 4 tygodniach podawania somatostatyny w ciągłym wlewie dożylnym. W literaturze opisano trwające 5 dni badanie, w którym zaobserwowano wpływ somatostatyny na komórki gonadotropowe przysadki i jajniki szczurów. Po 5 dniach podawania leku podskórnie w dawce 400 µg/kg mc./dobę stwierdzono przede wszystkim hamowanie aktywności komórek produkujących LH, hamowanie folikulogenezy i wzrost liczby atretycznych pęcherzyków jajnikowych.

#### Rakotwórczość:

Nie przeprowadzono badań nad rakotwórczością, ponieważ produkt leczniczy Somatostatin-Eumedica nie jest przeznaczony do długotrwałego stosowania.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Somatostatin-Eumedica, 0,25 mg

Proszek nie zawiera substancji pomocniczych.

Rozpuszczalnik: sodu chlorek, woda do wstrzykiwań.

Somatostatin-Eumedica, 3 mg

Proszek: wodorotlenek sodu lub stężony kwas solny.

Rozpuszczalnik: sodu chlorek, woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

24 miesiące

Po rekonstytucji przechowywać nie dłużej niż 24 godziny w lodówce (2°C – 8°C).

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

Somatostatin-Eumedica, 0,25 mg

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Somatostatin-Eumedica, 3 mg

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Proszek:

Somatostatin-Eumedica, 0,25 mg: Fiolka z bezbarwnego szkła (typu I) o pojemności 3 ml, zamknięta szarym korkiem bromobutylovym oraz kapslem.

Somatostatin-Eumedica, 3 mg: Ampułka z bezbarwnego szkła (typu I) o pojemności 3 ml.

Rozpuszczalnik: ampułka z bezbarwnego szkła (typu I) o pojemności 2 ml. Ampułka zawiera 1 ml rozpuszczalnika.

Somatostatin-Eumedica, 0,25 mg: 1 fiolka i 1 ampułka w tekturowym pudełku.

Somatostatin-Eumedica, 3 mg: 2 ampułki w tekturowym pudełku.

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

Somatostatin-Eumedica, 0,25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Przed zastosowaniem należy rozpuścić w 1 ml 0,9% chlorku sodu z załączonej do opakowania ampułki. Uzyskany roztwór powinien być bezbarwny i przejrzysty.

Somatostatin-Eumedica, 3 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Przed zastosowaniem należy rozpuścić w 1 ml 0,9% chlorku sodu z załączonej do opakowania ampułki, a następnie przed podaniem wstrzyknąć do butelki 500 ml 0,9 % chlorku sodu do infuzji.

Somatostatin-Eumedica, 3 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań można też rozpuścić w roztworze glukozy (5% i 10 %) lub w roztworze fruktozy (40%).

Pod względem mikrobiologicznym roztwory somatostatyny powinny być wykorzystane niezwłocznie po ich przygotowaniu. W innym razie czas i warunki przechowywania produktu w trakcie stosowania i przed zastosowaniem zależą od użytkownika i nie powinny przekraczać 24 godzin, w temperaturze 2 – 8°C, chyba że przygotowanie roztworu miało miejsce w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

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

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

EUMEDICA SA  
Winston Churchill Avenue 67  
B-1180 Bruksela, Belgia

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

Somatostatin-Eumedica, 0,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:  
4027

Somatostatin-Eumedica, 3 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:  
4028

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.02.1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.05.2014

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

WYTWÓRNA  
LABORATORIUM  
ul. Wł. Żeleńskiego 45  
Tel. (12) 633-33-53



EUCERYNY  
FARMACEUTYCZNE  
31-353 Kraków  
Fax. (12) 633-56-58

## Karta Charakterystyki

(zgodnie z Rozporządzeniem Komisji UE nr 453/2010, zmieniającym Rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (REACH) oraz Rozporządzeniem (WE) nr 1272/2008 (CLP))

### SEKCJA 1. IDENTYFIKACJA SUBSTANCJI/ MIESZANINY I IDENTYFIKACJA PRZEDSIĘBIORSTWA.

#### 1.1 Identyfikator produktu.

Nazwa produktu: **SPIRYTUS SKAŻONY HIBITANEM 0,5% COEL**

Wzór chemiczny:  $C_2H_5OH$ ;  $H_2O$ ;  $C_{34}H_{54}Cl_2N_{10}O_{14}$

Synonimy: Spirytus z hibanem, Spirytus z glukonianem chlorheksydyny

Numer CAS: -

Oznakowanie WE: -

#### 1.2 Istotne zidentyfikowane zastosowania substancji lub mieszaniny oraz zastosowania odradzane.

Produkt przeznaczony do użytku zewnętrznego, do dezynfekcji skóry i pola operacyjnego przed zabiegiem. Stosowany również do mycia rąk przed zabiegami i do przechowywania wyjąłowych narzędzi chirurgicznych.

#### 1.3 Dane dotyczące dostawcy karty charakterystyki.

Wytwórnia Euceryny Laboratorium Farmaceutyczne „COEL” S.J. E.Z.M. Konstanty

ul. Wł. Żeleńskiego 45, 31-353 Kraków

tel.(12) 633-33-53, fax.(12) 633-56-58

e-mail: [biuro@coel.krakow.pl](mailto:biuro@coel.krakow.pl)

Osoba odpowiedzialna za opracowanie Karty Charakterystyki: Dorota Pleszczuk, e-mail: [biuro@coel.krakow.pl](mailto:biuro@coel.krakow.pl)

#### 1.4 Numer telefonu alarmowego.

Informacja toksykologiczna w Polsce (42) 631 47 24 (w godz. 7.00 – 15.00) lub całą dobę 112

### SEKCJA 2. IDENTYFIKACJA ZAGROŻEŃ

#### 2.1 KLASYFIKACJA SUBSTANCJI LUB MIESZANINY

**Klasyfikacja zgodnie z Rozporządzeniem (WE) nr 1272/2008 w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania (CLP)**

Flam.Liq. 2; H225

Skin Irrit. 2; H315

Eye Irrit. 2; H319

Eye Dam.1H318

H335

**Klasyfikacja zgodnie z dyrektywą Rady 67/548/EWG**

F; R11

Xi; R36, R37, R38, R41

Znaczenie zwrotów R i H podano w sekcji 16 karty.

#### **Zagrożenia zdrowia:**

Działa drażniąco na skórę, oczy i drogi oddechowe. Ma działanie bakteriobójcze i bakteriostatyczne.

#### **Zagrożenie środowiska:**

Preparat nie wykazuje szkodliwego działania w środowisku naturalnym.

**Zagrożenia fizykochemiczne:**

Spiryтус skażony hibanem jest substancją wysoce łatwopalną. Pary są cięższe od powietrza. Z powietrzem tworzą mieszaniny wybuchowe.

**2.2 ELEMENTY OZNAKOWANIA**

**Piktogramy określające rodzaj zagrożenia:**



**Hasło ostrzegawcze: Niebezpieczeństwo**

**Zwroty wskazujące rodzaj zagrożenia:**

H225 – Wysoce łatwopalna ciecz i pary  
H315 – Działa drażniąco na skórę  
H318 – Powoduje poważne uszkodzenie oczu  
H319 – Działa drażniąco na oczy  
H335 – Może powodować podrażnienie dróg oddechowych

**Zwroty określające środki ostrożności:**

P102, P210, P233

**Zwroty określające warunki bezpiecznego stosowania:**

S2, S7, S16

Przed użyciem zapoznać się ze specjalnymi środkami ostrożności. Chronić przed dziećmi. W razie konieczności zasięgnięcia porady lekarza należy pokazać pojemnik lub etykietę. Nie używać przed zapoznaniem się i zrozumieniem wszystkich środków bezpieczeństwa. Przechowywać w zamkniętym opakowaniu, z dala od źródeł zapłonu.

**2.3 INNE ZAGROŻENIA**

**Brak informacji na temat spełnienia kryteriów PTB lub vPvB zgodnie z załącznikiem XIII**

**SEKCJA 3. SKŁAD/INFORMACJA O SKŁADNIKACH**

**3.1 SUBSTANCJE**

Nazwa substancji	Identyfikatory	% wag.	Klasyfikacja	
			67/548/EWG	Rozporządzenie WE Nr 1272/2008 (CLP)
Alkohol etylowy (760g/l)	Oznakowanie WE: 200-578-6 Numer CAS: 64-17-5 Numer rejestracyjny REACH: niedostępny	65,0	F; R11 Xi; R36, R37, R38, R41	Flam.Liq. 2; H225 Skin Irrit. 2; H315 Eye Irrit. 2; H319 Eye Dam.1H318 H335
Woda oczyszczona	Oznakowanie WE: 231-791-2 Numer CAS: 7732-18-5	32,5	-	-
Glukonian chlorheksydyny (20%)	Oznakowanie WE: 242-384-0 Numer CAS: 18472-51-0 Numer rejestracyjny REACH: niedostępny	2,5	Xn; R22 Xi; R36/37/38	Acute Tox. 4; H302 Skin Irrit. 2; H315 Eye Irrit. 2; H319 H335

Znaczenie zwrotów R i H podano w sekcji 16 karty.

## **SEKCJA 4. ŚRODKI PIERWSZEJ POMOCY**

### **4.1 OPIS ŚRODKÓW PIERWSZEJ POMOCY**

#### **Wdychanie**

Wyprowadzić poszkodowaną osobę ze skażonego oparami spirytusu z hibitanem środowiska. Ułożyć w pozycji leżącej, bezpiecznej (bocznej ustalonej). W razie konieczności wykonać sztuczne oddychanie i zapewnić pomoc lekarską.

#### **Kontakt ze skórą**

Zdjąć zanieczyszczoną odzież. Oczyszczyć skażoną skórę przemywając dużą ilością wody, a następnie wodą z łagodnym mydłem. W przypadku podrażnienia skóry zasięgnąć porady dermatologa.

#### **Kontakt z oczami**

Płukać oczy dużą ilością wody, przez minimum 15 minut, przy szeroko odchylonej powiece, aby zapewnić wypłukanie całej powierzchni między okiem a powieką. W razie konieczności skonsultować się z okulistą.

#### **Spożycie**

Przepłukać usta, a następnie podać poszkodowanemu do picia 1-2 szklanki wody. U osoby przytomnej wywołać wymioty lub wykonać płukanie żołądka. W razie potrzeby skonsultować się z lekarzem.

### **4.2 NAJWAŻNIEJSZE OSTRE I OPÓŹNIONE OBJAWY ORAZ SKUTKI NARAŻENIA.**

Brak danych.

### **4.3 WSKAZANIA DOTYCZĄCE WSZELKIEJ NATYCHMIASTOWEJ POMOCY LEKARSKIEJ I SZCZEGÓLNEGO POSTĘPOWANIA Z POSZKODOWANYM.**

Brak danych.

## **SEKCJA 5. POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU POŻARU**

### **5.1 ŚRODKI GAŚNICZE**

Dwutlenek węgla, proszki i piany gaśnicze, woda gaśnicza

### **5.2 SZCZEGÓLNE ZAGROŻENIA ZWIĄZANE Z SUBSTANCJĄ LUB MIESZANINĄ.**

W przypadku pożaru tworzą się niebezpieczne opary zawierające tlenki węgla, tlenki azotu, chlorowodór.

Zbiorniki i inne opakowania ze spirytusem skażonym hibitanem narażone na działanie ognia lub wysokiej temperatury mogą eksplodować.

### **5.3 INFORMACJE DLA STRAŻY POŻARNEJ**

Stosować niezależny aparat oddechowy oraz odzież ochronną.

Z powietrzem opary mogą tworzyć mieszaniny wybuchowe. Zagrożone pojemniki polewać z bezpiecznej odległości rozpylonym strumieniem wody. Nie stosować zwartych strumieni, gdyż może to spowodować rozrzucenie palącej się substancji, a tym samym rozprzestrzenienie ognisk pożaru. Pary są cięższe od powietrza i gromadzą się przy powierzchni ziemi oraz w dolnych częściach pomieszczeń.

## **SEKCJA 6. POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU NIEZAMIERZONEGO UWOLNIENIA DO ŚRODOWISKA**

### **6.1 INDYWIDUALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI, WYPOSAŻENIE OCHRONNE I PROCEDURY W SYTUACJACH AWARYJNYCH.**

Stosować odzież ochronną, szczelne okulary ochronne, rękawice. Ochrona dróg oddechowych z filtrem par oznaczonym kolorem brązowym i literą A oraz z filtrem cząsteczkowym P2. Usunąć źródła zapłonu.

### **6.2 ŚRODKI OSTROŻNOŚCI W ZAKRESIE OCHRONY ŚRODOWISKA.**

Nie dopuszczać do przedostania się preparatu do środowiska (gleby, cieków wodnych) i kanalizacji (ryzyko wybuchu). W razie potrzeby informować odpowiednie władze.

### **6.3 METODY I MATERIAŁY ZAPOBIEGAJĄCE ROZPRZESTRZENIANIU SIĘ SKAŻENIA I SŁUŻĄCE DO USUWANIA SKAŻENIA.**

Zebrać mechanicznie lub za pomocą substancji sorbujących (słoma, siano, trociny, wysuszony torf i in.) rozlany płyn do oznakowanego pojemnika. Przekazać do spalenia. Zanieczyszczoną powierzchnię spłukać wodą.

### **6.4 ODNIESIENIA DO INNYCH SEKCJI.**

Usuwać zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w sekcji 13.

## **SEKCJA 7. POSTĘPOWANIE Z SUBSTANCJAMI I MIESZANINAMI ORAZ ICH MAGAZYNOWANIE.**

### **7.1 ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO POSTĘPOWANIA.**

Zapewnić odpowiednią wentylację pomieszczeń. Unikać źródeł zapłonu. Nie palić podczas używania produktu. Myć ręce po pracy z produktem. Unikać kontaktu ze skórą i z oczami.

### **7.2 WARUNKI BEZPIECZNEGO MAGAZYNOWANIA, ŁĄCZNIE Z INFORMACJAMI DOTYCZĄCYMI WSZELKICH WZAJEMNYCH NIEZGODNOŚCI.**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym, szczelnie zamkniętym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w pomieszczeniu wentylowanym. Trzymać z dala od źródeł ognia i ciepła oraz substancji palnych i utleniających.

### **7.3 SZCZEGÓLNE ZASTOSOWANIA KOŃCOWE.**

Brak dostępnych danych.

## **SEKCJA 8. KONTROLA NARAŻENIA/ŚRODKI OCHRONY INDYWIDUALNEJ**

### **8.1 PARAMETRY DOTYCZĄCE KONTROLI**

**NDS** = 1900 mg/m<sup>3</sup> (dla czystego etanolu)

**NDSCh** – nieustalone

(wg rozporządzenia MIPS z dn. 29 listopada 2002; Dz.U. Nr 217, poz. 1833 z późniejszymi zmianami)

Zalecenia dotyczące procedury monitoringu zawartości składników niebezpiecznych w powietrzu – metodyka pomiarów:

-Rozporządzenie Ministra zdrowia z dnia 20 kwietnia 2005 r. w sprawie badań i pomiarów czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (Dz.U. Nr 73, poz. 645)

-PN-89/Z-01001/06. Ochrona czystości powietrza. Nazwy, określenia i jednostki. Terminologia dotycząca badań jakości powietrza na stanowiskach pracy.

-PN Z-04008-7:2002. Ochrona czystości powietrza. Pobieranie próbek. Zasady pobierania próbek powietrza w środowisku pracy i interpretacja wyników.

-PN-EN-689:2002. Powietrze na stanowiskach pracy – wytyczne oceny narażenia inhalacyjnego na czynniki chemiczne przez porównanie z wartościami dopuszczalnymi i strategią pomiarową.

Uwaga; Gdy stężenia substancji jest ustalone i znane, doboru środków ochrony indywidualnej należy dokonywać z uwzględnieniem stężenia substancji występującego na danym stanowisku pracy, czasu ekspozycji oraz czynności wykonywanych przez pracownika.

W sytuacji awaryjnej, jeżeli stężenie substancji na stanowisku pracy nie jest znane, stosować środki ochrony indywidualnej o najwyższej zalecanej klasie ochrony.

Pracodawca jest zobowiązany zapewnić, aby stosowane środki ochrony indywidualnej oraz odzież i obuwie robocze posiadały właściwości ochronne i użytkowe oraz zapewnić odpowiednie ich pranie, konserwację, naprawę i odkażanie.

Zalecane badania wstępne i okresowe pracowników należy przeprowadzić zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996r. w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikami oraz orzeczeń lekarskich wydanych do celów przewidzianych w Kodeksie Pracy (Dz.U. Nr 69/1996 r. poz. 332, ze zmianami Dz.U. Nr 37/2001 r. poz. 451)

### **8.2 KONTROLA NARAŻENIA.**

Stosowane środki ochrony osobistej powinny spełniać wymogi Rozporządzenia Ministra Gospodarki z dnia 21 grudnia 2005 r. w sprawie zasadniczych wymagań dla środków ochrony indywidualnej (Dz.U. Nr 259, poz. 2173).



**Ochrona dróg oddechowych:**

W przypadku odpowiedniej wentylacji nie jest wymagana. Ochrona konieczna, gdy tworzą się pary/aerozole (maski ochronne z pochłaniaczami par organicznych, filtrem gazowym A i filtrem cząsteczkowym P2, aparaty oddechowe).

**Ochrona oczu:**

Szczelne okulary ochronne.

**Ochrona skóry/ ochrona rąk:**

W przypadku długotrwałego lub powtarzającego się kontaktu używać odpornych na działanie etanolu rękawic ochronnych. Nosić roboczą odzież ochronną.

**Techniczne środki ochronne:**

Wentylacja pomieszczeń, gdy tworzą się opary produktu.

**Inne wyposażenie ochronne:**

Przy pracy z produktem odzież i obuwie ochronne.

**Zalecenia ogólne:**

Myć ręce po pracy z substancją. Trzymać z dala od środków spożywczych, napojów i pasz. Unikać bezpośredniego kontaktu ciała i dróg oddechowych z preparatem. Nie wdychać ar aerozoli. Zmieniać zanieczyszczone ubranie. Natychmiast usuwać rozlewy spirytusu skażonego hibitanem.

**Kontrola narażenia środowiska:**

Nie dopuszczać do przedostania się dużych ilości produktu do wód gruntowych, kanalizacji, ścieków lub gleby.

## **SEKCJA 9. WŁAŚCIWOŚCI FIZYCZNE I CHEMICZNE**

### **9.1 INFORMACJE NA TEMAT PODSTAWOWYCH WŁAŚCIWOŚCI FIZYCZNYCH I CHEMICZNYCH.**

Wygląd: przezroczysta, lotna, klarowna ciecz

Zapach: swoisty, charakterystyczny dla etanolu

Próg zapachu: brak danych

pH (20 °C): ok. 7

Temperatura topnienia [°C]: -114,15 (dla etanolu 96%)

Temperatura wrzenia [°C]: 78,3 (dla etanolu 96%)

Temperatura zapłonu, [°C]: 21

Szybkość parowania: brak danych

Górna granica wybuchowości, [% v/v]: 3,5 (dla etanolu 96%)

Dolna granica wybuchowości, [% v/v]: 15 (dla etanolu 96%)

Prężność par (20 °C) [hPa]: ok. 59 (dla etanolu 96%)

Gęstość par względem powietrza: brak danych

Gęstość (20 °C) [g/cm<sup>3</sup>]: 0,885 – 0,890

Rozpuszczalność: produkt łatwo rozpuszcza się w wodzie, alkoholach organicznych, eterach

Współczynnik podziału n-oktanol/woda: brak danych

Temperatura samozapłonu, [°C]: 425 (dla etanolu 96%)

Temperatura rozkładu, [°C]: brak danych

Lepkość: brak danych

Właściwości wybuchowe: brak danych

Właściwości utleniające: brak danych

Zawartość glukonianu chlorheksydyny [%]: 0,4 – 0,6

### **9.2 INNE INFORMACJE.**

Brak dodatkowych informacji.

## **SEKCJA 10. STABILNOŚĆ I REAKTYWNOŚĆ.**

### **10.1 REAKTYWNOŚĆ.**

Z powietrzem tworzy mieszaniny wybuchowe.

### **10.2 STABILNOŚĆ CHEMICZNA.**

Preparat stabilny w normalnych warunkach.

### **10.3 MOŻLIWOŚĆ WYSTĘPOWANIA NIEBEZPIECZNYCH REAKCJI.**

Brak dostępnych danych.

#### 10.4 WARUNKI, KTÓRYCH NALEŻY UNIKAĆ.

Ogrzewanie, wysoka temperatura, źródła ognia i zapłonu.

#### 10.5 MATERIAŁY NIEZGODNE.

Metale alkaliczne, tlenki alkaliczne, silne utleniacze, związki chlorowec-chlorowec.  
(trójtlenek chromu, chlorek chromylu, tlenek etylenu, fluor, nadchlorany, nadmanganian potasu, kwas siarkowy, kwas nadchlorowy, kwas nadmanganowy, tlenki fosforu, kwas azotowy, dwutlenek azotu, heksafluorek uranu, wodoru nadtlenek, chloroform w obecności silnych zasad)  
Możliwe niepożądane reakcje z niektórymi tworzywami sztucznymi.

#### 10.6 NIEBEZPIECZNE PRODUKTY ROZKŁADU.

Tlenek i dwutlenek węgla, tlenki azotu, chlorowodór, amoniak i małe ilości p-chloroaniliny.

### SEKCJA 11. INFORMACJE TOKSYKOLOGICZNE.

#### 11.1 INFORMACJE DOTYCZĄCE SKUTKÓW TOKSYKOLOGICZNYCH.

Dane dla etanolu 96%:

LD<sub>LD</sub>(doustnie, człowiek) = 6000 mg/kg  
LD<sub>50</sub>(doustnie, szczur) = 6200 mg/kg (substancja bezwodna)  
CL<sub>50</sub>(inhalacja, szczur) > 8000 mg/l/4h (substancja bezwodna)  
LD<sub>50</sub>(skóra, królik) > 20 000 mg/kg (substancja bezwodna)  
LC<sub>50</sub> (inhalacja, szczur) = 20 000 ppm/10h  
LC<sub>50</sub> (inhalacja, mysz) = 39 mg/m<sup>3</sup>/4h  
LD<sub>50</sub>(doustnie, mysz) = 3450 mg/kg  
LD<sub>50</sub>(doustnie, królik) = 6300 mg/kg

#### ***Działanie miejscowe (skóra, oczy, błony śluzowe, spożycie)***

**Kontakt ze skórą:** Może powodować silne podrażnienie, wysuszenie i odtłuszczenie. Mogą pojawić się bąble przy długotrwałym kontakcie ze skórą.

**Kontakt z oczami:** Występuje silne podrażnienie z zaczerwienieniem. Może dojść do poparzenia, chemicznego zapalenia spojówek, możliwe uszkodzenia rogówki.

**Wdychanie:** Następuje gwałtowne skrócenie oddechu z kaszlem, podrażnienie układu oddechowego i centralnego systemu nerwowego z nudnościami, bólem głowy, możliwa śpiączka, efekty narkotyczne. Silna inhalacja może powodować senność i zawroty głowy, duszności przy wysokim stężeniu par. Spirytus skażony hibitanem wchłaniany jest przez płuca powodując takie same objawy jak po spożyciu.

**Spożycie:** Wskutek spożycia następuje gwałtowne odwodnienie tkanki o charakterze oparzenia, zaburzenia psychiczne, zataczający się chód, bełkotliwa mowa. Trudności w oddychaniu, bóle żołądka, nudności, wymioty, biegunka, duszności. W groźniejszych przypadkach następuje utrata przytomności i rzadziej drgawki. Wchłonięty do krwiobiegu spirytus z hibitanem może być czasami przyczyną hemolizy.

Dawka śmiertelna etanolu: 5 – 8 g/kg masy ciała (350 – 500 ml czystego etanolu).

### SEKCJA 12. INFORMACJE EKOLOGICZNE.

#### 12.1 TOKSYCZNOŚĆ.

Dane dla alkoholu etylowego 96%:

Toksyczność ryb (pstrąg tęczy) LC<sub>50</sub> 12 900 – 15 300 mg/l/96h  
Toksyczność dla bakterii EC<sub>50</sub> 34 900 mg/l/5-30 min.

#### 12.2 TRWAŁOŚĆ I ZDOLNOŚĆ ROZKŁADU.

Łatwo biodegradowalny.

#### 12.3 ZDOLNOŚĆ DO BIOAKUMULACJI.

Brak danych.

#### 12.4 MOBILNOŚĆ W GLEBIE.

Produkt rozpuszcza się w wodzie i rozprzestrzenia w środowisku wodnym.

## **12.5 WYNIKI OCENY WŁASNOŚCI PBT I vPvB.**

Brak danych na temat spełniania kryteriów PBT lub vPvB zgodnie z załącznikiem XIII.

## **12.6 INNE SZKODLIWE SKUTKI DZIAŁANIA.**

Brak danych.

Produkt nie był testowany. Brak szczegółowych danych na temat ekotoksyczności preparatu. Nie należy dopuścić do przedostania się produktu do wód gruntowych, kanalizacji, ścieków lub gleby.

## **SEKCJA 13. POSTĘPOWANIE Z ODPADAMI.**

### **13.1 METODY UNIESZKODLIWIANIA ODPADÓW.**

Opróżnione opakowania jednorazowego użytku przekazać do upoważnionego odbiorców odpadów. W przypadku braku możliwości zagospodarowania produktu, likwidować na drodze spalania. Niszczyć zgodnie z obowiązującymi przepisami w zakresie utylizacji odpadów. Zapobiegać przedostaniu się produktu do wód powierzchniowych, gruntowych, gleb i kanalizacji.

Obowiązujące przepisy:

- Ustawa z dnia 27 kwietnia 2001 r. o odpadach (Dz.U. Nr 62, poz. 628) z późniejszymi zmianami.
- Ustawa z dnia 11 maja 2001 r. o opakowaniach i odpadach opakowaniowych (Dz.U. Nr 63, poz. 638) z późniejszymi zmianami.
- Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 27 września 2001 w sprawie katalogu odpadów (Dz.U. Nr 112, poz. 1206)

## **SEKCJA 14. INFORMACJE DOTYCZĄCE TRANSPORTU.**

Klasa bezpieczeństwa w transporcie wg ADR/RID/IMO: 3

Nalepki ostrzegawcze wg ADR/RID Nr 3:



### **14.1 Numer UN (ONZ)**

1170

### **14.2 PRAWIDŁOWA NAZWA PRZEWOZOWA.**

-

### **14.3 KLASA ZAGROŻENIA W TRANSPORCIE.**

3

### **14.4 GRUPA PAKOWANIA.**

II

### **14.5 ZAGROŻENIA DLA ŚRODOWISKA.**

33

### **14.6 SZCZEGÓLNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DLA UŻYTKOWNIKÓW.**

Brak dostępnych danych.

### **14.7 TRANSPORT LUZEM ZGODNIE Z ZAŁĄCZNIKIEM II DO KONWENCJI MARPOL 73/78 I KODEKSEM IBC.**

Brak danych.

## SEKCJA 15. INFORMACJE DOTYCZĄCE PRZEPISÓW PRAWNYCH

### 15.1 PRZEPISY PRAWNE DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA, ZDROWIA I OCHRONY ŚRODOWISKA SPECYFICZNE DLA SUBSTANCJI I MIESZANIN.

- Ustawa z dnia 11 stycznia 2001 r. o substancjach i preparatach chemicznych (Dz.U. Nr 11 poz. 84 z późniejszymi zmianami)
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 września 2003 r. w sprawie kryteriów i sposobu klasyfikacji substancji i preparatów chemicznych (Dz.U. Nr 171, poz. 1666) z późniejszymi zmianami
- Ustawa z dnia 27.04.2002r o odpadach (Dz. U. nr 87, poz.798)
- Ustawa z dnia 11.05.2001r o obowiązkach przedsiębiorców w zakresie gospodarowania niektórymi odpadami oraz opłacie produktowej i depozytowej (Dz. U. nr 63, poz.639)
- Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 27 września 2001 r. w sprawie katalogu odpadów (Dz.U. Nr 112, poz. 1206)
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 05.03.2009r w sprawie oznakowania opakowań substancji niebezpiecznych i preparatów niebezpiecznych oraz niektórych preparatów chemicznych (Dz. U. 09.53.439)
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 grudnia 2004 w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy związanej z występowaniem w miejscu pracy czynników chemicznych (Dz. U.05.11.86)
- Rozporządzenie parlamentu Europejskiego i Rady (WE) Nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008r w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 199/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (dziennik Urzędowy Unii Europejskiej L335/1 z dn.31.12.2008)
- Rozporządzenia WE nr 1907/2006 z dnia 18 grudnia 2006 w sprawie REACH.
- Rozporządzenie WE Nr 453/2010 z dnia 20 maja 2010 r. zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 Parlamentu europejskiego i Rady w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH).

### 15.2 OCENA BEZPIECZEŃSTWA CHEMICZNEGO.

Brak danych.

## SEKCJA 16. INNE INFORMACJE.

Zmiany w stosunku do wersji poprzedniej: aktualizacja ogólna.

Wykaz stosowanych zwrotów i symboli:

Wykaz zwrotów R:

- R11 – Substancja wysoce łatwopalna
- R22 – Działa szkodliwie po połknięciu
- R36 – Działa drażniąco na oczy
- R37 – Działa drażniąco na drogi oddechowe
- R38 – Działa drażniąco na skórę
- R41 – Ryzyko poważnego uszkodzenia oczu

Pełny tekst klasyfikacji [DSD/DPD]:

F – Substancja wysoce łatwopalna



Xi – Substancja drażniąca

Xn – Substancja szkodliwa

Pełny tekst klasyfikacji [CLP/GHS]:

Flam.Liq. 2 – Płyn łatwopalny. Kategoria 2

Skin Irrit. 2 – Działanie drażniące na skórę, Kategoria 2

Eye Irrit. 2 – Działanie drażniące na oczy, Kategoria 2

Eye Dam.1 – Działanie poważnie uszkadzające oczy, Kategoria 1

#### Acute Tox. 4 – Toksyczność ostra, Kategoria 4

##### Wykaz zwrotów H:

- H302 – Działa szkodliwie po połknięciu
- H315 – Działa drażniąco na skórę
- H318 – Powoduje poważne uszkodzenie oczu
- H319 – Działa drażniąco na oczy
- H225 – Wysoce łatwopalna ciecz i pary
- H335 – Może powodować podrażnienie dróg oddechowych

##### Wykaz zwrotów P:

- P102 – Chronić przed dziećmi
- P210 – Przechowywać z dala od źródeł ciepła/iskżenia/otwartego ognia/gorących powierzchni. – Palenie wzbronione
- P233 – Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty

##### Wykaz symboli bezpieczeństwa:

- S2 – Chronić przed dziećmi
- S7 – Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty
- S16 – Nie przechowywać w pobliżu źródeł zapłonu

Niniejsza karta charakterystyki substancji jest bezpośrednio przekazywana użytkownikowi Spirytusu skażonego hibitanem 0,5% COEL, bez zapewnień lub gwarancji, co do kompletności bądź szczegółowości odnośnie do wszystkich informacji lub zaleceń w niej zawartych.

Niniejsza karta nie jest żadną podstawą zobowiązującą do jakiejkolwiek odpowiedzialności jakiegokolwiek rodzaju ze strony dostawcy Spirytusu skażonego hibitanem 0,5% COEL. Wytwórnia Euceryny nie będzie odpowiedzialna za jakiekolwiek zejście śmiertelne, chorobę lub uszczerbek na zdrowiu jakiegokolwiek natury, będący następstwem zastosowania lub niewłaściwego wykorzystania karty charakterystyki substancji, której karta dotyczy.

Pracodawca jest zobowiązany do poinformowania wszystkich pracowników, którzy mają kontakt z produktem, o zagrożeniach i środkach ochrony osobistej wyszczególnionych w karcie charakterystyki. Niniejsza karta charakterystyki opracowana została na podstawie karty charakterystyki dostarczonej przez producenta i/lub internetowych baz danych oraz obowiązujących przepisów dotyczących niebezpiecznych substancji i preparatów chemicznych.

Informacje zawarte w niniejszej karcie przedstawiają aktualny stan naszej wiedzy i doświadczeń dotyczących bezpiecznego stosowania wyrobu.

Osoby biorące udział w obrocie substancją powinny zostać przeszkolone w zakresie postępowania, bezpieczeństwa i higieny.

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Wydział Farmacji  
Wydział Medycyny  
ul. Ząbkowska 40, 01-650 Warszawa  
REGION CIECHANÓW  
(15)

## 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

SULPERAZON 1 g

SULPERAZON 2 g

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Sulperazon 1 g: 500 mg cefoperazonu w postaci cefoperazonu sodowego

500 mg sulbaktamu w postaci sulbaktamu sodowego

Sulperazon 2 g: 1,0 g cefoperazonu w postaci cefoperazonu sodowego

1,0 g sulbaktamu w postaci sulbaktamu sodowego

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań domięśniowych, dożylnych i infuzji.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1. Wskazania do stosowania

#### *Monoterapia*

Sulperazon (cefoperazon z sulbaktamem) wskazany jest w leczeniu następujących zakażeń wywołanych przez wrażliwe drobnoustroje:

- **zakażeń dróg oddechowych (górnych i dolnych)** – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* (szczepy wytwarzające i nie wytwarzające penicylinazę), *Streptococcus pyogenes* (grupa A), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter species*.
- **zakażeń dróg moczowych (górnych i dolnych)** - *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*
- **zapalenia otrzewnej, zapalenia pęcherzyka żółciowego, zapalenia dróg żółciowych i innych zakażeń wewnątrz jamy brzusznej** - *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, i beztlenowe bakterie gram ujemne (w tym *Bacteroides fragilis*), *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterobacteriaceae*,
- **posocznicy** - *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus species*.
- **zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych** - *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*.

- **zapalenia skóry i tkanek miękkich** - *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*.
- **zakażeń kości i stawów** - *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*.
- **stanów zapalnych w obrębie miednicy, zapalenia błony śluzowej macicy, rzeżączki i innych zakażeń dróg rodnych** - *Neisseria gonorrhoeae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, bakterie beztlenowe, w tym *Bacteroides fragilis*.

#### *Leczenie skojarzone*

Ze względu na szeroki zakres działania przeciwbakteryjnego cefoperazonu z sulbaktamem, wiele zakażeń może być leczonych wyłącznie tym preparatem. Cefoperazon z sulbaktamem może być także stosowany równocześnie z innymi antybiotykami, jeżeli takie leczenie skojarzone jest wskazane. W przypadku równoczesnego stosowania aminoglikozydów należy kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.2 i punkt 6.2) w czasie trwania terapii.

### **4.2. Dawkowanie i sposób podawania**

#### *Stosowanie u dorosłych*

Zwykle dobową dawkę preparatu Sulperazon dla dorosłych wynosi 2 g do 4 g (substancje czynne w stosunku 1:1, czyli od 1 g do 2 g cefoperazonu i od 1 g do 2 g sulbaktamu) podawanych w równo podzielonych dawkach, co 12 godzin. W ciężkich zakażeniach dawkę tę można zwiększyć do 8 g na dobę, (tzn. 4 g cefoperazonu i 4 g sulbaktamu). U pacjentów otrzymujących substancje czynne leku w stosunku 1:1 może być konieczne dodatkowe podanie cefoperazonu. Lek należy podawać w dwóch dawkach równo podzielonych, co 12 godzin.

Zalecana maksymalna dawka dobową sulbaktamu wynosi 4 g.

#### *Stosowanie w niewydolności wątroby*

Patrz punkt 4.4.

#### *Stosowanie w niewydolności nerek*

U pacjentów ze znacznym upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) należy dostosować dawkę cefoperazonu z sulbaktamem, aby wyrównać zmniejszony klirens sulbaktamu. Pacjentom z klirensiem kreatyniny od 15 do 30 ml/min należy podawać maksymalnie 1 g sulbaktamu, co 12 godzin (maksymalna dawka dobową sulbaktamu wynosi 2 g), natomiast pacjentom z klirensiem kreatyniny poniżej 15 ml/min należy podawać maksymalnie 500 mg sulbaktamu, co 12 godzin (maksymalna dawka dobową sulbaktamu wynosi 1 g). W przypadkach ciężkich zakażeń może być konieczne dodatkowe podanie cefoperazonu.

Hemodializa zmienia znacząco parametry farmakokinetyczne sulbaktamu. Skracająca nieco okres półtrwania cefoperazonu w surowicy. Dlatego lek należy podawać po dializie.

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

Patrz punkt 5.2.

#### *Stosowanie u dzieci*

Dzieciom należy podawać, Sulperazon w dawkach od 40 do 80 mg na kg masy ciała na dobę (substancje czynne w stosunku 1:1), czyli od 20 do 40 mg/kg masy ciała na dobę cefoperazonu i od 20 do 40 mg/kg masy ciała na dobę sulbaktamu. Lek należy podawać, co 6 do 12 godzin, w 2 lub 3 równo podzielonych dawkach.

W przypadkach zakażeń ciężkich lub opornych na leczenie dawkę można zwiększyć do 160 mg/kg mc. na dobę (czyli 80 mg/kg mc. na dobę cefoperazonu). Lek należy podawać w dwóch, trzech lub czterech równo podzielonych dawkach. Patrz też punkt 4.4. oraz punkt 5.3.

#### *Stosowanie u noworodków*

U noworodków poniżej 8. dnia życia cefoperazon należy stosować co 12 godzin. Maksymalna dawka dobową sulbaktamu do stosowania u dzieci wynosi 80 mg/kg mc. na dobę. W przypadku, gdy konieczne jest stosowanie preparatu Sulperazon w dawce przekraczającej 80 mg cefoperazonu na 1 kg masy ciała na dobę, należy podać dodatkowo sam cefoperazon (patrz też punkt 4.4).

#### Sposób podawania (patrz też punkt 6.5)

##### *Podawanie dożylnie*

Do krótkotrwałych wlewów dożylnych zawartość każdej fiolki z preparatem Sulperazon należy rozpuścić w odpowiedniej objętości 5% roztworu glukozy, 0,9% roztworu chlorku sodu lub jałowej wody do wstrzykiwań, a następnie rozcieńczyć tym samym roztworem do objętości 20 ml. Wlew powinien trwać od 15 minut do 1 godziny.

Roztworu mleczanowego Ringera nie wolno stosować do początkowego rozpuszczenia leku (patrz punkt 6.2 oraz punkt 6.6). Może być natomiast zastosowany do wlewu dożylnego jako rozcieńczalnik rozpuszczonego wstępnie proszku Sulperazon.

Do wstrzykiwań dożylnych zawartość każdej fiolki należy rozpuścić w sposób opisany powyżej. Lek należy wstrzykiwać przez co najmniej 3 minuty.

##### *Podawanie domięśniowe*

Roztworu chlorowodoru lidokainy o stężeniu 2% nie wolno stosować do początkowego rozpuszczenia leku (patrz punkt 6.2 oraz punkt 6.5). Może być natomiast zastosowany do



wstrzykiwań domięśniowych.

#### **4.3. Przeciwwskazania**

Sulperazon jest przeciwwskazany u pacjentów nadwrażliwych na antybiotyki z grupy penicylin, sulbaktam, cefoperazon lub jakiegokolwiek antybiotyków z grupy cefalosporyn.

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

##### *Nadwrażliwość*

U pacjentów przyjmujących antybiotyki beta-laktamowe lub cefalosporyny występowały ciężkie reakcje nadwrażliwości (anafilaktyczne), niekiedy zakończone zgonem. Ryzyko wystąpienia takich reakcji jest większe u osób ze stwierdzoną w wywiadzie nadwrażliwością na różne alergeny. W razie wystąpienia reakcji alergicznej należy przerwać podawanie leku i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężkie reakcje anafilaktyczne należy natychmiast leczyć adrenaliną. Jeżeli zaistnieją wskazania należy podać tlen, steroidy dożylnie, przeprowadzić zabiegi na drogach oddechowych z intubacją włącznie.

##### *Stosowanie w niewydolności wątroby*

Cefoperazon jest w znacznym stopniu wydzielany z żółcią. U pacjentów ze schorzeniami wątroby i (lub) niedrożnością dróg żółciowych okres półtrwania cefoperazonu w surowicy jest na ogół wydłużony, a wydalanie z moczem zwiększone. Nawet u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby występują terapeutyczne stężenia cefoperazonu w żółci, a okres półtrwania wydłuża się tylko 2 do 4 razy.

U pacjentów z ciężką niedrożnością dróg żółciowych, ciężką chorobą wątroby lub w razie współistnienia zaburzeń czynności nerek ze wspomnianymi wyżej schorzeniami może być konieczna zmiana dawkowania leku.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek należy kontrolować stężenia cefoperazonu w surowicy krwi i w razie konieczności korygować dawkę leku. W takich przypadkach dawka nie powinna przekraczać 2 g cefoperazonu na dobę, o ile nie można ściśle kontrolować stężenia leku w surowicy krwi.

##### *Inne ostrzeżenia*

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, u kilku chorych leczonych cefoperazonem obserwowano niedobór witaminy K. Mechanizm tego zjawiska jest najprawdopodobniej związany z hamowaniem rozwoju flory jelitowej, która syntetyzuje tę witaminę. Ryzyko takie występuje u pacjentów będących na niepełnowartościowej diecie lub pacjentów, u których występuje zaburzone wchłanianie pokarmu (np. mukowiscydoza) oraz pacjentów długotrwale odżywianych parenteralnie. Należy u nich kontrolować czas protrombinowy (podobnie jak u pacjentów przyjmujących doustne antykoagulanty) i w razie konieczności podawać witaminę K.

Tak jak w przypadku innych antybiotyków, podczas długotrwałego stosowania preparatu Sulperazon może nastąpić wzrost niewrażliwych drobnoustrojów. Podczas leczenia pacjentów należy uważnie obserwować. Podobnie jak przy stosowaniu innych leków o silnym działaniu układowym, zaleca się przeprowadzać okresowo badania kontrolne czynności poszczególnych układów czy narządów. Dotyczy to w szczególności nerek, wątroby i układu krwiotwórczego. Należy szczególnie ściśle obserwować działanie leku u noworodków, zwłaszcza wcześniaków oraz u niemowląt i małych dzieci.

#### *Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego*

Podczas stosowania niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym także preparatu Sulperazon, obserwowano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego. U pacjentów, u których wystąpi biegunka w następstwie podawania preparatu Sulperazon, należy podczas ustalania rozpoznania uwzględnić możliwość rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego. W przypadku podejrzanego lub potwierdzonego poantybiotykowego rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego zaleca się przerwanie leczenia cefoperazonem i wdrożenie odpowiedniego postępowania. W cięższych przypadkach konieczne może być doustne podawanie metronidazolu lub wankomycyny. Przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę.

#### *Stosowanie w okresie niemowlęcym*

Stosowanie leku Sulperazon u niemowląt było skuteczne. Nie prowadzono szerszych badań nad podawaniem leku u wcześniaków i noworodków. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia wcześniaków i noworodków preparatem Sulperazon należy rozważyć potencjalne korzyści płynące z podania leku w stosunku do ryzyka, jakie wiąże się z jego zastosowaniem (patrz punkt 5.3).

Cefoperazon nie wypiera bilirubiny z wiązań z białkami osocza.

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

#### *Alkohol*

U pacjentów, którzy spożywali alkohol podczas leczenia cefoperazonem lub w ciągu 5 dni od ostatniego podania leku obserwowano reakcję disulfiramową: zaczerwienienie twarzy, pocenie się oraz bóle głowy i tachykardię. Podobną reakcję obserwowano w przypadku niektórych innych cefalosporyn, toteż pacjentów należy przestrzegać przed spożywaniem napojów alkoholowych w okresie leczenia cefoperazonem z sulbaktamem. U chorych żywionych przez zgłębnik lub pozajelitowo, należy unikać podawania roztworów zawierających etanol.

#### *Interakcje leku w badaniach laboratoryjnych*

Mogą wystąpić fałszywie dodatnie próby wykrywające glukozę w moczu metodą Benedicta lub Fehlinga.

#### 4.6. Ciąża i laktacja

##### *Stosowanie w okresie ciąży*

W badaniach nad rozrodczością przeprowadzonych na szczurach, stosowano dawki 10 razy większe od przewidzianych dla ludzi. Nie stwierdzono upośledzenia płodności ani uszkodzeń płodów. Sulbaktam i cefoperazon przenikają przez barierę łożyskową. Nie ma jednak dobrze udokumentowanych i dobrze kontrolowanych badań dotyczących kobiet ciężarnych. Ponieważ wyniki badań rozrodczości u zwierząt nie zawsze można przenosić na ludzi, lek ten należy stosować w okresie ciąży wyłącznie w razie zdecydowanej konieczności.

##### *Stosowanie w okresie karmienia piersią*

Z mlekiem matki wydzielane są tylko nieznaczne ilości sulbaktamu i cefoperazonu. Chociaż sulbaktam i cefoperazon przenikają do mleka matki tylko w nieznacznym stopniu, należy zachować ostrożność w czasie podawania preparatu kobietom karmiącym.

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

Doświadczenie kliniczne ze stosowania cefoperazonu i sulbaktamu wskazuje na małe prawdopodobieństwo wpływu na zdolność pacjenta do prowadzenia samochodów czy obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

#### 4.8. Działania niepożądane

Sulperazon jest na ogół dobrze tolerowany. Większość działań niepożądanych ma o lekkie lub umiarkowane nasilenie i pacjenci tolerują je podczas dalszego kontynuowania leczenia. Zestawione dane z prób klinicznych porównawczych i nieporównawczych z udziałem około 2 500 pacjentów wskazują na to, że najczęściej występują następujące działania niepożądane:

Przewód pokarmowy: Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, najczęściej podczas stosowania preparatu Sulperazon obserwowano działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Najczęściej zgłaszano biegunkę lub luźne stolce – u 3,9% pacjentów, rzadziej nudności i wymioty – u 0,6%.

Reakcje ze strony skóry: Jak w przypadku wszystkich penicylin i cefalosporyn, obserwowano nadwrażliwość objawiającą się wysypką plamisto-grudkową u 0,6% pacjentów, pokrzywką u 0,08% pacjentów. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego typu reakcji jest większe u pacjentów zgłaszających w wywiadzie alergię, a zwłaszcza nadwrażliwość na penicylinę.

Układ krwiotwórczy: Obserwowano nieznaczne zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych u 0,4% (5/1131) pacjentów. Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych po dłuższym stosowaniu preparatu może wystąpić przemijająca neutropenia, obserwowano ją u 0,5% (9/1696) pacjentów. U 5,5% (15/269) pacjentów w czasie podawania

antybiotyków z grupy cefalosporyn obserwowano występowanie dodatniego wyniku bezpośredniego testu Coombsa. Donoszono o obniżonym hematokrycie u 0,9% (13/1409) pacjentów i zmniejszonym stężeniu hemoglobiny u 0,9% (13/1416) pacjentów, o przemijającej eozynofilii u 3,5% (40/1130) pacjentów, trombocytopenii u 0,8% (11/1414) pacjentów i hipoprotrombinemii u 3,8% (10/262) pacjentów.

Różne: Ból głowy (0,04%), gorączka (0,5%), ból podczas wstrzykiwania (0,08%), dreszcze (0,04%).

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych: Opisywano przemijające zwiększenie wartości parametrów określających czynność wątroby: AspAT u 5,7% (94/1638), AlAT u 6,2% (95/1529), fosfataza zasadowa u 2,4% (37/1518), bilirubina u 1,2% (12/1040).

Reakcje miejscowe: Sulperazon jest dobrze tolerowany po podaniu domięśniowym. W niektórych przypadkach po podaniu tą drogą może wystąpić przemijający ból. Podobnie jak w czasie podawania innych penicylin i cefalosporyn, podawanie preparatu Sulperazon dożylnie przez cewnik u niektórych pacjentów (0,1%) może spowodować wystąpienie zapalenia żył w miejscu wstrzyknięcia.

Po wprowadzeniu leku na rynek zgłaszane były następujące działania niepożądane:

*Organizm jako całość:* reakcje anafilaktyczne (ze wstrząsem włącznie).

*Układ krążenia:* hipotonia.

*Przewód pokarmowy:* rzekomobłoniaste zapalenie jelit.

*Układ krwiotwórczy:* leukopenia.

*Skóra, przydatki:* świąd, zespół Stevensa-Johnsona.

*Układ moczowy:* krwiomocz.

*Naczynia krwionośne:* zapalenie naczyń.

#### **4.9. Przedawkowanie**

Dane dotyczące ostrej toksyczności soli sodowej cefoperazonu i sulbaktamu u ludzi są ograniczone. Oczekiwać można, że przedawkowanie leku wiązać się będzie głównie z nasileniem działań niepożądanych wymienionych powyżej. Wysokie stężenia antybiotyków beta-laktamowych w płynie mózgowo-rdzeniowym mogą wywoływać objawy neurologiczne, w tym drgawki, należy zatem wziąć to pod uwagę. Ponieważ cefoperazon i sulbaktam są usuwane z krążenia drogą hemodializy, procedura ta może przyspieszyć eliminację leków z organizmu w przypadku wystąpienia przedawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna: Cefalosporyna z inhibitorem  $\beta$ -laktamazy**

Preparat złożony Sulperazon jest dostępny w postaci suchego proszku do rozpuszczania.

Stosunek zawartości substancji czynnych wynosi 1:1.

Sól sodowa cefoperazonu jest półsyntetycznym antybiotykiem o szerokim spektrum działania z grupy cefalosporyn trzeciej generacji, który działa na wrażliwe drobnoustroje na etapie czynnego podziału, poprzez hamowanie biosyntezy mukopeptydu ściany komórkowej. Sulbaktam nie wykazuje istotnego działania przeciwbakteryjnego, z wyjątkiem działania na *Neiseriaceae* oraz *Acinetobacter*. Niemniej, badania biochemiczne na bezkomórkowych układach bakteryjnych wykazały, że substancja ta jest nieodwracalnym inhibitorem najważniejszych beta-laktamaz wytwarzanych przez drobnoustroje odporne na antybiotyki beta-laktamowe.

Możliwość działania sulbaktamu poprzez hamowanie rozkładu penicylin i cefalosporyn przez odporne drobnoustroje, potwierdzono w badaniach na komórkach szczepów opornych drobnoustrojów. W tych badaniach sulbaktam wykazywał działanie synergiczne z penicylinami i cefalosporynami. Sulbaktam wiąże się z niektórymi białkami wiążącymi penicyliny i dlatego szczepy wrażliwe stają się jeszcze bardziej wrażliwe na działanie skojarzone sulbaktamu z cefoperazonem w porównaniu do samego cefoperazonu.

Cefoperazon w skojarzeniu z sulbaktamem działa na wszystkie drobnoustroje wrażliwe na cefoperazon. Ponadto skojarzenie to wykazuje działanie synergiczne (wyrażone poprzez 4-krotne zmniejszenie MIC dla tego skojarzenia w porównaniu do MIC poszczególnych składników stosowanych osobno) na wiele drobnoustrojów:

- *Haemophilus influenzae*
- *Bacteroides species*
- *Staphylococcus species*
- *Acinetobacter calcoaceticus*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Escherichia coli*
- *Proteus mirabilis*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Morganella morganii*
- *Citrobacter freundii*
- *Enterobacter cloacae*
- *Citrobacter diversus*

Cefoperazon w skojarzeniu z sulbaktamem działa *in vitro* na wiele drobnoustrojów mających znaczenie kliniczne:

*Bakterie Gram-dodatnie:*

- *Staphylococcus aureus*, szczepy wytwarzające i nie wytwarzające penicylinazy
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Streptococcus pneumoniae* (poprzednio *Diplococcus pneumoniae*)
- *Streptococcus pyogenes* (paciorkowce beta-hemolizujące z grupy A)
- *Streptococcus agalactiae* (paciorkowce beta-hemolizujące z grupy B)
- Większość innych szczepów paciorkowców beta-hemolizujących
- Wiele szczepów *Streptococcus faecalis* (enterokoki)

*Bakterie Gram-ujemne:*

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella species*
- *Enterobacter species*
- *Citrobacter species*
- *Haemophilus influenzae*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*
- *Morganella morganii* (poprzednio *Proteus morganii*)
- *Providencia rettgeri* (poprzednio *Proteus rettgeri*)
- *Providencia species*
- *Serratia species* (włącznie z *S. marcescens*)
- *Salmonella i Shigella species*
- *Pseudomonas aeruginosa* i kilka innych gatunków *Pseudomonas species*
- *Acinetobacter calcoaceticus*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Neisseria meningitidis*
- *Bordetella pertussis*
- *Yersinia enterocolitica*

*Bakterie beztlenowe:*

- Pałeczki Gram-ujemne (w tym z *Bacteroides fragilis*, inne gatunki *Bacteroides species* i *Fusobacterium species*)
- Ziarenkowce Gram-dodatnie i Gram-ujemne (w tym z *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* i *Weillonella species*)
- Pałeczki Gram-dodatnie (w tym z *Clostridium*, *Eubacterium* i *Lactobacillus species*)

Ustalono następujące zakresy wrażliwości drobnoustrojów na cefoperazon z sulbaktamem:

Minimalne stężenie hamujące (MIC),  
[µg/ml]-wyrażone jako stężenie cefoperazonu,

Wykaz zmian w porównaniu z poprzednim wydaniem  
Wzrostki, 14.12.2013, 13.12.2013  
REDAKCYJNY  
(15)

Wrażliwe	≤16
Średnio wrażliwe	17-63
Oporne	≥64

Wielkość strefy (średnica) na krążku do badania wrażliwości,  
[mm] (met. Kirby-Bauer)

Wrażliwe	≥21
Średnio wrażliwe	16-20
Oporne	≤15

Do określenia MIC można użyć seryjnych rozcieńczeń sulbaktamu z cefoperazonem w stosunku 1:1 z zastosowaniem metody rozcieńczenia bulionu lub agaru. Zaleca się zastosowanie krążków do badania wrażliwości zawierających 30 µg sulbaktamu oraz 75 µg cefoperazonu. Wynik badania: "wrażliwy" oznacza, że prawdopodobnie drobnoustrój wywołujący zakażenie będzie reagował na leczenie cefoperazonem z sulbaktamem, natomiast wynik badania "oporny" oznacza, że drobnoustrój prawdopodobnie nie będzie reagował na lek. Wynik "średnio wrażliwy" wskazuje, że drobnoustrój może być wrażliwy na cefoperazon z sulbaktamem po zastosowaniu w większych dawkach lub gdy zakażenie jest ograniczone do tkanek lub płynów ustrojowych, w których występuje duże stężenie antybiotyku.

Zaleca się stosowanie opisanych poniżej limitów kontroli jakości dla krążków do badania wrażliwości zawierających 30 µg sulbaktamu i 75 µg cefoperazonu:

SZCZEP KONTROLNY	ŚREDNICA STREFY [mm]
------------------	----------------------

<i>Acinetobacter spp.</i> , ATCC 43498	26 - 32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , ATCC 27853	22 - 28
<i>Escherichia coli</i> , ATCC 25922	27 - 33
<i>Staphylococcus aureus</i> , ATCC 25923	23 - 30

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Okolo 84% dawki sulbaktamu oraz 25% dawki cefoperazonu po jednoczesnym podaniu tych leków jest wydalone przez nerki. Większość pozostałej dawki cefoperazonu jest wydalana z żółcią. Po podaniu sulbaktamu z cefoperazonem średni okres półtrwania sulbaktamu wynosi około 1 godzinę, natomiast cefoperazonu 1,7 godzin. Wykazano, że stężenia występujące w surowicy krwi są proporcjonalne do podanej dawki. Wyniki badań są zgodne z opisywanymi poprzednio w odniesieniu do obu leków podawanych osobno.

Średnie maksymalne stężenia sulbaktamu i cefoperazonu po podaniu 2 g preparatu Sulperazon (1 g sulbaktamu i 1 g cefoperazonu) dożylnie przez 5 minut wynosiły odpowiednio 130,2 oraz 236,8 µg/ml. Świadczy to o większej objętości dystrybucji dla sulbaktamu ( $V_d = 18,0 - 27,6$  l) w porównaniu do cefoperazonu ( $V_d = 10,2 - 11,3$  l).

Zarówno sulbaktam, jak cefoperazon łatwo przenikają do różnych tkanek i płynów ustrojowych, w tym do żółci, pęcherzyka żółciowego, skóry i jej przydatków, jajowodów, jajników, macicy i innych.

Nie ma dowodów na występowanie farmakokinetycznych interakcji pomiędzy sulbaktamem a cefoperazonem przy podawaniu tych leków w postaci preparatu złożonego.

Po podaniu wielu dawek nie stwierdzono ani istotnych zmian parametrów farmakokinetycznych obu substancji czynnych, ani nie obserwowano ich kumulacji podczas podawania, co 8 do 12 godzin.

### *Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby*

Patrz punkt 4.4.

### *Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia, podczas podania preparatu Sulperazon całkowity klirens sulbaktamu był ściśle skorelowany z oszacowanym klirensiem kreatyniny. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wykazano istotnie dłuższy okres półtrwania sulbaktamu (w dwóch osobnych badaniach średnio 6,9 oraz 9,7 godzin). Hemodializa powodowała istotne zmiany okresu półtrwania, całkowitego klirensu oraz objętości dystrybucji sulbaktamu. Nie stwierdzono istotnych różnic parametrów farmakokinetycznych cefoperazonu u pacjentów z niewydolnością nerek.

### *Stosowanie u pacjentów w wieku podeszłym*

Przeprowadzono badania parametrów farmakokinetycznych preparatu Sulperazon u osób w wieku podeszłym z niewydolnością nerek i zaburzoną czynnością wątroby. Zarówno sulbaktam, jak i cefoperazon wykazywały dłuższy okres półtrwania, mniejszy klirens i większe objętości dystrybucji



w porównaniu do parametrów uzyskanych u zdrowych ochotników. Stwierdzono korelację parametrów farmakokinetycznych sulbaktamu ze stopniem zaburzenia czynności nerek natomiast w przypadku cefoperazonu parametry farmakokinetyczne wykazywały dobrą korelację ze stopniem nasilenia zaburzeń czynności wątroby.

#### *Stosowanie u dzieci*

Badania przeprowadzone u dzieci nie wykazały istotnych zmian parametrów farmakokinetycznych poszczególnych składników leku (sulbaktamu i cefoperazonu) w porównaniu do odpowiednich parametrów u dorosłych. U dzieci średni okres półtrwania sulbaktamu wynosi od 0,91 do 1,42 godzin, a cefoperazonu od 1,44 do 1,88 godzin.

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

U młodych szczurów stosowanie cefoperazonu we wszystkich badanych dawkach powodowało występowanie objawów niepożądanych ze strony jąder. Podawanie podskórne 1000 mg na kg masy ciała na dobę (około 16 razy więcej niż średnia dawka dla dorosłego człowieka) powodowało zmniejszenie masy jąder, zahamowanie spermatogenezy, zmniejszenie populacji komórek zarodkowych, wakuolizację cytoplazmy komórek Sertoliego. Stopień uszkodzenia był zależny od stosowanej dawki (w zakresie od 100 do 1000 mg na kg masy ciała na dobę); mała dawka powodowała mniejsze zmiany w spermatocytach. Takiego działania nie obserwowano u dorosłych szczurów. Zmiany histologiczne były przemijające przy wszystkich poziomach dawek z wyjątkiem największych. Badania te jednak nie oceniały późniejszego rozwoju czynności rozrodczych u szczurów. Znaczenie wyników tych prac u ludzi jest nieznany.

Podczas podawania sulbaktamu i cefoperazonu (w stosunku 1:1) podskórnie noworodkom szczura przez okres jednego miesiąca stwierdzono zmniejszenie masy jąder oraz występowanie niedojrzałych cewek w grupie zwierząt, którym podawano substancje czynne w dawkach 300 + 300 mg/kg mc. na dobę. Nie wiadomo, czy wynik testu miał związek z podawaniem badanego leku, ponieważ stwierdzono duże różnice osobnicze pod względem stopnia dojrzałości jąder u noworodków szczura, a u zwierząt z grupy kontrolnej także stwierdzono występowanie niedojrzałych jąder. Nie obserwowano takich zjawisk u młodych psów, którym podawano substancje czynne leku w dawkach ponad 10 razy większych od dawek odpowiadających dawkom stosowanym u osób dorosłych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Nie ma.

## **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

### **Aminoglikozydy**

Z powodu niezgodności fizycznej nie należy mieszać roztworu preparatu Sulperazon z aminoglikozydami. W przypadkach, gdy bierze się pod uwagę leczenie skojarzone (patrz punkt 4.1) można je prowadzić w kolejnych krótkotrwałych wlewach dożylnych używając dwóch cewników dożylnych, które muszą być przepłukiwane odpowiednim płynem do rozcieńczania w czasie między podaniami leków (preparatu Sulperazon i aminoglikozydów). Zaleca się również, aby dawki podawanego preparatu Sulperazon były tak rozłożone w ciągu doby, aby odstęp czasu między podaniem tego leku a podaniem aminoglikozydu był jak najdłuższy.

### **Roztwór mleczanowy Ringera**

Nie należy stosować roztworu mleczanowego Ringera do początkowego rozpuszczenia leku. Wykazano bowiem, że w takim przypadku występuje niezgodność. Niemniej jednak przy dwustopniowym procesie rozpuszczania, kiedy do początkowego rozpuszczenia użyje się wody do wstrzykiwań, a do dalszego rozcieńczenia roztworu mleczanowego Ringera, niezgodność nie występuje (patrz punkt 6.5).

### **Lidokaina**

Nie należy stosować 2% roztworu chlorowodoru lidokainy do początkowego rozpuszczenia leku. Wykazano bowiem, że w takim przypadku występuje niezgodność. Niemniej jednak, kiedy do początkowego rozpuszczenia użyje się wody do wstrzykiwań, a do dalszego 2% roztworu chlorowodoru lidokainy, niezgodność taka nie występuje (patrz punkt 6.6).

## **6.3. Okres ważności:**

2 lata.

## **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Lek przechowywać w temp. do 25°C, chronić od światła.

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przed użyciem należy sprawdzić datę ważności leku podaną na opakowaniu.

Nie stosować leku po upływie terminu ważności!

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

Fiolka z przezroczystego szkła zabezpieczona gumowym korkiem i metalowym kapslem, w tekturowym pudełku.

Fiolki zawierają 500 mg cefoperazonu i 500 mg sulbaktamu lub 1 g cefoperazonu i 1 g sulbaktamu.

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

### *Przygotowanie leku*

Preparat zawierający sulbaktam i cefoperazon jest dostępny w fiolkach zawierających 1,0 g lub 2,0 g leku.

Dawka całk. [g]	Dawka sulbaktamu + cefoperazonu [g]	Objętość rozpuszczalnika [ml]	Maksymalne stężenie końcowe [mg/ml]
1,0	0,5 + 0,5	3,4	125 + 125
2,0	1,0 + 1,0	6,7	125 + 125

Wykazano, że preparat Sulperazon, który zawiera sulbaktam i cefoperazon jest zgodny z następującymi rozpuszczalnikami:

Woda do wstrzykiwań, 5% roztwór glukozy, 0,9% roztwór chlorku sodu, 5% roztwór glukozy w 0,225% roztworze chlorku sodu oraz 5% roztwór glukozy w 0,9% roztworze chlorku sodu przy stężeniach substancji czynnych wynoszących od 10 mg cefoperazonu i 5 mg sulbaktamu na 1 ml do 250 mg cefoperazonu i 125 mg sulbaktamu na 1 ml.

### *Roztwór mleczanowy Ringera*

Do początkowego rozpuszczenia leku należy użyć wody do wstrzykiwań (patrz punkt 6.2). W dwuetapowym procesie rozpuszczenia po rozpuszczeniu leku w wodzie do wstrzykiwań (jak przedstawiono w tabeli powyżej) płyn rozcieńcza się roztworem mleczanowym Ringera do uzyskania stężenia sulbaktamu 5 mg/ml (2 ml roztworu po początkowym rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań w 50 ml albo 4 ml roztworu po początkowym rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań w 100 ml roztworu mleczanowego Ringera).

### *Lidokaina*

Do początkowego rozpuszczenia leku należy użyć wody do wstrzykiwań (patrz punkt 6.2). Aby uzyskać stężenie cefoperazonu wynoszące 250 mg/ml lub powyżej, w dwuetapowym procesie rozpuszczania, po rozpuszczeniu leku w wodzie do wstrzykiwań (jak przedstawiono w tabeli powyżej) płyn rozcieńcza się 2% roztworem lidokainy do uzyskania roztworów zawierających do 250 mg cefoperazonu i 125 mg sulbaktamu na 1 ml w roztworze chlorowodorku lidokainy o stężeniu około 0,5%.

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

Pfizer Polska Sp. z o.o.; Ul. Rzymowskiego 28; 02-697 Warszawa; Tel. 22-549-38-00

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

10833, 10834

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

27. 04. 2004 r.

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

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych  
Wyrobków Medycznych i Produktów Biobójczych

ZATWIERDZA

dn. 28.10.2004 r.

**PREZES**  
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych  
Wyrobków Medycznych i Produktów Biobójczych

prof. dr hab. med. Michał Pirożyński

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tygacil 50 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda 5 ml fiolka produktu Tygacil zawiera 50 mg tygecykliny. Po rozpuszczeniu, 1 ml roztworu zawiera 10 mg tygecykliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji (proszek do sporządzania płynu do infuzji).

Proszek lub krążek barwy pomarańczowej.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Tygacil jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i dzieci w wieku od ośmiu lat (patrz punkty 4.4 oraz 5.1):

- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (cSSTI, ang. complicated skin and soft tissue infections), z wyjątkiem zakażeń stopy cukrzycowej (patrz punkt 4.4);
- powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne (cIAI, ang. complicated intra-abdominal infections).

Tygacil należy stosować jedynie wtedy, gdy zastosowanie alternatywnych antybiotyków nie jest właściwe (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania preparatów przeciwbakteryjnych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

##### *Dorośli*

Zalecane dawkowanie dla osób dorosłych: dawka początkowa 100 mg, a następnie 50 mg co 12 godzin przez 5 do 14 dni.

Czas trwania leczenia dobiera się w zależności od nasilenia objawów, lokalizacji zakażenia oraz klinicznej reakcji pacjenta na leczenie.

##### *Dzieci i młodzież (w wieku od 8 do 17 lat)*

Tygecyklinę stosuje się wyłącznie w leczeniu pacjentów w wieku 8 lat i starszych, po konsultacji z lekarzem mającym odpowiednie doświadczenie w leczeniu zakażeń.

Dzieci w wieku od 8 do <12 lat: 1,2 mg/kg mc. tygecykliny podawanej dożylnie co 12 godzin do maksymalnej dawki 50 mg co 12 godzin przez okres od 5 do 14 dni.

Młodzież w wieku od 12 do <18 lat: 50 mg tygecykliny co 12 godzin przez okres od 5 do 14 dni.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (stopień A i B w skali Child-Pugh) nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

U pacjentów (w tym dzieci i młodzieży) z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh) należy zmniejszyć dawkę tygecykliny o 50%. U dorosłych należy zmniejszyć dawkę podtrzymującą do 25 mg co 12 godzin, następującą po dawce nasycającej (100 mg). Podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh) należy zachować ostrożność i monitorować odpowiedź na leczenie (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ani u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tygacil u dzieci w wieku poniżej 8 lat. Dane nie są dostępne. Produktu leczniczego Tygacil nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 8 lat ze względu na ryzyko przebarwienia zębów (patrz punkty 4.4 i 5.1).

#### Sposób podawania

Tygecyklina jest przeznaczona wyłącznie do podawania we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 60 minut (patrz punkty 4.4 i 6.6). U dzieci i młodzieży zalecany czas podawania tygecykliny we wlewie wynosi 60 minut (patrz punkt 4.4).

Instrukcja dotycząca rozpuszczania i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Pacjenci, u których rozpoznano nadwrażliwość na antybiotyki tetracyklinowe, mogą być również uczuleni na tygecyklinę.

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

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich (cSSTI), powikłanymi zakażeniami wewnątrzbrzuszными (cIAI), zakażeniami stopy cukrzycowej, szpitalnymi zapaleniami płuc oraz w badaniach nad opornymi patogenami, stwierdzono większą liczbę zgonów wśród pacjentów leczonych tygecykliną w porównaniu z grupą kontrolną, leczoną aktywnym lekiem porównawczym. Przyczyny tych wyników pozostają niewyjaśnione, nie można jednak wykluczyć słabszej skuteczności i mniejszego bezpieczeństwa stosowania tygecykliny, niż badanych leków porównawczych.

#### Nadkażenie

U uczestniczących w badaniach klinicznych pacjentów z powikłanymi zakażeniami wewnątrzbrzuszными (cIAI, ang. complicated intra-abdominal infection), zaburzenia gojenia się ran

chirurgicznych związane były z nadkażeniami. Pacjentów, u których występują zaburzenia gojenia się ran, należy kontrolować w celu wykrycia nadkażeń (patrz punkt 4.8).

Wystąpienie nadkażeń, szczególnie szpitalnego zapalenia płuc, wydaje się wiązać z gorszymi wynikami leczenia. Należy ściśle kontrolować, czy u pacjenta nie występuje nadkażenie. Jeśli po rozpoczęciu leczenia tygecykliną okaże się, że u pacjenta występuje ognisko zakażenia inne niż powikłane zakażenie skóry i tkanek miękkich (cSSTI, ang. complicated skin and soft tissue infection) czy powikłane zakażenie wewnątrzbrzuszne, należy rozważyć wdrożenie alternatywnej antybiotykoterapii, o wykazanej skuteczności w leczeniu takich zakażeń.

### Anafilaksja

Po zastosowaniu tygecykliny donoszono o wystąpieniu mogących zagrażać życiu reakcji anafilaktycznych lub rzekomoanafilaktycznych (patrz punkty 4.3 i 4.8).

### Niewydolność wątroby

U pacjentów otrzymujących tygecyklinę notowano przypadki uszkodzenia wątroby, przeważnie spowodowane zastojem żółci, w tym przypadki niewydolności wątroby prowadzące do zgonu. Chociaż niewydolność wątroby u niektórych pacjentów leczonych tygecykliną może być spowodowana występującymi uprzednio chorobami lub równolegle stosowanymi innymi produktami leczniczymi, należy wziąć pod uwagę możliwy wpływ tygecykliny (patrz punkt 4.8).

### Antybiotyki tetracyklinowe

Antybiotyki z grupy glicylocyklin mają podobną budowę chemiczną do antybiotyków tetracyklinowych. Działania niepożądane tygecykliny oraz antybiotyków z grupy tetracyklin mogą być podobne i obejmować nadwrażliwość na światło, guz rzekomy mózgu, zapalenie trzustki oraz działanie antyanaboliczne, które prowadzi do zwiększenia stężenia azotu mocznikowego (BUN, ang. blood urea nitrogen), azotemii, kwasicy oraz hiperfosfatemii (patrz punkt 4.8).

### Zapalenie trzustki

W związku z leczeniem tygecykliną występowało (częstość: niezbyt często) ostre zapalenie trzustki, niekiedy ciężkie (patrz punkt 4.8). U pacjentów przyjmujących tygecyklinę, u których wystąpiły przedmiotowe lub podmiotowe objawy lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, sugerujące ostre zapalenie trzustki, należy rozważyć rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki. Większość z zaobserwowanych przypadków wystąpiła po przynajmniej jednym tygodniu leczenia. Notowane przypadki dotyczyły pacjentów bez znanych czynników ryzyka zapalenia trzustki. Zazwyczaj po przerwaniu leczenia tygecykliną u pacjentów następowała poprawa. Należy rozważyć przerwanie leczenia tygecykliną, jeśli podejrzewa się zapalenie trzustki.

### Koagulopatia

Tygecyklina może wydłużać zarówno czas protrombinowy (PT, ang. *prothrombin time*), jak i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT, ang. *activated partial thromboplastin time*). Ponadto u pacjentów, u których stosowano tygecyklinę, zgłaszano przypadki hipofibrynogenemii. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia tygecykliną i regularnie podczas jego trwania u pacjentów należy monitorować parametry krzepliwości krwi, takie jak PT, lub inne parametry pozwalające określić krzepliwość krwi, w tym stężenie fibrynogenu. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów ciężko chorych oraz u pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.5).

### Choroby występujące jednocześnie

Doświadczenia dotyczące leczenia zakażeń tygecykliną u pacjentów z występującymi jednocześnie ciężkimi chorobami są ograniczone.



W badaniach klinicznych dotyczących cSSTI, do najczęstszych rodzajów zakażeń u pacjentów leczonych tygecykliną należało zapalenie tkanki podskórnej (58,6%) i duże ropnie (24,9%). Do badań nie zakwalifikowano pacjentów z występującymi jednocześnie ciężkimi chorobami, jak choroby powodujące osłabienie odporności, pacjentów z zakażeniami owrzodzeniami odleżynowymi lub pacjentów z zakażeniami wymagającymi leczenia dłużej niż 14 dni (np. z martwiczym zapaleniem powięzi). Do badań zakwalifikowano jedynie ograniczoną liczbę pacjentów z dodatkowymi czynnikami obciążającymi, jak cukrzyca (25,8%), choroba naczyń obwodowych (10,4%), nadużywanie dożylnych substancji psychoaktywnych (4,0%) oraz zakażenie wirusem HIV (1,2%). Doświadczenia dotyczące leczenia pacjentów ze współistniejącą bakterią (3,4%) są również ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych grup pacjentów. Wyniki dużego badania u pacjentów z zakażeniem stopy cukrzycowej wykazały, że tygecyklina była mniej skuteczna niż lek porównawczy i dlatego nie jest wskazana do stosowania u tych pacjentów (patrz punkt 4.1).

W badaniach klinicznych dotyczących cIAI, do najczęstszych rodzajów zakażeń u pacjentów leczonych tygecykliną należało powikłane zapalenie wyrostka robaczkowego (50,3%) oraz - rzadziej - powikłane zapalenie pęcherzyka żółciowego (9,6%), perforacja jelita (9,6%), ropień wewnątrzbrzuszny (8,7%), perforacja wrzodu żołądka lub dwunastnicy (8,3%), zapalenie otrzewnej (6,2%) i powikłane zapalenie uchyłka (6,0%). 77,8% spośród tych pacjentów wymagało interwencji chirurgicznej z powodu zapalenia otrzewnej. Do badań zakwalifikowano niewielką liczbę pacjentów z występującymi jednocześnie ciężkimi chorobami, jak osłabienie odporności, pacjentów z wynikiem >15 w skali APACHE II (3,3%) lub pacjentów z mnogimi ropniami wewnątrzbrzuszными, u których konieczne jest leczenie chirurgiczne (11,4%). Doświadczenia dotyczące leczenia pacjentów ze współistniejącą bakterią (5,6%) są również ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych grup pacjentów.

Należy rozważyć zastosowanie skojarzonej terapii przeciwbakteryjnej w przypadku podawania tygecykliny pacjentom w ciężkim stanie, u których doszło do cIAI na skutek jawnej klinicznie perforacji ściany jelita lub u pacjentów z rozwijającą się posocznicą lub wstrząsem septycznym (patrz punkt 4.8).

Wpływ zastojów żółci na farmakokinetykę tygecykliny nie został ustalony. Wydzielanie z żółcią stanowi około 50% całkowitego wydalania tygecykliny. Dlatego należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów z zastojem żółci.

Podczas stosowania prawie każdego produktu przeciwbakteryjnego zgłaszano przypadki wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, o przebiegu od lekkiego do zagrażającego życiu. Rozpoznanie to należy zatem wziąć pod uwagę u pacjentów z biegunką występującą w trakcie lub po zakończeniu leczenia jakimkolwiek produktem przeciwbakteryjnym (patrz punkt 4.8).

Stosowanie tygecykliny może prowadzić do nadmiernego namnażania się mikroorganizmów opornych na ten antybiotyk, w tym grzybów. W trakcie leczenia należy starannie monitorować stan pacjentów (patrz punkt 4.8).

Wyniki badań z zastosowaniem tygecykliny u szczurów wykazały przebarwienie kości. Stosowanie tygecykliny u ludzi w okresie rozwoju zębów może być związane z trwałym przebarwieniem zębów (patrz punkt 4.8).

### Dzieci i młodzież

Doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem tygecykliny w leczeniu zakażeń u dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dlatego też stosowanie tego produktu u dzieci należy ograniczyć do sytuacji klinicznych, w których nie jest dostępne alternatywne leczenie przeciwbakteryjne.

Nudności i wymioty są bardzo częstymi działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.8). Należy zwrócić uwagę na ryzyko odwodnienia. U dzieci i młodzieży zalecany czas podawania tygecykliny we wlewie wynosi 60 minut.

Ból brzucha jest często zgłaszany u dzieci, podobnie jak u dorosłych. Ból brzucha może wskazywać na zapalenie trzustki. Jeśli rozwinie się zapalenie trzustki, należy przerwać leczenie tygecykliną.

Przed rozpoczęciem leczenia tygecykliną oraz regularnie w trakcie leczenia należy wykonywać badania czynności wątroby, oznaczenia parametrów krzepnięcia, parametrów hematologicznych oraz aktywności amylazy i lipazy.

Nie należy podawać produktu Tygacil dzieciom w wieku poniżej 8 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej oraz z uwagi na to, że tygecyklina może powodować trwałe przebarwienie zębów (patrz punkty 4.2 i 4.8).

#### Informacje dotyczące substancji pomocniczych

Produkt Tygacil zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 5 ml roztworu. Pacjentów na diecie ubogosodowej można poinformować, że ten produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Jednoczesne podawanie tygecykliny i warfaryny (w jednorazowej dawce 25 mg) zdrowym osobnikom prowadziło do zmniejszenia klirensu R-warfaryny i S-warfaryny odpowiednio o 40% i 23% oraz zwiększenia pola pod krzywą AUC odpowiednio o 68% i 29%. Mechanizm tego zjawiska nie został dotychczas wyjaśniony. W oparciu o dostępne dane uważa się, że ta interakcja nie może powodować znaczących zmian wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, ang. international normalized ratio). Jednakże tygecyklina może powodować wydłużenie czasu protrombinowego (PT, ang. prothrombin time) oraz częściowo aktywowanej tromboplastyny (czas kaolinowo-kefalinowy; aPTT, ang. activated partial thromboplastin time), dlatego u pacjentów otrzymujących jednocześnie tygecyklinę i leki przeciwzakrzepowe należy ściśle monitorować wyniki stosownych testów koagulacji (patrz punkt 4.4). Warfaryna nie wpływała na profil farmakokinetyczny tygecykliny.

Ponieważ tygecyklina nie podlega intensywnym przemianom metabolicznym, uważa się, że substancje czynne hamujące lub indukujące aktywność izoenzymów CYP-450 nie wpływają na klirens tygecykliny. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że tygecyklina nie jest ani kompetycyjnym, ani nieodwracalnym inhibitorem enzymów CYP-450 (patrz punkt 5.2).

Tygecyklina podawana w zalecanych dawkach zdrowym dorosłym nie wpływała na szybkość i stopień wchłaniania oraz klirens digoksyny (0,5 mg, a następnie 0,25 mg na dobę). Digoksyna nie wpływała na profil farmakokinetyczny tygecykliny. Zatem nie ma konieczności modyfikacji dawkowania podczas jednoczesnego stosowania tygecykliny i digoksyny.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono antagonizmu pomiędzy tygecykliną a innymi powszechnie stosowanymi grupami antybiotyków.

Jednoczesne stosowanie antybiotyków i doustnych środków antykoncepcyjnych może zmniejszać skuteczność działania antykoncepcyjnego.

Jednoczesne stosowanie tygecykliny i inhibitorów kalcyneuryny, takich jak takrolimus lub cyklosporyna, może prowadzić do zwiększenia najmniejszych stężeń tych inhibitorów w surowicy. W związku z tym podczas leczenia tygecykliną u pacjentów należy monitorować stężenie inhibitora kalcyneuryny w surowicy, aby nie dopuścić do toksycznego działania produktu leczniczego.

Z badania *in vitro* wynika, że tygecyklina jest substratem glikoproteiny P (P-gp). Jednoczesne podanie inhibitorów P-gp (np. ketokonazolu lub cyklosporyny) lub induktorów P-gp (np. ryfampicyny) może mieć wpływ na farmakokinetykę tygecykliny (patrz punkt 5.2).

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

##### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tygecykliny u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ tygecykliny na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Podobnie jak antybiotyki tetracyklinowe, tygecyklina może powodować trwałe uszkodzenie zębów (przebarwienie i ubytek szkliwa) oraz opóźnienie procesu kostnienia u płodów, narażonych na działanie produktu *in utero* w drugiej połowie ciąży, a także u dzieci w wieku poniżej 8 lat ze względu na odkładanie się antybiotyku w tkankach o szybkim cyklu metabolicznym wapnia oraz tworzenie kompleksów chelatowych z wapniem (patrz punkt 4.4).

Tygecykliny nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania tygecykliny.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tygecyklina/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie tygecykliny/metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie tygecykliną, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

##### Płodność

Nie badano wpływu tygecykliny na płodność u ludzi. Wyniki badań nieklinicznych tygecykliny przeprowadzonych na szczurach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność ani zdolność rozrodczą. Na podstawie analizy AUC, u samic szczura nie stwierdzono wpływu produktu na jajniki ani na cykl płodności po zastosowaniu w dawkach 4,7-krotnie większych niż dawka dobową stosowaną u ludzi (patrz punkt 5.3).

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

Mogą wystąpić zawroty głowy, co może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych III i IV fazy uczestniczyło łącznie 2 393 pacjentów z cSSTI i cIAI, leczonych tygecykliną.

W badaniach klinicznych najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, związanymi z leczeniem tym produktem leczniczym, były: przemijające nudności (21%) i wymioty (13%), zwykle występujące we wczesnej fazie leczenia (1. i 2. dzień), i mające na ogół nasilenie lekkie lub umiarkowane.

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem tygecykliny, zaobserwowanych w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do

obrotu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (> 1/10 000 do < 1/1000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		posocznica lub wstrząs septyczny, zapalenie płuc, ropień, zakażenia			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		wydłużenie czasu częściowo aktywowanej trombotoplastyny (aPTT), wydłużenie czasu protrombinowego (PT)	Małopłytkowość, zwiększenie wartości INR (ang. <i>international normalized ratio</i> )	hipofibrynogenemia	
Zaburzenia układu immunologicznego					reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne* (patrz punkty 4.3 i 4.4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipoglikemia, hipoproteinemia			
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy			
Zaburzenia naczyniowe		zapalenie żył	zakrzepowe zapalenie żył		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, biegunka	ból brzucha, niestrawność, jadłowstręt	ostre zapalenie trzustki (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy, hiperbilirubinemia	żółtaczką, uszkodzenie wątroby, przeważnie z zastojem żółci		niewydolność wątroby* (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia		świąd, wysypka			ciężkie reakcje

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (> 1/10 000 do < 1/1000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
skóry i tkanki podskórnej					skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zaburzenia gojenia się ran, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy	stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia		
Badania diagnostyczne		zwiększenie aktywności amylazy w surowicy, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi			
*Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu					

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Działania charakterystyczne dla antybiotyków*

Rzekomobloniaste zapalenie jelita grubego o przebiegu od lekkiego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.4).

Nadmierne namnażanie się niewrażliwych mikroorganizmów, w tym grzybów (patrz punkt 4.4).

##### *Działania charakterystyczne dla tetracyklin*

Antybiotyki z grupy glicylocyklin mają podobną budowę chemiczną do antybiotyków tetracyklinowych. Działania niepożądane antybiotyków z grupy tetracyklin mogą obejmować nadwrażliwość na światło, guz rzekomy mózgu, zapalenie trzustki oraz działanie antyanaboliczne, które prowadzi do zwiększenia stężenia azotu mocznikowego we krwi, azotemii, kwasicy oraz hiperfosfatemii (patrz punkt 4.4).

Stosowanie tygecykliny w okresie rozwoju zębów może być związane z ich trwałym przebarwieniem (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych III i IV fazy, dotyczących cSSTI i cIAI, ciężkie działania niepożądane związane z zakażeniem zgłaszano częściej u pacjentów leczonych tygecykliną (7,1%) niż w grupach kontrolnych, leczonych lekiem porównawczym (5,3%). Stwierdzono znaczącą różnicę w częstości występowania posocznicy lub wstrząsu septycznego u pacjentów leczonych tygecykliną (2,2%) w porównaniu z lekiem porównawczym (1,1%).

Zaburzenia aktywności AspAT i AlAT u pacjentów leczonych tygecykliną zgłaszano w okresie po leczeniu częściej niż u pacjentów otrzymujących leki porównawcze, które z kolei wywoływały te zaburzenia częściej podczas leczenia.

We wszystkich badaniach III i IV fazy, dotyczących cSSTI i cIAI, zgon nastąpił u 2,4% (54/2216) pacjentów otrzymujących tygecyklinę i u 1,7% (37/2206) pacjentów otrzymujących leki porównawcze.

### Dzieci i młodzież

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, pochodzące z dwóch badań farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2). W badaniach tych nie zaobserwowano żadnych nowych lub nieoczekiwanych działań niepożądanych związanych z tygecykliną.

W otwartym badaniu farmakokinetycznym z zastosowaniem coraz większych, pojedynczych dawek tygecykliny, oceniano bezpieczeństwo stosowania tego produktu u 25 dzieci w wieku od 8 do 16 lat, u których niedawno wyleczono zakażenie. Profil działań niepożądanych tygecykliny u tych 25 dzieci był zasadniczo zgodny z obserwowanym u dorosłych.

Bezpieczeństwo stosowania tygecykliny oceniano również w otwartym badaniu farmakokinetycznym z zastosowaniem coraz większych, wielokrotnych dawek leku u 58 dzieci w wieku od 8 do 11 lat z cSSTI (n=15), cIAI (n=24) lub pozaszpitalnym zapaleniem płuc (n=19). Profil działań niepożądanych u tych 58 pacjentów był zasadniczo zgodny z obserwowanym u dorosłych, z wyjątkiem nudności (48,3%), wymiotów (46,6%) i zwiększonej aktywności lipazy w surowicy (6,9%), które występowały częściej u dzieci niż u dorosłych.

### 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Brak szczegółowych informacji dotyczących leczenia przedawkowania. Po dożylnym podaniu tygecykliny w pojedynczej dawce 300 mg w ciągu 60 minut u zdrowych ochotników stwierdzono zwiększenie częstości występowania nudności i wymiotów. Tygecyklina nie jest w znaczących ilościach usuwana podczas hemodializy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, tetracykliny, kod ATC: J01AA12.

### Mechanizm działania

Tygecyklina, antybiotyk glicylocyklinowy, hamuje proces translacji białek w komórkach bakterii poprzez wiązanie się z podjednostką 30S rybosomu i blokowanie przyłączania cząsteczek aminoacylo-tRNA do miejsca A rybosomu. Zapobiega to wbudowywaniu reszt aminokwasowych do wydłużających się łańcuchów peptydowych.

Tygecyklina jest zaliczana do substancji o działaniu bakteriostatycznym. Podczas stosowania tygecykliny w stężeniu 4-krotnie przekraczającym najmniejsze stężenie hamujące (MIC, ang. Minimum Inhibitory Concentration) obserwowano 2-krotne (w skali logarytmicznej) zmniejszenie liczebności kolonii *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*.

### Mechanizm oporności

Tygecyklina jest w stanie pokonać dwa główne mechanizmy oporności na tetracykliny – ochrony rybosomu i pompy usuwającej antybiotyk z komórki bakteryjnej (ang. efflux). Jednakże u opornych na minocyklinę wyizolowanych szczepów *Enterobacteriaceae* wykazano występowanie oporności krzyżowej z tygecykliną. Oporność ta wywołana jest działaniem pomp usuwających lek z komórki i warunkujących tzw. wielolekooporność (MDR, ang. multi drug resistance). Pomiędzy tygecykliną i większością grup antybiotyków nie występuje oporność krzyżowa, związana z miejscem docelowego działania antybiotyku.

Tygecyklina jest podatna na kodowane chromosomalnie, wielolekowe pompy usuwające produkt z komórki u bakterii z rodziny *Proteae* i u *Pseudomonas aeruginosa*. Patogeny z rodziny *Proteae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp. i *Morganella* spp.) na ogół wykazują mniejszą wrażliwość na działanie tygecykliny, niż inni przedstawiciele *Enterobacteriaceae*. Obniżenie wrażliwości w obu grupach przypisuje się nadekspresji niespecyficznej wielolekowej pompy AcrAB. Zmniejszenie wrażliwości *Acinetobacter baumannii* przypisuje się nadekspresji pompy AdeABC.

### Wartości graniczne

Poniżej przedstawiono wartości graniczne najmniejszego stężenia hamującego (MIC) ustalone przez European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST):

*Staphylococcus* spp.: W≤0,5 mg/l; O>0,5 mg/l

*Streptococcus* spp. z wyjątkiem *S. pneumoniae*: W≤0,25 mg/l; O>0,5 mg/l

*Enterococcus* spp.: W≤0,25 mg/l; O>0,5 mg/l

*Enterobacteriaceae*: W≤1<sup>(^)</sup>mg/l; O>2 mg/l

<sup>(^)</sup> W warunkach *in vitro* tygecyklina wykazuje słabsze działanie na *Proteus*, *Providencia* i *Morganella* spp.

Istnieją dowody kliniczne, potwierdzające skuteczność tygecykliny przeciwko bakteriom beztlenowym, wywołującym mieszane zakażenia wewnątrzbrzuszne, jednak nie ustalono korelacji pomiędzy wartościami MIC, danymi farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi oraz przebiegiem klinicznym. Dlatego nie podano granicznych wartości wrażliwości. Należy pamiętać, że zakres wartości MIC tygecykliny dla drobnoustrojów należących do rodzajów *Bacteroides* oraz *Clostridium* jest szeroki i wartości te mogą przekraczać 2 mg/l.

Istnieją ograniczone dowody na skuteczność kliniczną tygecykliny wobec enterokoków. Tym niemniej w badaniach klinicznych wykazano odpowiedź na leczenie tygecykliną wewnątrzbrzusznych zakażeń mieszanych.

### Wrażliwość

Rozkład nabytej oporności wśród poszczególnych gatunków drobnoustrojów może zmieniać się w zależności od położenia geograficznego i czasu, dlatego zaleca się uwzględnienie lokalnych danych na temat oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. Jeżeli, ze względu na występujący lokalnie rozkład oporności, zastosowanie produktu w co najmniej kilku typach zakażeń budzi wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

<b>Drobnoustroje</b>
<b>Gatunki bakterii zwykle wykazujące wrażliwość</b>
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus</i> spp.† <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * Grupa <i>Streptococcus anginosus</i> * (w tym <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> i <i>S. constellatus</i> ) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Paciorkowce grupy <i>viridans</i>  <u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> *  <u>Bakterie beztlenowe</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp.† <i>Prevotella</i> spp.
<b>Gatunki bakterii, w przypadku których może wystąpić oporność nabyta</b>
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>  <u>Bakterie beztlenowe</u> Grupa <i>Bacteroides fragilis</i> †
<b>Organizmy wykazujące oporność naturalną</b>
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

\* Oznacza gatunki, w przypadku których w badaniach klinicznych wykazano zadowalającą skuteczność produktu.

† Patrz punkt 5.1, *Wartości graniczne*, powyżej.

### Elektrofizjologia serca

W randomizowanym, czteroramiennym badaniu z grupą kontrolną, przyjmującą placebo i aktywny produkt, prowadzonym w układzie naprzemiennym, mającym na celu dokładną analizę odstępu QTc, w którym brało udział 46 zdrowych uczestników, nie stwierdzono istotnego wpływu tygecykliny na długość odstępu QTc po podaniu pojedynczej dawki dożylniej, wynoszącej 50 lub 200 mg.

### Dzieci i młodzież

W otwartym badaniu z zastosowaniem coraz większych, wielokrotnych dawek tygecykliny (0,75; 1 lub 1,25 mg/kg mc.) lek ten podawano 39 dzieciom w wieku od 8 do 11 lat z cIAI lub cSSTI. Wszyscy



pacjenci otrzymywali tygecyklinę dożylnie przez minimum 3 kolejne dni, a maksymalnie przez 14 kolejnych dni. Możliwa była zmiana stosowanego leczenia na antybiotyk doustny, począwszy od dnia 4.

Wyleczenie kliniczne oceniano po upływie 10–21 dni od podania ostatniej dawki produktu. Dane dotyczące odpowiedzi klinicznej w zmodyfikowanej populacji objętej zamiarem leczenia (mITT, ang. modified intent-to-treat) przedstawiono w poniższej tabeli.

<b>Wyleczenie kliniczne, populacja mITT</b>			
	0,75 mg/kg mc.	1 mg/kg mc.	1,25 mg/kg mc.
Wskazanie	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
cIAI	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
cSSTI	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Ogółem	9/10 (90,0)	8/13 (62,0%)	12/16 (75,0)

Do powyższych danych dotyczących skuteczności należy podchodzić ostrożnie, ponieważ w tym badaniu dozwolone było jednoczesne stosowanie innych antybiotyków. Ponadto należy również wziąć pod uwagę małą liczbę pacjentów uczestniczących w badaniu.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Tygecyklina jest podawana dożylnie, dlatego jej dostępność biologiczna wynosi 100%.

### Dystrybucja

Tygecyklina w warunkach *in vitro*, w zakresie stężeń obserwowanych podczas badań klinicznych (0,1-1,0 µg/ml), wiąże się z białkami osocza w około 71-89%. W badaniach farmakokinetycznych, prowadzonych na zwierzętach i u ludzi, wykazano dobrą dystrybucję tkankową tygecykliny.

U szczurów, którym podawano pojedyncze lub wielokrotne dawki tygecykliny, znakowanej izotopem <sup>14</sup>C, stwierdzono dobrą dystrybucję radioaktywności do większości tkanek, przy czym największą całkowitą ekspozycję obserwowano w szpiku kostnym, śliniankach, tarczycy, śledzionie i nerkach. U ludzi objętość dystrybucji tygecykliny w stanie stacjonarnym wynosiła średnio od 500 do 700 l (7 do 9 l/kg), co oznacza, że dystrybucja tygecykliny znacznie przekracza objętość osocza i dochodzi do koncentracji produktu w tkankach.

Brak danych potwierdzających, że tygecyklina może przenikać przez barierę krew-mózg u ludzi.

W badaniach klinicznych, dotyczących właściwości farmakologicznych podczas stosowania zalecanego schematu dawkowania: początkowo 100 mg, a następnie 50 mg co 12 godzin, maksymalne stężenie tygecykliny w surowicy w stanie stacjonarnym ( $C_{max}$ ) wyniosło 866±233 ng/ml w przypadku podawania w 30-minutowej infuzji oraz 634±97 ng/ml w przypadku infuzji 60-minutowej. Pole pod krzywą ( $AUC_{0-12 h}$ ) w stanie stacjonarnym wyniosło 2349±850 ng•h/ml.

### Metabolizm

Ocenia się, że średnio mniej niż 20% tygecykliny podlega metabolizmowi przed wydaleniem. Po podaniu tygecykliny znakowanej izotopem <sup>14</sup>C zdrowym mężczyznom ochotnikom stwierdzono, że głównym źródłem izotopu <sup>14</sup>C w moczu i stolcu była niezmieniona tygecyklina; wykazano również obecność glukuronidu, metabolitu N-acetylowego oraz epimeru tygecykliny.

W badaniach *in vitro* wykazano, że tygecyklina nie powoduje kompetycyjnego hamowania metabolizmu z udziałem któregośkolwiek z następujących 6 izoenzymów cytochromu P-450 (CYP):

1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 w mikrosomach ludzkiej wątroby. Ponadto tygecyklina nie wykazuje zależności od NADPH w hamowaniu CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oraz CYP3A, co świadczy o tym, że nie występuje taki mechanizm hamowania tych enzymów CYP.

### Eliminacja

Wartość odzysku pełnej dawki radioaktywności w kale i moczu po podaniu tygecykliny znakowanej izotopem  $^{14}\text{C}$  wskazuje, że 59% dawki jest wydalane z żółcią i kałem, a 33% dawki z moczem. Reasumując, główną drogą eliminacji tygecykliny jest wydzielanie z żółcią w niezmienionej postaci, a glukuronidacja oraz wydalanie przez nerki niezmienionej tygecykliny stanowią dodatkowe drogi eliminacji.

Klirens całkowity tygecykliny po podaniu dożylnym wynosi 24 l/godz., przy czym klirens nerkowy stanowi około 13% klirensu całkowitego. Proces eliminacji tygecykliny z osocza ma przebieg wielowykładniczy; średni końcowy okres półtrwania po podaniu dawek wielokrotnych wynosi 42 godz., przy czym istnieje znaczna zmienność osobnicza.

Z badań *in vitro* z zastosowaniem komórek Caco-2 wynika, że tygecyklina nie hamuje przepływu digoksyny, co sugeruje, że nie jest ona inhibitorem glikoproteiny P (P-gp). Dane te, uzyskane z badań *in vitro*, są zgodne z brakiem wpływu tygecykliny na klirens digoksyny, co zaobserwowano w wyżej opisanym badaniu interakcji leków *in vivo* (patrz punkt 4.5).

Tygecyklina jest substratem P-gp, co stwierdzono na podstawie badania *in vitro* z zastosowaniem linii komórek z nadekspresją P-gp. Możliwy udział transportu, odbywającego się za pośrednictwem P-gp, w rozmieszczeniu tygecykliny *in vivo* nie jest znany. Jednoczesne podawanie inhibitorów P-gp (np. ketokonazolu lub cyklosporyny) lub induktorów P-gp (np. ryfampicyny) może mieć wpływ na farmakokinetykę tygecykliny.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, po podaniu pojedynczej dawki tygecykliny nie stwierdzono zmian właściwości farmakokinetycznych. Jednakże u osób z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B i C w skali Child-Pugh) stwierdzono zmniejszenie ogólnoustrojowego klirensu tygecykliny odpowiednio o 25% i 55% oraz wydłużenie okresu półtrwania odpowiednio o 23% i 43% (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $<30$  ml/min,  $n=6$ ), podanie pojedynczej dawki tygecykliny nie wpłynęło na właściwości farmakokinetyczne. Pole pod krzywą (AUC) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek było o 30% większe, niż u osób z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2).

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie zaobserwowano ogólnych różnic w farmakokinetyce pomiędzy zdrowymi osobami w podeszłym wieku i osobami młodszymi (patrz punkt 4.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Farmakokinetykę tygecykliny przebadano w trakcie dwóch badań klinicznych. Do pierwszego badania zakwalifikowano dzieci w wieku od 8 do 16 lat ( $n=24$ ), którym dożylnie przez 30 minut podawano pojedyncze dawki tygecykliny (0,5, 1 lub 2 mg/kg mc. do maksymalnej dawki wynoszącej odpowiednio 50 mg, 100 mg i 150 mg). Drugie badanie przeprowadzono u dzieci w wieku od 8 do 11 lat, którym co 12 godzin podawano dożylnie przez 30 minut wielokrotne dawki tygecykliny (0,75, 1 lub 1,25 mg/kg mc. do maksymalnej dawki 50 mg). W badaniach tych nie podawano dawki nasycającej. Parametry farmakokinetyczne zamieszczono w tabeli poniżej.

<b>Dawka znormalizowana do 1 mg/kg mc., średnia <math>\pm</math> odchylenie standardowe, <math>C_{\max}</math> i AUC tygecykliny u dzieci</b>			
Wiek (lata)	N	$C_{\max}$ (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
Dawka pojedyncza			
8–11	8	3881 $\pm$ 6637	4034 $\pm$ 2874
12–16	16	8508 $\pm$ 11433	7026 $\pm$ 4088
Dawka wielokrotna			
8–11	42	1911 $\pm$ 3032	2404 $\pm$ 1000
* AUC <sub>0–∞</sub> po podaniu dawki pojedynczej, AUC <sub>0–12 h</sub> po podaniu dawek wielokrotnych			

Docelowa wartość AUC<sub>0–12 h</sub> u dorosłych, po podaniu zalecanej dawki nasycającej 100 mg oraz dawki 50 mg co 12 godzin, wynosiła średnio 2500 ng•h/ml.

W populacyjnej analizie farmakokinetyki danych z obu badań wykazano, że parametrem związanym z klirensiem tygecykliny u dzieci w wieku 8 lat i starszych była masa ciała. Schemat dawkowania 1,2 mg/kg mc. tygecykliny co 12 godzin (do maksymalnej dawki 50 mg co 12 godzin) u dzieci w wieku od 8 do <12 lat i 50 mg co 12 godzin u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat prawdopodobnie spowoduje ekspozycję na lek porównywalną do obserwowanej u dorosłych, leczonych z zastosowaniem zatwierdzonego schematu dawkowania.

U kilkorga dzieci w tych badaniach obserwowano większe wartości  $C_{\max}$  niż u dorosłych pacjentów. Dlatego też należy zwracać uwagę na szybkość wlewu tygecykliny u dzieci i młodzieży.

#### *Płeć*

Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic klirensu tygecykliny u mężczyzn i kobiet. Ocenia się, że wartość AUC u kobiet jest o 20% większa niż u mężczyzn.

#### *Rasa*

Nie stwierdzono różnic klirensu tygecykliny w zależności od rasy.

#### *Masa ciała*

Nie stwierdzono znacznych różnic klirensu, klirensu znormalizowanego względem masy ciała oraz AUC u osób z różną masą ciała, w tym masą ciała  $\geq 125$  kg. AUC było mniejsze o 24% w grupie pacjentów o masie ciała  $\geq 125$  kg. Brak danych dotyczących pacjentów o masie ciała równej lub większej niż 140 kg.

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

W badaniach toksyczności u szczurów i psów, z zastosowaniem dawek wielokrotnych, powodujących narażenie przekraczające odpowiednio 8- oraz 10-krotnie narażenie występujące po dawkach dobowych stosowanych u ludzi (oceniane na podstawie pola pod krzywą), obserwowano zmniejszenie liczby komórek limfoidalnych lub zanik węzłów chłonnych, śledziony i grasicy, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, retikulocytów, leukocytów i płytek krwi, związane ze zmniejszeniem liczby komórek szpiku kostnego, oraz działania niepożądane na nerki i układ pokarmowy. Wykazano, że zaburzenia te były przemijające i ustępowały po 2 tygodniach leczenia.

Po 2 tygodniach leczenia u szczurów obserwowano nieodwracalne przebarwienie kości.

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że tygecyklina przenika przez barierę łożyska i wykrywana jest w tkankach płodu. W badaniach toksycznego wpływu tygecykliny na reprodukcję, obserwowano zmniejszenie masy ciała płodów u szczurów i królików (wraz z opóźnieniem procesu kostnienia).

Tygecyklina nie działała teratogennie u szczurów i królików.

Na podstawie AUC, nie stwierdzono wpływu tygecykliny na skuteczność krycia ani na płodność szczurów po narażeniu do 4,7-krotnie większym niż występujące po dawkach dobowych stosowanych u ludzi. Na podstawie AUC, u samic szczura nie stwierdzono wpływu produktu na jajniki ani na cykl

plodności po narażeniu do 4,7-krotnie większym niż występujące po dawkach dobowych stosowanych u ludzi.

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że tygecyklina znakowania izotopem  $^{14}\text{C}$  szybko przenika do mleka samic szczurów w okresie laktacji. Ze względu na ograniczoną dostępność biologiczną tygecykliny po podaniu doustnym, ogólnoustrojowe narażenie na tygecyklinę osesków karmionych mlekiem samic, otrzymujących tygecyklinę, jest minimalne lub nie występuje.

Nie przeprowadzono badań potencjalnego działania rakotwórczego tygecykliny, obejmujących obserwację całego cyklu życia zwierząt, jednak krótkoterminowe badania genotoksyczności dały wynik negatywny.

W badaniach na zwierzętach, podanie tygecykliny w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym (ang. bolus) wiązało się z wystąpieniem reakcji histaminowej. Działanie takie obserwowano u szczurów i psów, gdy narażenie przekraczało, odpowiednio, 14- oraz 3-krotnie narażenie występujące po dawkach dobowych stosowanych u ludzi (oceniane na podstawie pola pod krzywą).

U szczurów po podaniu tygecykliny nie obserwowano nadwrażliwości na światło.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna

Kwas solny

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Następujących substancji czynnych nie należy podawać równocześnie z tygecykliną przez ten sam łącznik typu Y: amfoterycyna B, kompleks lipidowy amfoterycyny B, diazepam, ezomeprazol, omeprazol i roztwory dożylne, których zastosowanie może prowadzić do podwyższenia pH powyżej 7.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Roztwór tygecykliny należy zużyć natychmiast po przygotowaniu i rozcieńczeniu w worku lub innym pojemniku na płyn infuzyjny (np. w szklanej butelce).

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

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

Fiolki 5 ml z bezbarwnego szkła typu I z korkami z szarej gumy butylowej, zabezpieczonymi zrywalnymi aluminiowymi kapslami. Produkt Tygacil jest dostarczany w opakowaniach

zawierających 10 fiolek.

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

Aby uzyskać roztwór tygecykliny o stężeniu 10 mg/ml, proszek należy rozpuścić w 5,3 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do wstrzykiwań lub płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwań. Fiolkę należy delikatnie poruszać ruchem okrężnym, aż do rozpuszczenia się produktu. Następnie należy bezzwłocznie pobrać z fiolki 5 ml przygotowanego roztworu i dodać do 100 ml worka do wlewów dożylnych lub innego stosownego pojemnika (np. szklanej butelki).

W celu sporządzenia dawki 100 mg należy przygotować roztwory w dwóch fiolkach i dodać je do 100 ml worka do wlewów dożylnych lub innego stosownego pojemnika (np. szklanej butelki). Uwaga: w fiolce znajduje się 6% nadmiar substancji, a zatem 5 ml przygotowanego roztworu odpowiada 50 mg substancji czynnej. Roztwór po przygotowaniu powinien mieć barwę żółtą do pomarańczowej; w przeciwnym wypadku należy go wyrzucić. Przed zastosowaniem produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego należy sprawdzić, czy nie zawierają widocznych cząstek stałych oraz czy nie doszło do zmiany barwy roztworu (np. na zieloną lub czarną).

Tygecyklinę należy podawać dożylnie przez odrębny przewód do wlewów bądź przez łącznik typu Y. Jeżeli przez ten sam przewód do wlewów dożylnych podaje się kolejno kilka substancji czynnych, przed rozpoczęciem wlewu tygecykliny i po jego zakończeniu należy przepłukać przewód 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% (50 mg/ml) roztworem glukozy do wstrzykiwań. Przez wspólną linię do wlewów należy wstrzykiwać jedynie roztwory do infuzji wykazujące zgodność z tygecykliną i innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 6.2).

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku; wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Zgodne farmaceutycznie roztwory do podawania dożylnego to: 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, 5% (50 mg/ml) roztwór glukozy do wstrzykiwań i płyn Ringera z mleczanami do wstrzykiwań.

Wykazano zgodność roztworu tygecykliny podawanego przez łącznik typu Y po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań, z następującymi produktami leczniczymi lub rozpuszczalnikami: amikacyna, dobutamina, chlorowodorek dopaminy, gentamycyna, haloperydol, płyn Ringera z mleczanami, chlorowodorek lidokainy, metoklopramid, morfina, noradrenalina, piperacylina z tazobaktamem (postać zawierająca EDTA), potasu chlorek, propofol, chlorowodorek ranitydyny, teofilina i tobramycyna.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

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

EU/1/06/336/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 kwietnia 2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 lutego 2016

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA  
DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU  
LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Wyeth Lederle S.r.l.  
Via Franco Gorgone Z.I.  
95100 Catania (CT)  
Włochy

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.



### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tygacil 50 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji  
Tygecyklina

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera 50 mg tygecykliny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Każda fiolka zawiera laktozę jednowodną. pH regulowane jest kwasem solnym oraz, jeżeli to konieczne, sodu wodorotlenkiem.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji  
10 fiolek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy przeczytać ulotkę przed zastosowaniem leku, aby zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi przygotowania i rozcieńczenia.  
Podanie dożylnie po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/06/336/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Tygacil 50 mg proszek do sporządzania infuzji  
Tygacyklina  
Wyłącznie do podawania dożylnego

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **Tygacil 50 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji tygecyklina**

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla dorosłego pacjenta i dla dziecka.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Tygacil i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tygacil
3. Jak stosować lek Tygacil
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tygacil
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Tygacil i w jakim celu się go stosuje**

Tygacil jest antybiotykiem zaliczanym do grupy glicylocyklin, którego działanie polega na hamowaniu namnażania się bakterii wywołujących zakażenia.

Lekarz prowadzący przepisał Tygacil dorosłemu pacjentowi lub dziecku w wieku co najmniej 8 lat w celu leczenia jednego z następujących rodzajów ciężkich zakażeń:

- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (tkanka znajdująca się pod skórą), z wyłączeniem zakażeń stopy cukrzycowej,
- powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej.

Tygacil jest stosowany jedynie wtedy, gdy lekarz uważa, że inne antybiotyki są nieodpowiednie.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tygacil**

##### **Kiedy nie stosować leku Tygacil**

- Jeśli pacjent ma uczulenie na tygecyklinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Pacjenci, u których rozpoznano uczulenie na antybiotyki tetracyklinowe (np. minocyklina, doksycyklina i itp.), mogą być również uczuleni na tygecyklinę.

##### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

**Przed rozpoczęciem stosowania leku Tygacil należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:**

- Jeżeli u pacjenta rany goją się słabo lub powoli.

- Jeśli przed rozpoczęciem stosowania leku Tygacil u pacjenta występowała biegunka. Jeśli biegunka wystąpi w trakcie lub po leczeniu, należy niezwłocznie poinformować lekarza. Nie należy stosować żadnych leków przeciwbiegunkowych bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.
- Jeżeli aktualnie lub kiedykolwiek w przeszłości wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu antybiotyków tetracyklinowych (np. nadwrażliwość na światło słoneczne, przebarwienia zębów w okresie ich rozwoju, zapalenie trzustki i zmiany niektórych wyników badań laboratoryjnych wykonywanych w celu oceny krzepliwości krwi).
- Jeśli aktualnie występują lub występowały w przeszłości choroby wątroby. W zależności od stanu wątroby, lekarz może zmniejszyć dawkę, aby uniknąć wystąpienia działań niepożądanych.
- Jeśli u pacjenta występuje niedrożność przewodów żółciowych (zastój żółci).
- Jeśli u pacjenta występują zaburzenia krzepnięcia krwi lub jest on leczony lekami przeciwzakrzepowymi, ponieważ lek ten może zaburzać proces krzepnięcia krwi.

### **Podczas leczenia lekiem Tygacil:**

- Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku pojawienia się objawów reakcji uczuleniowych.
- Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia silnego bólu brzucha, nudności i wymiotów. Mogą to być objawy ostrego zapalenia trzustki (stan zapalny trzustki, mogący powodować silny ból brzucha, nudności i wymioty).
- W niektórych ciężkich zakażeniach lekarz może rozważyć podawanie leku Tygacil razem z innymi antybiotykami.
- Lekarz będzie uważnie kontrolował, czy nie rozwija się inne zakażenie bakteryjne. Jeśli wystąpi kolejne zakażenie bakteryjne, lekarz może przepisać inny antybiotyk, specyficzny dla tego rodzaju zakażenia.
- Chociaż lek Tygacil zwalcza niektóre rodzaje bakterii, to inne rodzaje bakterii i grzybów mogą kontynuować swoje namnażanie się. Takie zjawisko określa się mianem nadkażenia. Lekarz będzie obserwował stan pacjenta w celu rozpoznania i leczenia ewentualnego zakażenia.

### **Dzieci**

Leku Tygacil nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 8 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej oraz ponieważ może to powodować trwałe uszkodzenie zębów, takie jak przebarwienia powstające w okresie rozwoju zębów.

### **Tygacil a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Tygacil może powodować zwiększenie wartości niektórych parametrów, oznaczanych w celu oceny krzepliwości krwi. Ważne jest, aby pacjent poinformował lekarza, jeżeli przyjmuje leki zapobiegające nadmiernemu krzepnięciu krwi (leki przeciwzakrzepowe). W takim przypadku lekarz będzie dokładnie obserwował stan zdrowia pacjenta.

Lek Tygacil może wpływać na działanie tabletek („pigulek”) antykoncepcyjnych. Pacjentka powinna omówić z lekarzem, czy nie ma konieczności stosowania dodatkowej metody zapobiegania ciąży podczas przyjmowania leku Tygacil.

Lek Tygacil może nasilać działanie leków stosowanych w celu osłabienia układu odpornościowego (takich jak takrolimus lub cyklosporyna). Ważne jest, aby pacjent powiedział lekarzowi o przyjmowaniu tych leków, aby można było ściśle monitorować stan pacjenta..

### **Ciąża i karmienie piersią**



Tygacil może być szkodliwy dla płodu. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem leku Tygacil.

Nie wiadomo, czy Tygacil przenika do mleka ludzkiego. Przed rozpoczęciem karmienia piersią należy poradzić się lekarza.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Tygacil może powodować takie objawy niepożądane, jak zawroty głowy, co może prowadzić do osłabienia zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

### **Tygacil zawiera sód**

Lek Tygacil zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 5 ml roztworu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować lek Tygacil**

Tygacil jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.

Zalecana dawka początkowa u dorosłych to 100 mg, a następnie 50 mg co 12 godzin. Lek podawany jest dożylnie (bezpośrednio do krwiobiegu) w czasie od 30 do 60 minut.

Zalecana dawka u dzieci w wieku od 8 do <12 lat to 1,2 mg/kg mc., podawana dożylnie co 12 godzin do maksymalnej dawki 50 mg co 12 godzin.

Zalecana dawka u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat to 50 mg co 12 godzin.

Leczenie trwa przeważnie od 5 do 14 dni. O długości okresu leczenia zadecyduje lekarz.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tygacil**

Jeśli pacjent obawia się, że otrzymał zbyt dużą dawkę leku Tygacil, powinien natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

### **Pominięcie zastosowania leku Tygacil**

Jeśli pacjent obawia się, że pominięto dawkę leku Tygacil, powinien natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie stosowania większości antybiotyków, w tym również leku Tygacil, może wystąpić rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego. Przejawia się ono ciężką, utrzymującą się lub krwawą biegunką, przebiegającą z bólem brzucha lub gorączką, co może być oznaką ciężkiego zapalenia jelit, mogącego wystąpić w trakcie lub po zakończeniu leczenia.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- nudności, wymioty, biegunka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- ropień (gromadzenie się ropy), zakażenia,
- wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na zmniejszenie krzepliwości krwi,
- zawroty głowy,
- podrażnienie żył po wstrzyknięciu, mogące powodować ból, odczyn zapalny, obrzęk oraz zakrzepy krwi,
- ból brzucha, niestrawność (ból żołądka), jadłowstręt (utrata apetytu),
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia (nadmierna ilość barwnika żółci we krwi),
- świąd (swędzenie), wysypka,
- słabe lub powolne gojenie się ran,
- ból głowy,
- zwiększenie aktywności amylazy (enzymu znajdującego się w gruczołach ślinowych i trzustce), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi,
- zapalenie płuc,
- małe stężenie cukru we krwi,
- posocznica (ciężkie zakażenie organizmu i krwi) lub wstrząs septyczny (ciężki stan będący skutkiem posocznicy, mogący prowadzić do zaburzenia funkcjonowania wielu narządów i zgonu),
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, stan zapalny),
- małe stężenie białek we krwi.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- ostre zapalenie trzustki (stan zapalny trzustki, mogący powodować silny ból brzucha, nudności i wymioty),
- żółtaczka (żółte zabarwienie skóry), zapalenie wątroby,
- mała liczba płytek krwi (co może prowadzić do zwiększonej skłonności do krwawień oraz powstawania siniaków lub krwiaków).

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób):

- małe stężenie we krwi fibrynogenu (białka biorącego udział w krzepnięciu krwi).

Działania niepożądane o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne (o przebiegu od łagodnego do ciężkiego, w tym nagła, uogólniona reakcja uczuleniowa, mogąca prowadzić do wstrząsu zagrażającego życiu [np. trudności w oddychaniu, spadek ciśnienia krwi, szybkie tętno]),
- niewydolność wątroby,
- wysypka skórna, która może prowadzić do tworzenia się rozległych pęcherzy oraz łuszczenia się skóry (zespół Stevensa-Johnsona),

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Tygacil

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce po: (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

### Przechowywanie po przygotowaniu roztworu

Roztwór należy przygotować z proszku, rozcieńczyć i natychmiast podać pacjentowi.

Roztwór leku Tygacil po rozcieńczeniu powinien mieć barwę żółtą do pomarańczowej; w przeciwnym wypadku należy go wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Tygacil

Substancją czynną jest tygecyklina. Każda fiolka zawiera 50 mg tygecykliny. Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, kwas solny i sodu wodorotlenek.

### Jak wygląda lek Tygacil i co zawiera opakowanie

Tygacil jest dostarczany jako proszek do sporządzania roztworu do infuzji w fiolce, której zawartość przed rozcieńczeniem ma postać pomarańczowego proszku lub krążka. Fiolki są dostarczane do szpitali w opakowaniach zawierających 10 sztuk. Proszek w fiolce należy wymieszać z niewielką ilością rozpuszczalnika. Należy delikatnie obracać fiolkę, aż do rozpuszczenia się leku. Następnie roztwór należy bezzwłocznie pobrać z fiolki i dodać do 100 ml worka do wlewów dożylnych lub innego pojemnika stosowanego w szpitalu.

#### Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

#### Wytwórca

Wyeth Lederle S.r.l.  
Via Franco Gorgone Z.I.  
95100 Catania (CT)  
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg  
Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas  
Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

#### България

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

#### Magyarország

Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

#### Česká Republika

Pfizer s.r.o.  
Tel: +420-283-004-111

#### Malta

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**

Pfizer Pharma PFE GmbH  
Tel: +49 (0)800 8535555

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti  
filiaal  
Tel.: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,  
Τηλ: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf  
Simi: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus  
Branch),  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvijā**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle

**Nederland**

Pfizer BV  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 526 100

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria  
Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s  
področja  
farmacevtske dejavnosti,  
Ljubljana  
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL,  
organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited,  
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>

## **Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**

### **Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania (patrz także punkt 3. Jak stosować lek Tygacil w tej ulotce).**

Aby uzyskać roztwór tygecykliny o stężeniu 10 mg/ml, proszek należy rozpuścić w 5,3 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do wstrzykiwań lub płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwań. Fiolkę należy delikatnie poruszać ruchem okrężnym, aż do rozpuszczenia się substancji czynnej. Następnie należy bezzwłocznie pobrać z fiolki 5 ml przygotowanego roztworu i dodać do 100 ml worka do wlewów dożylnych lub innego stosownego pojemnika (np. szklanej butelki).

W celu sporządzenia dawki 100 mg należy rozpuścić proszek z dwóch fiolek i dodać do 100 ml worka do wlewów dożylnych lub innego stosownego pojemnika (np. szklanej butelki).

Uwaga: w fiolce znajduje się 6% nadmiar substancji, zatem 5 ml przygotowanego roztworu odpowiada 50 mg substancji czynnej. Roztwór po przygotowaniu powinien mieć barwę żółtą do pomarańczowej; w przeciwnym wypadku należy go wyrzucić. Przed zastosowaniem produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego należy sprawdzić, czy nie zawierają widocznych cząstek stałych bądź czy nie doszło do zmiany barwy roztworu (np. na zieloną lub czarną).

Tygecyklinę należy podawać dożylnie przez odrębny przewód do wlewów bądź przez łącznik typu Y. Jeżeli przez ten sam przewód do wlewów dożylnych podaje się kolejno kilka substancji czynnych, przed rozpoczęciem wlewu tygecykliny i po jego zakończeniu należy przepłukać przewód 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% (50 mg/ml) roztworem glukozy do wstrzykiwań. Przez wspólną linię do wlewów należy wstrzykiwać jedynie roztwory do infuzji wykazujące zgodność z tygecykliną i innymi produktami leczniczymi.

Zgodne roztwory do podawania dożylnego: 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, 5% (50 mg/ml) roztwór glukozy do wstrzykiwań i płyn Ringera z mleczanami do wstrzykiwań.

Wykazano zgodność roztworu tygecykliny, podawanego przez łącznik typu Y po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań, z następującymi produktami leczniczymi lub rozpuszczalnikami: amikacyna, dobutamina, chlorowodorek dopaminy, gentamycyna, haloperydol, płyn Ringera z mleczanami, chlorowodorek lidokainy, metoklopramid, morfina, noradrenalina, piperacylina z tazobaktamem (postać zawierająca EDTA), chlorek potasu, propofol, chlorowodorek ranitydyny, teofilina i tobramycyna.

Leku Tygacil nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, dla których dane dotyczące zgodności nie są dostępne.

Roztwór tygecykliny należy wykorzystać bezpośrednio po przygotowaniu i rozcieńczeniu w worku lub innym pojemniku na płyn infuzyjny (np. w szklanej butelce).

Wyłącznie do użytku jednorazowego - niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ultravist 300, 623,40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań.

Ultravist 370, 768,86 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml produktu Ultravist 300 zawiera 623,40 mg jopromidu (równoważnik 300 mg jodu).

1 ml produktu Ultravist 370 zawiera 768,86 mg jopromidu (równoważnik 370 mg jodu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Właściwości fizykochemiczne poszczególnych stężeń produktu Ultravist przeznaczonych do wstrzykiwań:

Stężenie jodu (mg/ml)	300	370
Osmolalność w temp. 37°C (osm/kg H <sub>2</sub> O)	0,59	0,77
Lepkość (mPa·s) w temp. 20°C w temp. 37°C	8,9 4,7	22,0 10,0
Gęstość (g/ml) w temp. 20°C w temp. 37°C	1,328 1,322	1,409 1,399
pH	6,5-8,0	6,5-8,0

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Ultravist 300/370: do podawania dożylnego, dotętniczego i do jam ciała.

Środek kontrastowy do stosowania w tomografii komputerowej (TK), arteriografii, wenografii, do podawania dożylnego lub dotętniczego w cyfrowej angiografii subtrakcyjnej (DSA), urografii dożylnej, endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ERCP), artrografii i badań innych jam ciała.  
Ultravist 370: środek zalecany do stosowania w angiokardiografii.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### **Informacje ogólne**

Ogrzanie środków kontrastowych do temperatury ciała przed podaniem korzystnie wpływa na tolerancję oraz powoduje zmniejszenie lepkości cieczy, ułatwiając wstrzykiwanie.

**Dodatkowe instrukcje przedstawiono w punkcie 6.6 „Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania”.**

### **Dawkowanie – podawanie donaczyniowe**

Dawkę dobiera się w zależności od wieku i masy ciała pacjenta oraz problemu diagnostycznego i techniki badania.

Poniżej przedstawiono jedynie zalecane dawki, odpowiadające przeciętnym wartościom stosowanym u zdrowych dorosłych osób o masie 70 kg. Podane dawki odnoszą się do pojedynczych wstrzyknięć w przeliczeniu na 1 kilogram (kg) masy ciała (mc.), zgodnie z poniższymi wskazówkami.

Dawki nieprzekraczające 1,5 g jodu na kg mc. są na ogół dobrze tolerowane.

Zalecane dawkowanie (pojedyncze wstrzyknięcie):

### **Angiografia konwencjonalna**

Angiografia łuku aorty	50 do 80 ml produktu Ultravist 300
Angiografia selektywna	6 do 15 ml produktu Ultravist 300
Aortografia piersiowa	50 do 80 ml produktu Ultravist 300/370
Aortografia brzuszna	40 do 60 ml produktu Ultravist 300
Arteriografia:	
kończyn górnych	8 do 12 ml produktu Ultravist 300
kończyn dolnych	20 do 30 ml produktu Ultravist 300
Angiokardiografia:	
komór serca	40 do 60 ml produktu Ultravist 370
tętnic wieńcowych	5 do 8 ml produktu Ultravist 370
Wenografia:	
kończyn górnych	15 do 30 ml produktu Ultravist 300
lub	
kończyn dolnych	30 do 60 ml produktu Ultravist 300



## **Dożylna cyfrowa angiografia subtrakcyjna**

W badaniach kontrastowych dużych naczyń tułowia zaleca się dożylną podanie 30 do 60 ml produktu Ultravist 300/370 w jednorazowym wstrzyknięciu (bolusie) z szybkością 8 do 12 ml/s w przypadku podawania do żyły łokciowej lub 10 do 20 ml/s podczas podawania do żyły głównej. Ilość środka kontrastowego pozostającego w żylnym łożysku naczyniowym można zmniejszyć, uzyskując jednocześnie efekt diagnostyczny, przez przepłukanie naczynia bolusem izotonicznego roztworu chlorku sodu tuż po podaniu środka.

### Dorośli:

30 do 60 ml produktu Ultravist 300/370

## **Dotętnicza cyfrowa angiografia subtrakcyjna (DSA)**

W tętniczej cyfrowej angiografii subtrakcyjnej można stosować mniejsze dawki w porównaniu z konwencjonalną angiografią.

## **Tomografia komputerowa (TK)**

O ile to możliwe, Ultravist należy podawać w jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym, najlepiej przy użyciu automatycznej strzykawki. Tylko w przypadku aparatów o długim czasie przebiegu skanu, w celu zapewnienia względnie stałego (choć nie maksymalnego) stężenia środka we krwi, połowę dawki całkowitej można podać w bolusie, a pozostałą część dawki – w ciągu 2-6 min.

Zastosowanie jednowarstwowej, a zwłaszcza wielowarstwowej spiralnej TK umożliwia szybkie wykonanie skanu podczas wstrzymania oddechu. Aby uzyskać optymalne kontrastowanie w obszarze zainteresowania (stężenie maksymalne, czas wystąpienia i czas trwania kontrastowania) po podaniu jednorazowej dawki dożylną 80-150 ml produktu Ultravist 300, zaleca się wstrzykiwanie środka kontrastowego automatyczną strzykawką oraz stosowanie techniki *bolus tracking* (rozpoczęcie badania po osiągnięciu zadanego stężenia środka w danej strukturze).

- TK całego ciała

W badaniach TK dawkę oraz szybkość podawania środków kontrastowych dobiera się w zależności od ocenianych organów, problemu diagnostycznego oraz, przede wszystkim, czasu przebiegu skanu i czasu rekonstrukcji obrazu – parametrów skanera wykorzystywanego w danej pracowni.

- TK czaszki

### Dorośli:

Ultravist 300: 1,0 do 2,0 ml/kg mc.

Ultravist 370: 1,0 do 1,5 ml/kg mc.

## **Urografia dożylna**

W przypadku noworodków konieczne jest stosowanie stosunkowo dużych dawek środka kontrastowego ze względu na niewielką zdolność niedojrzałych nefronów do zagęszczania.

Zaleca się stosowanie następujących dawek:

Noworodki      1,2 g I/kg mc. = 4,0 ml/kg mc. produktu Ultravist 300  
(<1 miesiąca)                      = 3,2 ml/kg mc. produktu Ultravist 370

Niemowlęta      1,0 g I/kg mc. = 3,0 ml/kg mc. produktu Ultravist 300  
(wiek: 1 miesiąc-2 lata)                      = 2,7 ml/kg mc. produktu Ultravist 370

Dzieci              0,5 g I/kg mc. = 1,5 ml/kg mc. produktu Ultravist 300  
(wiek: 2-11 lat)                      = 1,4 ml/kg mc. produktu Ultravist 370

Młodzież              0,3 g I/kg mc. = 1,0 ml/kg mc. produktu Ultravist 300  
i osoby dorosłe                      = 0,8 ml/kg mc. produktu Ultravist 370

W uzasadnionych przypadkach u osób dorosłych można stosować większe dawki.

#### Parametry czasowe badań

Podczas stosowania przedstawionego schematu dawkowania i wstrzyknięcia w ciągu 1-2 min produktu Ultravist 300/370 po 3-5 min od rozpoczęcia podawania produktu Ultravist 300/370 następuje silne wykontrastowanie miąższu nerek, a po 8-15 min – silne wykontrastowanie miedniczek nerkowych i dróg moczowych. Dolna wartość podanego przedziału czasowego odnosi się do młodszych pacjentów, a górna wartość – do pacjentów w podeszłym wieku.

Zwykle zaleca się wykonanie pierwszego zdjęcia już po 2-3 min od podania środka kontrastowego. U noworodków, niemowląt i pacjentów z zaburzoną czynnością nerek na zdjęciach wykonanych w fazie opóźnionej uzyskuje się lepszą wizualizację układu moczowego.

#### **Dawkowanie – podawanie do jam ciała**

Wstrzyknięcia środka kontrastowego podczas artrografii, histerosalpingografii oraz ERCP należy wykonywać pod kontrolą fluoroskopową.

#### Zalecane dawkowanie dla pojedynczego badania

Dawkowanie zależy od wieku, masy ciała i stanu ogólnego pacjenta, a także od problemu klinicznego, techniki badania oraz badanej okolicy anatomicznej. Poniżej podano jedynie zalecane dawki, odpowiadające przeciętnym wartościom stosowanym u zdrowej dorosłej osoby.

#### **Artrografia:**

5 do 15 ml produktu Ultravist 300/370

**ERCP:** dawkę dobiera się w zależności od problemu diagnostycznego oraz rozmiarów badanej okolicy.

**Inne:** dawkę dobiera się w zależności od problemu diagnostycznego oraz rozmiarów badanej okolicy.

#### **Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów**

- Noworodki (wiek: <1 miesiąca) oraz niemowlęta (wiek: 1 miesiąc-2 lata)

Młodsze niemowlęta (w wieku <1 roku), a zwłaszcza noworodki, należą do grupy szczególnie zagrożonej występowaniem zaburzeń elektrolitowych i zmiennych warunków hemodynamicznych. Należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki środka kontrastowego, doboru parametrów badania radiologicznego oraz podczas monitorowania stanu pacjenta.

- Pacjenci z niewydolnością nerek

Ponieważ jopromid jest wydalany niemal wyłącznie w niezmienionej postaci przez nerki, eliminacja jopromidu jest wydłużona u pacjentów z niewydolnością nerek. W celu zmniejszenia ryzyka dodatkowej niewydolności nerek indukowanej przez środki kontrastowe u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek, należy u nich stosować minimalną możliwą dawkę (patrz też punkty 4.4).

### 4.3 Przeciwwskazania

Nie istnieją przeciwwskazania bezwzględne do stosowania produktu Ultravist.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Dotyczy wszystkich wskazań do stosowania

- **Reakcje nadwrażliwości**

Stosowanie produktu Ultravist może wiązać się z wystąpieniem odczynów rzekomoanafilaktycznych, reakcji nadwrażliwości bądź innych reakcji idiosynkratycznych przebiegających z objawami ze strony układu sercowo-naczyniowego, oddechowego oraz skóry.

Mogą wystąpić reakcje przypominające alergiczne o nasileniu od łagodnego przez ciężkie do wstrząsu (patrz punkt 4.8). Większość tego typu reakcji występuje w ciągu 30 minut od podania, jednak niekiedy dochodzi do reakcji opóźnionych (po kilku godzinach lub kilku dniach od podania).

Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości jest większe w przypadku pacjentów, u których:

- w przeszłości doszło do reakcji na środki kontrastowe;
- w wywiadzie chorobowym stwierdzono astmę lub inne alergie.

Szczególnie staranna ocena stosunku ryzyka do korzyści jest wymagana w przypadku pacjentów z potwierdzoną nadwrażliwością na produkt Ultravist lub na jakiegokolwiek zawarte w nim substancje pomocnicze, jak również z wcześniejszą reakcją nadwrażliwości na jakikolwiek inny jodowy środek kontrastowy, z powodu wyższego ryzyka reakcji nadwrażliwości (w tym także reakcji ciężkich).

Jednak reakcje takie występują nieregularnie i mają nieprzewidywalny charakter.

U pacjentów leczonych beta-adrenolitykami, u których dojdzie do wspomnianych reakcji, może występować oporność na leczenie beta-adrenomimetykami (patrz również punkt 4.5).

Ryzyko wystąpienia ciężkich działań lub nawet zgonu na skutek ciężkich reakcji nadwrażliwości jest większe u pacjentów dotkniętych chorobami układu naczyniowego.

Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości zaleca się monitorowanie stanu pacjentów po podaniu środka kontrastowego.

Konieczne jest przygotowanie leczenia doraźnego na wypadek nagłego zagrożenia życia.

U pacjentów z podwyższonym ryzykiem reakcji przypominających reakcje alergiczne, pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi ostrymi reakcjami w wywiadzie, astmą lub alergiami wymagającymi leczenia farmakologicznego można rozważyć premedykację z zastosowaniem kortykosteroidów.

- **Zaburzenia czynności tarczycy**

Szczególnie starannie należy rozważyć bilans korzyści i ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się lub rozpoznano wole lub nadczynność tarczycy, z uwagi na możliwość wystąpienia nadczynności tarczycy i przełomu tarczycowego po podaniu jodowych środków kontrastowych. U pacjentów, u których podejrzewa się lub rozpoznano nadczynność tarczycy, przed podaniem produktu Ultravist można rozważyć wykonanie badań czynności tarczycy i (lub) zapobiegawcze podanie leków hamujących czynność tarczycy.

U noworodków, szczególnie wcześniaków, które były narażone na produkt Ultravist w związku z badaniem wykonywanym u matki w okresie ciąży lub badaniem wykonywanym w okresie noworodkowym, zaleca się monitorowanie czynności tarczycy, gdyż ekspozycja na nadmierną ilość jodu może spowodować niedoczynność tarczycy potencjalnie wymagającą leczenia.

- **Choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN)**

Pacjenci z zaburzeniami ze strony OUN mogą być narażeni na zwiększone ryzyko powikłań neurologicznych w związku z zastosowaniem produktu Ultravist. Powikłania neurologiczne występują częściej w związku z wykonaniem angiografii mózgowej i podobnych procedur diagnostycznych.

Należy zachować ostrożność w sytuacjach, w których może występować obniżony próg drgawkowy, takich jak napady drgawkowe w wywiadzie oraz równoczesne stosowanie określonych leków.

Czynniki, które zwiększają przepuszczalność bariery krew-mózg, mogą ułatwiać przechodzenie środka kontrastowego do tkanki mózgowej, co może potencjalnie prowadzić do reakcji ze strony OUN.

- **Nawodnienie**

Należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjentów zarówno przed podaniem i po podaniu produktu Ultravist drogą donaczyniową w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia nefrotoksyczności wywołanej przez środek kontrastowy (patrz też podpunkt „Podawanie donaczyniowe” – „Niewydolność nerek”). Dotyczy to zwłaszcza pacjentów dotkniętych szpiczakiem mnogim, cukrzycą lub pacjentów, u których występuje wielomocz, skąpomocz, hiperurykemia, oraz noworodków, niemowląt, małych dzieci i osób w podeszłym wieku.

- **Lęk**

Stany nadmiernego pobudzenia i lęku oraz dolegliwości bólowe mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych lub wzmacniać nasilenie reakcji na środki kontrastowe. W takich przypadkach należy podjąć działania mające na celu zminimalizowanie stanu lękowego.

- **Podanie próbne**

Nie zaleca się próbnego badania nadwrażliwości przez podanie niewielkiej dawki środka kontrastowego, ponieważ ta metoda pozbawiona jest wartości predykcyjnej. Ponadto stwierdzono, że próbne badanie nadwrażliwości było niekiedy przyczyną ciężkich, a nawet śmiertelnych reakcji nadwrażliwości.

### **Podawanie donaczyniowe**

- **Zaburzenia czynności nerek**

Ultravist po podaniu donaczyniowym może wykazywać działanie nefrotoksyczne manifestujące się przejściowymi zaburzeniami czynności nerek. W sporadycznych przypadkach może wystąpić ostra niewydolność nerek.

Do czynników ryzyka zalicza się m.in.:

- występującą wcześniej niewydolność nerek;
- odwodnienie;
- cukrzycę;
- szpiczak mnogi lub paraproteinemię;
- podawanie wielokrotnych i (lub) dużych dawek produktu Ultravist.

Przed podaniem produktu Ultravist należy zawsze zastosować odpowiednie nawodnienie.

Ponieważ jodowe środki kontrastowe ulegają eliminacji podczas dializy, u poddawanych dializoterapii pacjentów, u których nie występuje resztkowa czynność nerek, można wykonywać kontrastowe badania radiologiczne z użyciem produktu Ultravist.

- **Choroby układu sercowo-naczyniowego**

Po podaniu środków kontrastowych pacjentom z ciężkimi chorobami serca, w tym również zaawansowaną chorobą wieńcową, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia arytmii i istotnych zaburzeń hemodynamicznych.

Donaczyniowe podanie środka kontrastowego pacjentom z niewydolnością serca może wywołać obrzęk płuc.

- **Guz chromochłonny nadnerczy**

Pacjenci z guzem chromochłonnym nadnerczy mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.

- **Miastenia**

Podanie produktu Ultravist może nasilać objawy miastonii.

- **Powikłania zakrzepowo-zatorowe**

Niejonowe środki kontrastowe nie wpływają w znaczący sposób na przebieg procesów fizjologicznych. W warunkach *in vitro* niejonowe środki kontrastowe wykazują słabsze działanie prozakrzepowe niż środki jonowe. Ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych może zależeć nie tylko od rodzaju środka kontrastowego, lecz również od czasu trwania badania, liczby wstrzyknięć, materiału, z jakiego zbudowany jest cewnik lub strzykawka, współistniejących chorób oraz stosowanych leków. Należy o tym pamiętać, wykonując cewnikowanie naczyń krwionośnych, aby zminimalizować ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Należy zwracać szczególną uwagę na technikę badania angiograficznego

i często przepłukiwać cewnik roztworem fizjologicznym soli (o ile to możliwe z dodatkiem heparyny) oraz skrócić do minimum czas trwania badania.

#### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę (obliczoną na podstawie średniej ilości podawanej osobie o masie ciała 70 kg), to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

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

Biguanidy (metformina): u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek lub ciężką przewlekłą chorobą nerek eliminacja biguanidu może ulec spowolnieniu, co może prowadzić do kumulacji leku i kwasicy mleczanowej. Ponieważ zastosowanie produktu Ultravist może prowadzić do zaburzeń czynności nerek lub do nasilenia niewydolności nerek, pacjenci leczeni metforminą mogą być narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej, szczególnie jeżeli występowała u nich niewydolność nerek w wywiadzie (patrz punkt 4.4 „Podawanie donaczyniowe” – „Niewydolność nerek”). Przerwanie podawania metforminy należy rozważyć na podstawie parametrów czynności nerek.

Interleukina 2: wcześniejsze leczenie interleukiną 2 w ciągu kilku tygodni poprzedzających badanie kontrastowe jest związane ze zwiększeniem ryzyka opóźnionych reakcji na Ultravist.

Radioizotopy: z uwagi na zmniejszenie wychwytu radioizotopu, w okresie do kilku tygodni od podania produktu Ultravist może dojść do zmniejszenia skuteczności diagnostyki i leczenia chorób tarczycy przy użyciu izotopów radioaktywnych.

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

#### **Ciąża**

Nie przeprowadzono dobrze zaplanowanych badań, z precyzyjnie dobraną grupą kontrolną, dotyczących kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego działania na ciążę, rozwój embrionalny, płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym na skutek stosowania jopromidu w diagnostyce u ludzi.

#### **Karmienie piersią**

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa produktu Ultravist u niemowląt karmionych piersią. Środki kontrastowe w niewielkim stopniu przenikają do mleka kobiecego, dlatego ryzyko szkodliwego działania na niemowlę jest niewielkie (patrz także punkt 4.4 „Zaburzenia czynności tarczycy”).

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

Brak dostępnych danych.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Ultravist jest oparty na danych uzyskanych w badaniach przedrejestracyjnych z udziałem ponad 3900 pacjentów oraz na badaniach porejestracyjnych z udziałem ponad 74 000 pacjentów, jak również na danych pochodzących ze spontanicznych zgłoszeń oraz z literatury.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych ( $\geq 4\%$ ) u pacjentów otrzymujących Ultravist należą: bóle głowy, nudności i rozszerzenie naczyń krwionośnych.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów otrzymujących Ultravist są: wstrząs rzekomoanafilaktyczny, zatrzymanie oddechu, skurcz oskrzeli, obrzęk krtani, obrzęk gardła, astma, śpiączka, zawał mózgu, udar, obrzęk mózgu, drgawki, zaburzenia rytmu serca, zatrzymanie akcji serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, bradykardia, sinica, niedociśnienie, wstrząs, duszność, obrzęk płuc, niewydolność oddechowa i aspiracja.

### Tabela działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane po zastosowaniu produktu Ultravist są wymienione w poniższej tabeli. Są one przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Zastosowano terminologię MedDRA do opisanie określonych reakcji i ich synonimów oraz związanych z nimi zaburzeń.

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pogrupowano według częstości ich występowania. Grupy częstości występowania zdefiniowano następująco:

często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),  
niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),  
rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ).

Działania niepożądane zgłoszone w okresie po wprowadzeniu produktu na rynek, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w kategorii „Częstość nieznana”.

**Tabela 1: Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów otrzymujących produkt Ultravist**

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości / rzekomoanafilaktyczne (wstrząs rzekomoanafilaktyczny <sup>§)*</sup> , zatrzymanie oddechu <sup>§)*</sup> , skurcz oskrzeli <sup>§)</sup> , obrzęk krtani <sup>§)</sup> / gardła <sup>§)</sup> / obrzęk twarzy, obrzęk języka <sup>§)</sup> , skurcz krtani / gardła <sup>§)</sup> , astma <sup>§)*</sup> , zapalenie spojówek <sup>§)</sup> , łzawienie <sup>§)</sup> , kichanie, kaszel, obrzęk		

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
		śluzówek, nieżyt nosa <sup>s)</sup> , chrypka, podrażnienie gardła <sup>s)</sup> , pokrzywka, świąd, obrzęk naczyńioruchowy)		
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>				Przełom tarczycowy, Zaburzenia czynności tarczycy
<b>Zaburzenia psychiczne</b>			Niepokój	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Zawroty głowy, Bóle głowy, Zaburzenia odczuwania smaku	Reakcje wazowagalne, Stan splątania, Niepokój ruchowy, Parestezje / niedoczulica, Senność		Śpiączka <sup>*)</sup> , Niedokrwienie / zawał mózgu <sup>*)</sup> , Udar <sup>*)</sup> , Obrzęk mózgu <sup>a) *)</sup> , Drgawki <sup>*)</sup> , Przemijająca ślepotą korowa <sup>a)</sup> , Utrata przytomności, Pobudzenie, Amnezja, Drżenia, Zaburzenia mowy, Niedowład / porażenie
<b>Zaburzenia oka</b>	Nieostre widzenie / zaburzenia widzenia			
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>				Zaburzenia słuchu
<b>Zaburzenia serca</b>	Ból / dyskomfort w klatce piersiowej	Niemiarowość <sup>*)</sup>	Zatrzymanie akcji serca <sup>*)</sup> , Niedokrwienie mięśnia sercowego <sup>*)</sup> , Kołatanie serca	Zawał mięśnia sercowego <sup>*)</sup> , Niewydolność serca <sup>*)</sup> , Bradykardia <sup>*)</sup> , Częstoskurcz, Sinica <sup>*)</sup>



Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Nadciśnienie tętnicze, Rozszerzenie naczyń krwionośnych	Niedociśnienie tętnicze <sup>*)</sup>		Wstrząs <sup>*)</sup> , Powikłania zakrzepowo-zatorowe <sup>a)</sup> Skurcz naczyń <sup>a)</sup>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		Duszność <sup>*)</sup>		Obrzęk płuc <sup>*)</sup> , Niewydolność oddechowa <sup>*)</sup> , Aspiracja <sup>*)</sup>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Wymioty, Nudności	Bóle brzucha		Zaburzenia połykania, Powiększenie ślinianek, Biegunka
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				Zespoły pęcherzowe (np. zespół Stevensa-Johnsona lub zespół Lyella), Wysypka, Rumień, Nadmierne pocenie
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				Zespół ciasnoty (międzypowięzowej) w przypadku wynaczynienia <sup>a)</sup>
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				Zaburzenia czynności nerek <sup>a)</sup> , Ostra niewydolność nerek <sup>a)</sup>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Ból, Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (różnego rodzaju, np. ból, ciepło <sup>§)</sup> , obrzęk <sup>§)</sup> , zapalenie <sup>§)</sup> i uszkodzenie tkanek miękkich <sup>§)</sup> w przypadku wynaczynienia), Uczucie ciepła	Obrzęki		Złe samopoczucie, Dreszcze, Bładość

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne				Wahania temperatury ciała

\*) obserwowano przypadki zagrażające życiu i (lub) śmiertelne

a) tylko po podaniu donaczyniowym

§) obserwowano tylko po wprowadzeniu do obrotu (częstość nieznana)

Oprócz działań niepożądanych wymienionych powyżej, po podaniu produktu podczas badania ERCP obserwowano podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych i zapalenie trzustki, którego częstość jest nieznana.

Większość reakcji po podaniu produktu do jam ciała wystąpiła w ciągu kilku godzin od 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Wyniki badań toksyczności ostrej na zwierzętach nie wskazują na ryzyko ostrego zatrucia po zastosowaniu produktu Ultravist.

Objawy mogą obejmować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, niewydolność nerek oraz powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego i płuc.

Należy monitorować parametry gospodarki wodno-elektrolitowej oraz czynność nerek. Leczenie przedawkowania powinno zmierzać do stabilizacji funkcji życiowych.

Produkt Ultravist podlega eliminacji drogą dializy.

W przypadku nieumyślnego przedawkowania donaczyniowego zaleca się monitorowanie wolemii, stężenia elektrolitów i czynności nerek. Leczenie przedawkowania powinno być ukierunkowane na podtrzymanie czynności życiowych.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: niejonowe środki kontrastowe, kod ATC: V08A B05

Substancja o właściwościach kontrastujących wchodząca w skład produktu Ultravist, jopromid, jest trójjodowym, niejonowym, rozpuszczalnym w wodzie środkiem kontrastowym o masie cząsteczkowej 791,12, przeznaczonym do stosowania w rentgenografii.

Wstrzyknięcie jopromidu powoduje wycieniowanie naczyń krwionośnych lub jam ciała leżących na drodze przepływu środka kontrastowego, co umożliwia wizualizację radiologiczną wewnętrznych struktur organizmu do czasu, aż dojdzie do istotnego rozcieńczenia.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jopromid zachowuje się w organizmie podobnie jak inne wysoko hydrofilowe, biologicznie obojętne związki wydalane z moczem (np. mannitol czy inulina).

- Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu dożylnym stężenie jopromidu w osoczu szybko się zmniejsza ze względu na dystrybucję w przestrzeni pozakomórkowej i późniejszą eliminację. Całkowita objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 16 l, co odpowiada w przybliżeniu objętości przestrzeni zewnątrzkomórkowej.

Stopień wiązania z białkami jest pomijalny (około 1%). Nic nie wskazuje na to, aby jopromid przenikał w niezmienionej postaci przez barierę krew-mózg. W badaniach prowadzonych na zwierzętach zaobserwowano przenikanie niewielkiej ilości produktu przez łożysko ( $\leq 0,3\%$  dawki wykryto w płodach króliczych).

Po podaniu do dróg żółciowych i (lub) do przewodu trzustkowego podczas endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW), jodowe środki kontrastowe są wchłaniane systemowo i osiągają maksymalne stężenie w osoczu od 1 do 4 godzin po podaniu. Maksymalne stężenie jodu w surowicy po podaniu średniej dawki wynoszącej około 7,3 g jodu było około 40-krotnie niższe niż maksymalne stężenie w surowicy osiągnięte po podaniu odpowiednich dawek dożylnych.

- Metabolizm

Jopromid nie jest metabolizowany.

- Eliminacja

Okres półtrwania eliminacji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek wynosi około 2 godzin i nie zależy od podanej dawki.

W zakresie badanych dawek, średni całkowity klirens jopromidu wynosi do  $106 \pm 12$  ml/min i jest podobny do klirensu nerkowego, wynoszącego  $102 \pm 15$  ml/min. Oznacza to, że wydalanie jopromidu odbywa się wyłącznie przez nerki. Zaledwie 2% podanej dawki zostało wydalone z kałem w ciągu 3 dni.

Po podaniu dożylnym około 60% dawki wydalone jest z moczem w ciągu 3 godzin. Oznacza to, że w ciągu 12 godzin odzyskano  $\geq 93\%$  podanej dawki. Wydalanie jest w zasadzie zakończone po 24 godzinach.

Po podaniu do dróg żółciowych i (lub) przewodu trzustkowego podczas ERCP stężenie jodu w surowicy powracało do poziomu sprzed podania dawki w ciągu 7 dni.

- Liniowość lub nieliniowość

Parametry farmakokinetyczne jopromidu u ludzi zmieniają się w sposób proporcjonalny do dawki (np.  $C_{max}$ , AUC) lub są niezależne od dawki (np.  $V_{ss}$ ,  $t_{1/2}$ ).

- Szczególne grupy pacjentów

#### Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsi)

U pacjentów w średnim wieku (od 49 do 64 lat) oraz u osób w podeszłym wieku (od 65 do 70 lat), bez istotnej niewydolności nerek, całkowity klirens osoczowy wynosił od 74 do 114 ml/min (w grupie osób w średnim wieku, średnia 102 ml/min) oraz od 72 do 110 ml/min (w grupie osób w podeszłym wieku, średnia 89 ml/min) – wartości te są jedynie nieznacznie niższe niż wartości u młodych, zdrowych osób (od 88 do 138 ml/min, średnia 106 ml/min). Poszczególne okresy połowicznej eliminacji wynosiły odpowiednio od 1,9 do 2,9 godziny oraz od 1,5 do 2,7 godziny. W porównaniu z zakresem od 1,4 do 2,1 godziny u młodych, zdrowych ochotników, okres półtrwania w fazie końcowej jest podobny. Niewielkie różnice odpowiadają fizjologicznie obniżonej filtracji kłębuszkowej w podeszłym wieku.

#### Dzieci i młodzież

Nie oceniano farmakokinetyki jopromidu w populacji dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

#### Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek okres półtrwania jopromidu w osoczu jest wydłużony proporcjonalnie do obniżenia filtracji kłębuszkowej.

U pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek klirens osoczowy był obniżony do 49,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (CV = 53%) ( $80 > CL_{CR} > 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek – do 18,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (CV = 30%), niezależnie od dializ ( $CL_{CR} = 30 - 10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 6,1 godziny (CV = 43%) u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością ( $80 \geq CL_{CR} > 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oraz 11,6 godziny (CV = 49%) u pacjentów z ciężką niewydolnością, niezależnie od dializ ( $CL_{CR} = 30 - 10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Ilość odzyskana w moczu w ciągu 6 godzin po podaniu dawki wynosiła 38% u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością oraz 26% u pacjentów z ciężką niewydolnością, w porównaniu z ponad 83% u zdrowych ochotników. W okresie 24 godzin po podaniu dawki odzysk wynosił 60% u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością oraz 51% u pacjentów z ciężką niewydolnością, w porównaniu z ponad 95% u zdrowych ochotników.

Jopromid można usunąć na drodze hemodializy. Około 60% dawki jopromidu jest usuwane podczas 3-godzinnej dializy.

#### Pacjenci z niewydolnością wątroby

Zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na eliminację produktu, ponieważ jopromid nie jest metabolizowany i jedynie 2% przyjętej dawki jest wydalane z kałem.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

- Toksyczność układowa

W eksperymentalnych badaniach dotyczących tolerancji po zastosowaniu dawek dożylnych powtarzanych codziennie nie stwierdzono żadnych przeciwwskazań do stosowania produktu Ultravist w badaniach diagnostycznych u ludzi.

- Działanie genotoksyczne i karcynogenne

W badaniach *in vitro* i *in vivo* dotyczących działania genotoksycznego (testy mutacji genowych, chromosomalnych i genomowych) nie stwierdzono działania mutagennego produktu Ultravist.

Ze względu na niewystępowanie działań genotoksycznych oraz uwzględniając stabilność metaboliczną, właściwości farmakokinetyczne, brak danych wskazujących na toksyczne działanie wobec komórek podlegających szybkim podziałom oraz tylko jednokrotne podanie produktu Ultravist, nie stwierdzono znaczącego ryzyka działania rakotwórczego produktu Ultravist u ludzi.

- Tolerancja w miejscu podania oraz miejscowe działanie uczulające

W badaniach dotyczących tolerancji miejscowej po jednokrotnym lub wielokrotnym podaniu dożylnym, jednokrotnym podaniu dotętniczym, domięśniowym, do tkanek otaczających żyły, dootrzewnowym, dokanałowym i do worka spojówkowego stwierdzono brak lub jedynie niewielkie miejscowe działania niepożądane w obrębie naczyń krwionośnych, tkanek otaczających żyły, przestrzeni podpajęczynówkowej lub błony śluzowej.

Wyniki badań uczuleń kontaktowych nie potwierdziły działania uczulającego.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wapnia edetynian

Trometamol

Kwas solny 10%

Woda do wstrzykiwań

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

## 6.3 Okres ważności

3 lata

10 godzin od pierwszego otwarcia pojemnika (fiolki lub butelki).

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, chronić od światła i promieniowania rentgenowskiego.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki lub butelki z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.

Fiolki: przezroczyste szkło typu I.

Butelki: przezroczyste szkło typu II.

Korek: elastomer chlorobutyłowy typu I.

Kapsel z zakładką: czyste aluminium pokryte wewnętrzną i zewnętrzną warstwą lakieru, z barwną polipropylenową nakrywką.

Dostępne wielkości opakowań:

Ultravist 300:	Ultravist 370:
10 fiolek po 5 ml	1 fiołka po 20 ml
5 fiolek po 10 ml	10 fiolek po 20 ml
10 fiolek po 10 ml	1 fiołka po 30 ml
1 fiołka po 20 ml	10 fiolek po 30 ml
10 fiolek po 20 ml	1 butelka po 50 ml
1 butelka po 50 ml	10 butelek po 50 ml
10 butelek po 50 ml	10 butelek po 75 ml
1 butelka po 75 ml	1 butelka po 100 ml
10 butelek po 75 ml	10 butelek po 100 ml
1 butelka po 100 ml	1 butelka po 150 ml
10 butelek po 100 ml	10 butelek po 150 ml
1 butelka po 150 ml	1 butelka po 200 ml
10 butelek po 150 ml	10 butelek po 200 ml
1 butelka po 200 ml	1 butelka po 500 ml
10 butelek po 200 ml	8 butelek po 500 ml
1 butelka po 500 ml	
8 butelek po 500 ml	

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed użyciem Ultravist należy ogrzać do temperatury ciała.

- Kontrola wizualna

Ultravist jest dostarczany w stanie gotowym do użycia w postaci bezbarwnego lub jasnożółtego roztworu.

Środki kontrastowe należy obejrzyć przed wykonaniem badania. Nie wolno stosować środków kontrastowych, jeżeli dojdzie do znacznego odbarwienia, obecności cząstek stałych w roztworze (włącznie z kryształkami) lub uszkodzenia pojemnika. Ultravist jest roztworem o dużym stężeniu i dlatego może niekiedy dochodzić do krystalizacji (mleczno-mętny wygląd i (lub) osad na dnie lub pływające kryształki).

- Fiolki

Pozostałości roztworu środka kontrastowego niewykorzystane podczas badania określonego pacjenta należy wyrzucić.

- Pojemniki o dużej pojemności

Środek kontrastowy należy podawać wyłącznie przy użyciu automatycznej strzykawki lub stosując inną zarejestrowaną procedurę zapewniającą jałowość roztworu środka kontrastowego.

Należy postępować zgodnie z zaleceniami producenta urządzenia.

Niewykorzystaną część produktu Ultravist pozostałą w otwartym pojemniku należy wyrzucić po upływie 10 godzin od pierwszego otwarcia pojemnika.

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

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Niemcy

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

Ultravist 300: R/2260  
Ultravist 370: R/2270

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.06.1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.03.2012 r.

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



## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

VFEND 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Fiolki zawierają 200 mg worykonazolu, po rozpuszczeniu stężenie koncentratu wynosi 10 mg/ml (patrz punkt 6.6).

Wykaz substancji pomocniczych – patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Vfend w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji jest białym, liofilizowanym proszkiem zawierającym 200 mg worykonazolu w 30 ml fiole z przezroczystego szkła.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Vfend, zawierający worykonazol lek przeciwgrzybiczy o szerokim spektrum działania z grupy triazoli jest wskazany w:

leczeniu inwazyjnej aspergilozy,

leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida* (w tym *C. krusei*),

leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp.

Vfend należy stosować przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Vfend przed podaniem w infuzji dożylniej wymaga rozpuszczenia i rozcieńczenia (patrz punkt 6.6). Lek nie jest przeznaczony do bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego (bolus).

Zaleca się, aby Vfend był podawany z maksymalną szybkością 3 mg/kg mc./godzinę przez okres 1 do 2 godzin.

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokalemia, hipomagnezemia i hipokalcemia należy monitorować i w razie potrzeby, korygować je przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia worykonazolem (patrz punkt 4.4).

Vfend jest również dostępny w postaci: tabletek powlekanych 50mg i 200 mg i proszku do sporządzania zawiesiny doustnej 40 mg/ml.

#### Stosowanie u dorosłych.

Terapię rozpocząć podaniem w określonym schemacie dawki nasycającej, podawanej dożylnie lub doustnie, w celu osiągnięcia w pierwszym dniu leczenia stężeń leku w osoczu zbliżonych do wartości stężeń w stanie stacjonarnym. Ze względu na dużą biodostępność doustnej postaci leku (96%; patrz punkt 5.2), możliwa jest zmiana pomiędzy dożylną, a doustną drogą podania leku, gdy jest to klinicznie wskazane.

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w następującej tabeli:

	Dożylnie	Doustnie	
		<u>Pacjenci o masie ciała 40 kg i większej</u>	<u>Pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg</u>
<b><u>Dawka nasycająca- schemat (pierwsze 24 godziny)</u></b>	6 mg/kg mc. co 12 godzin (w ciągu pierwszych 24 godzin)	400 mg co 12 godzin (w ciągu pierwszych 24 godzin)	200 mg co 12 godzin (w ciągu pierwszych 24 godzin)
<b><u>Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)</u></b>	4 mg/kg mc. dwa razy na dobę	200 mg dwa razy na dobę	100 mg dwa razy na dobę

#### Dostosowanie dawkowania

Jeśli pacjent nie toleruje dawki 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę, to dożylna dawka powinna być zmniejszona do 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

Ryfabutyne lub fenytoinę można podawać z worykonazolem, jeśli dożylna dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Czas terapii zależy od klinicznej i mikologicznej odpowiedzi pacjenta. Czas trwania terapii postacią dożylną leku nie powinien być dłuższy niż 6 miesięcy (patrz punkt 5.3).

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

#### Stosowanie leku u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek

U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) występuje kumulacja substancji pomocniczej postaci dożylnej leku, SBECD. U pacjentów tych powinno stosować się doustną postać leku, chyba że ocena ryzyka i korzyści uzasadnia podanie dożylnej postaci worykonazolu. U takich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenia kreatyniny w surowicy, a w przypadku ich zwiększenia należy rozważyć zmianę leczenia z postaci dożylnej na doustną (patrz punkt 5.2).

Worykonazol jest hemodializowany z klirensiem 121 ml/min. Czterogodzinna hemodializa nie usuwa wystarczającej ilości worykonazolu, aby potrzebne było dostosowanie dawki leku.

Substancja pomocnicza postaci dożylnej SBECD jest hemodializowana z klirensiem 55 ml/min.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku u pacjentów z ostrym uszkodzeniem wątroby wyrażającym się zwiększeniem wartości wyników testów czynności wątroby (AlAT, AspAT). Zaleca się jednak monitorowanie, czy nie dochodzi do dalszego zwiększenia tych wartości.

U pacjentów z miernie lub umiarkowaną zaawansowaną marskością wątroby (Child-Pugh A i B) zaleca się podanie standardowej dawki nasycającej (wg schematu). Należy natomiast zmniejszyć o połowę dawkę podtrzymującą (patrz punkt 5.2).

Nie badano preparatu Vfend u pacjentów z ciężką przewlekłą marskością wątroby (Child-Pugh C).

Podanie preparatu Vfend wiązało się ze zwiększeniem wartości testów czynności wątroby oraz klinicznymi objawami uszkodzenia wątroby, takimi jak żółtaczka. U pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby, lek ten należy stosować tylko wówczas, kiedy korzyść przeważa potencjalne

ryzyko. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy monitorować ze względu na toksyczność leku (patrz także punkt 4.8).

#### Stosowanie u dzieci.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz także punkt 4.8 i 5.1), dlatego nie zaleca się stosowania worykonazolu u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zalecany schemat dawkowania podtrzymującego u dzieci w wieku od 2 do <12 lat jest następujący:

	<b>Dożylnie*</b>	<b>Doustnie**</b>
<b><u>Dawka nasycająca - schemat</u></b>	Doustne lub dożylne stosowanie dawki nasycającej nie jest zalecane.	
<b><u>Dawka podtrzymująca</u></b>	7 mg/kg mc. dwa razy na dobę	200 mg dwa razy na dobę

\* Na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej przeprowadzonej u 82 dzieci w wieku od 2 do <12 lat z niedoborem odporności

\*\*Na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej przeprowadzonej u 47 dzieci w wieku od 2 do <12 lat z niedoborem odporności

Zastosowanie u dzieci w wieku od 2 do <12 lat z niewydolnością wątroby lub nerek nie było badane (patrz punkt 4.8 i 5.2).

Jeżeli dziecko nie toleruje dawki dożylnej 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę, można rozważyć zmniejszenie dawki z 7 mg/kg mc. do 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę, na podstawie danych z farmakokinetycznej analizy populacyjnej i wcześniejszych doświadczeń klinicznych. Odpowiada to ekspozycji występującej po zastosowaniu dawki 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę u dorosłych (patrz punkt 4.2 Stosowanie u dorosłych).

Młodzież (od 12 lat do 16 lat): dawkowanie jak u dorosłych.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Vfend jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na worykonazol lub jakąkolwiek substancję pomocniczą preparatu.

Przeciwwskazane jest podawanie worykonazolu jednocześnie z substratami CYP3A4, terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, pimozydem czy chinidyną, ponieważ zwiększone stężenie tych leków w osoczu może prowadzić do wydłużenia QTc oraz rzadko do występowania zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest także podawanie worykonazolu jednocześnie z ryfampicyną, karbamazepiną czy fenobarbitem, ponieważ leki te znacząco zmniejszają stężenie worykonazolu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie preparatu Vfend i efawirenu jest przeciwwskazane, ponieważ efawirenz znacząco zmniejsza stężenie worykonazolu w osoczu, z drugiej zaś strony Vfend znacząco zwiększa stężenia efawirenu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie preparatu Vfend i rytonawiru w dużej dawce (400 mg lub większej dwa razy na dobę) jest przeciwwskazane, ponieważ rytonawir stosowany w takiej dawce (patrz punkt 4.5, informacje o niskiej dawce patrz punkt 4.4), znacząco zmniejsza stężenie worykonazolu w osoczu u zdrowych ochotników.

Jednoczesne podawanie alkaloidów sporyszu (ergotaminy, dihydroergotaminy), które są substratami CYP3A4 jest przeciwwskazane ze względu na to, że zwiększone stężenie tych leków w osoczu może prowadzić do zatrucia alkaloidami sporyszu (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest także jednoczesne stosowanie worykonazolu z syrolimusem, ponieważ worykonazol może znacząco zwiększać jego stężenie w osoczu (patrz punkt 4.5).

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

Nadwrażliwość: Należy zachować szczególną ostrożność przy przepisywaniu preparatu Vfend pacjentom z nadwrażliwością na inne azole (patrz także punkt 4.8).

##### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Stosowanie niektórych azoli, w tym worykonazolu, wiązało się z wydłużeniem odstępu QT. W rzadkich przypadkach dochodziło do wystąpienia zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* u pacjentów przyjmujących worykonazol, obciążonych czynnikami ryzyka, takimi jak: wcześniejsza chemioterapia lekami kardiotoksycznymi, kardiomiopatia, hipokalemia i jednoczesne przyjmowanie leków mogących być przyczyną wystąpienia takich zaburzeń. Worykonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka, które mogą sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca:

- Wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QT
- Kardiomiopatia, zwłaszcza z towarzyszącą niewydolnością serca
- Bradykardia zatokowa
- Objawowe arytmie
- Jednoczesne stosowanie leków, które mogą wydłużać odstęp QT

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokalemia, hipomagnezemia i hipokalcemia powinny być monitorowane i w razie potrzeby korygowane przed rozpoczęciem i podczas terapii worykonazolem (patrz punkt 4.2). U zdrowych ochotników przeprowadzono badanie, w którym określano wpływ podania pojedynczej dawki worykonazolu do 4 razy większej niż zalecona dawka dobową, na odstęp QT. U żadnego z uczestników nie zaobserwowano wydłużenia odstępu QT powyżej istotnej klinicznie wartości 500 msec (patrz punkt 5.1)

Reakcje związane z infuzją dożylną: Reakcje takie, głównie w postaci uderzeń gorąca i nudności obserwowano podczas podawania dożylnej postaci worykonazolu. W zależności od nasilenia objawów, należy rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.8).

Hepatotoksyczność: Podczas badań klinicznych obserwowano niezbyt częste przypadki ciężkich reakcji wątroby w czasie leczenia preparatem Vfend (w tym zapalenie wątroby, cholestazę i piorunującą niewydolność wątroby, ze zgonami włącznie). Przypadki uszkodzenia wątroby obserwowane były głównie u pacjentów z innymi ciężkimi chorobami (przede wszystkim z nowotworami układu krwiotwórczego). Przemijające reakcje ze strony wątroby, w tym zapalenie wątroby i żółtaczkę, występowały u pacjentów nie obciążonych innymi czynnikami ryzyka. Zaburzenia czynności wątroby były najczęściej odwracalne po zaprzestaniu terapii (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności wątroby: Pacjenci w początkowym okresie terapii worykonazolem i pacjenci, u których wystąpiły nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby podczas leczenia preparatem Vfend, muszą być rutynowo monitorowani ze względu na ryzyko rozwoju ciężkiego uszkodzenia wątroby. Kontrola taka powinna obejmować ocenę laboratoryjną czynności wątroby (zwłaszcza testy czynności wątroby oraz stężenie bilirubiny we krwi). Należy rozważyć przerwanie terapii preparatem Vfend, jeśli objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazują na rozwój choroby wątroby. Monitorowanie czynności wątroby należy prowadzić zarówno u dzieci, jak i u dorosłych.

Zdarzenia niepożądane dotyczące czynności nerek: U ciężko chorych pacjentów leczonych preparatem Vfend obserwowano ostre zaburzenia czynności nerek. Pacjenci leczeni worykonazolem i jednocześnie leczeni lekami nefrotoksycznymi mają zbieżne obciążenia, które mogą doprowadzić do pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.8)

Monitorowanie czynności nerek: Należy monitorować czynność nerek pacjentów leczonych preparatem Vfend, w tym ocenę laboratoryjną, ze szczególnym uwzględnieniem stężenia kreatyniny w surowicy.

Reakcje skórne: U pacjentów leczonych preparatem Vfend rzadko obserwowano skórne reakcje złuszczone, takie jak zespół Stevensa – Johnsona. Pacjenci, u których wystąpiła wysypka powinni być ściśle kontrolowani i jeśli zmiany postępują, leczenie preparatem Vfend powinno być przerwane. Leczenie preparatem Vfend, szczególnie długotrwałe, związane było także z występowaniem nadwrażliwości na światło. Zaleca się zatem, aby pacjenci byli informowani o konieczności unikania ekspozycji na światło słoneczne podczas leczenia.

Stosowanie u dzieci: Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności preparatu Vfend u pacjentów poniżej 2 lat (patrz także punkty 4.8 i 5.1). Worykonazol jest wskazany u dzieci w wieku 2 lat lub starszych. Czynność wątroby należy monitorować zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Biodostępność po podaniu doustnym może być zmniejszona u dzieci w wieku od 2 do <12 lat z zaburzeniami wchłaniania lub bardzo małą masą ciała w stosunku do wieku. W takim przypadku zalecane jest podawanie worykonazolu dożylnie.

Fenytoina (substrat dla CYP2P9 i silny induktor CYP450): W razie jednoczesnego stosowania fenytoiny i worykonazolu konieczne jest monitorowanie stężeń fenytoiny we krwi. Należy unikać jednoczesnego podawania obu leków, chyba że oczekiwane korzyści przeważają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Ryfabutyna (induktor CYP450): Podczas jednoczesnego stosowania worykonazolu i ryfabutyny konieczne jest monitorowanie morfologii krwi oraz kontrola działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ryfabutyny (np. zapalenie naczyń). Należy unikać jednoczesnego podawania obu leków, chyba że oczekiwane korzyści przeważają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Metadon (substrat CYP3A4). Obserwowano zwiększenie stężenia metadonu po jednoczesnym stosowaniu metadonu z worykonazolem. Z tego względu podczas jednoczesnego stosowania metadonu i worykonazolu, zaleca się częste monitorowanie zdarzeń niepożądanych i toksyczności związanych z przyjmowaniem metadonu, w tym wydłużenia odstępu QTc. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i rytonawiru w małej dawce (100 mg dwa razy na dobę), chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia stosowanie worykonazolu (patrz punkt 4.5, a w przypadku dużych dawek – punkt 4.3).

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

Jeżeli nie wyszczególniono inaczej, to badania interakcji między lekami były przeprowadzane na zdrowych pacjentach płci męskiej, u których uzyskiwano stan stacjonarny podając doustnie 200 mg worykonazolu dwa razy na dobę. Wyniki tych badań mają odniesienie do innych populacji, a także do innych dróg podania leku.

W rozdziale tym są informacje o wpływie innych produktów leczniczych na worykonazol oraz worykonazolu na inne leki, jak również informacje o ich dwustronnych interakcjach. Interakcje w dwóch pierwszych rozdziałach podane są w następującym porządku: leki przeciwwskazane, leki wymagające dostosowania dawkowania oraz monitorowania klinicznego i (lub) biologicznego, a na końcu leki, które nie wykazują znaczących interakcji farmakokinetycznych, ale mogą być klinicznie interesujące w danym zakresie terapii.

##### Wpływ innych substancji leczniczych na worykonazol.

Worykonazol jest metabolizowany przez izoenzymy cytochromu P450: CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4. Inhibitory lub induktory tych izoenzymów mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenia worykonazolu w osoczu.

Ryfampicyna (induktor CYP450): Ryfampicyna (w dawce 600 mg raz na dobę) zmniejszała  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu w przedziale dawkowania) worykonazolu odpowiednio o 93% i 96%. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie ryfampicyny i worykonazolu (patrz punkt 4.3).

Rytonawir (silny induktor CYP450; inhibitor oraz substrat CYP3A4): W grupie zdrowych ochotników przeprowadzono dwa badania dotyczące wpływu jednoczesnego doustnego stosowania worykonazolu (w dawce 200 mg dwa razy na dobę) oraz rytonawiru w dużej dawce (400 mg) i w małej dawce (100 mg). Rytonawir stosowany w dużej dawce (400 mg dwa razy na dobę) zmniejszał  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  doustnych postaci worykonazolu w stanie stacjonarnym w przybliżeniu o 66% i 82%, podczas gdy rytonawir w małej dawce (100 mg dwa razy na dobę) zmniejszał  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  worykonazolu w przybliżeniu odpowiednio o 24% i 39%. Podawanie worykonazolu nie miało istotnego wpływu na  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  rytonawiru stosowanego w dużych dawkach, mimo że w badaniu nad interakcją z rytonawirem w małej dawce obserwowano niewielkie (w przybliżeniu odpowiednio o 25% i 13%) zmniejszenie  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  rytonawiru w stanie równowagi stężeń. W każdym z badań nad interakcją z rytonawirem, u jednej osoby wystąpiło znaczne zwiększenie stężenia worykonazolu. Jednoczesne stosowanie worykonazolu i rytonawiru w dużej dawce (400 mg lub większej, dwa razy na dobę) jest przeciwwskazane. Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i rytonawiru w małej dawce (100 mg dwa razy na dobę), chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia stosowanie worykonazolu (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Karbamazepina i fenobarbital (silne induktory CYP450): Mimo, iż nie badano wpływu karbamazepiny i fenobarbitalu na worykonazol, leki te prawdopodobnie znacznie zmniejszają stężenie worykonazolu w osoczu. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie worykonazolu z karbamazepiną czy fenobarbitalem (patrz punkt 4.3).

Cymetydyna (niespecyficzny inhibitor CYP450 oraz środek zwiększający pH w żołądku): Cymetydyna (400 mg dwa razy na dobę) zwiększała  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  worykonazolu odpowiednio o 18% i 23%. Nie jest zatem zalecane dostosowanie dawkowania worykonazolu.

Ranitydyna (zwiększa pH w żołądku): Ranitydyna (150 mg dwa razy na dobę) nie miała istotnego wpływu na  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  worykonazolu.

Antybiotyki makrolidowe: Erytromycyna (inhibitor CYP3A4; 1 g dwa razy na dobę) i azytromycyna (500 mg raz na dobę) nie miały istotnego wpływu na  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  worykonazolu.

#### Wpływ worykonazolu na inne produkty lecznicze

Worykonazol hamuje aktywność izoenzymów cytochromu P450: CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4. Istnieje, zatem możliwość zwiększenia przez worykonazol stężenia w osoczu leków metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450.

Terfenadyna, astemizol, cyzapryd, pimozyd i chinidyna (substraty CYP3A4): Mimo, że nie badano jednoczesnego stosowania worykonazolu z terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, pimozydem czy chinidyną jest ono przeciwwskazane, ponieważ zwiększone stężenia tych leków w osoczu mogą prowadzić do wydłużenia QTc i występowania zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3).

Syrolimus (substrat CYP3A4): Worykonazol zwiększał  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  syrolimusu (pojedyncza dawka 2 mg) odpowiednio o 556% i 1014%. Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie worykonazolu i syrolimusu (patrz punkt 4.3).

Alkaloidy sporyszu (substraty CYP3A4): Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia alkaloidów sporyszu (ergotaminy i dihydroergotaminy) w osoczu i prowadzić do zatrucia

tymi lekami. Przeciwwskazane jest jednocześnie stosowanie worykonazolu i alkaloidów sporyszu (patrz punkt 4.3).

Cyklosporyna (substrat CYP3A4): U stabilnych biorców przeszczepu nerki, worykonazol zwiększał  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  cyklosporyny odpowiednio co najmniej o 13% i 70%. U pacjentów już przyjmujących cyklosporynę, u których rozpoczynamy leczenie worykonazolem zalecane jest zmniejszenie dawki cyklosporyny o połowę i monitorowanie jej stężeń w osoczu. Zwiększone stężenia cyklosporyny wiązano z jej nefrotoksycznością. Po zakończeniu terapii worykonazolem stężenia cyklosporyny muszą być monitorowane, a jej dawka zwiększona w razie potrzeby.

Metadon (substrat CYP3A4): U osób przyjmujących dawkę podtrzymującą metadonu (32-100 mg raz na dobę) jednocześnie doustnie podawany worykonazol (400 mg dwa razy na dobę przez 1 dzień, następnie 200 mg dwa razy na dobę przez 4 dni) zwiększał  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  farmakologicznie czynnego R-metadonu odpowiednio o 31% i 47%, podczas gdy  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  enancjomeru S zwiększało się w przybliżeniu odpowiednio o około 65% i 103%. Stężenia worykonazolu w osoczu podczas jednoczesnego podawania metadonu były porównywalne ze stężeniami worykonazolu (dane historyczne) u zdrowych ochotników, którzy nie otrzymywali innych leków. Zaleca się częste monitorowanie zdarzeń niepożądanych oraz toksyczności związanych ze zwiększonym stężeniem metadonu w osoczu, w tym wydłużenia odstępu QT, podczas jednoczesnego stosowania innych leków. Konieczne może być zmniejszenie dawki metadonu.

Takrolimus (substrat CYP3A4): Worykonazol zwiększał  $C_{max}$  i  $AUC_t$  (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu do ostatniego, ilościowo wykrywalnego stężenia) takrolimusu (pojedyncza dawka 0,1 mg/kg mc.) odpowiednio o 117% i 221%. U pacjentów już leczonych takrolimusem, u których rozpoczyna się terapię worykonazolem zaleca się zmniejszenie do jednej trzeciej dawki takrolimusu i monitorowanie jego stężenia. Zwiększone stężenia takrolimusu były związane z jego nefrotoksycznością. Po zakończeniu leczenia worykonazolem stężenia takrolimusu muszą być monitorowane, a jego dawka zwiększona w razie potrzeby.

Doustne leki przeciwzakrzepowe:

Warfaryna (substrat CYP2C9): Jednoczesne stosowanie worykonazolu (300 mg dwa razy na dobę) z warfaryną (pojedyncza dawka 30 mg) wydłuża czas protrombinowy maksymalnie o 93%. W razie jednoczesnego stosowania worykonazolu i warfaryny należy ściśle kontrolować czas protrombinowy. Inne doustne leki przeciwzakrzepowe np. fenprokumon, acenokumarol (substraty CYP2C9, CYP3A4): Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych kumaryny w osoczu i powodować wydłużenie czasu protrombinowego. Jeśli pacjent przyjmujący preparaty kumaryny jest jednocześnie leczony worykonazolem, należy monitorować czas protrombinowy w krótkich odstępach czasu i odpowiednio dostosowywać dawki leku przeciwzakrzepowego.

Pochodne sulfonilomocznika (substraty CYP2C9): Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia pochodnych sulfonilomocznika (np. tolbutamidu, glipizydu i glibenklamidu) w osoczu i powodować hipoglikemię. Podczas jednoczesnego stosowania tych leków zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

Statyny (substraty CYP3A4): Mimo, że nie badano tego klinicznie, worykonazol wykazywał *in vitro* (mikrosomy wątroby ludzkiej) działanie hamujące na metabolizm lowastatyny. Worykonazol prawdopodobnie zwiększa w osoczu stężenia statyn metabolizowanych przez CYP3A4. W trakcie jednoczesnego ich stosowania, zalecane jest dostosowywanie dawek statyn. Zwiększone stężenia statyn wiązały się z rabdomiolizą.

Benzodiazepiny (substraty CYP3A4): Mimo, że nie badano tego klinicznie, worykonazol wykazywał działanie hamujące na metabolizm midazolamu *in vitro* (mikrosomy wątroby ludzkiej). Worykonazol zwiększa prawdopodobnie stężenia w osoczu benzodiazepin, metabolizowanych przez CYP3A4 (midazolam i triazolam), co może prowadzić do wydłużonego działania nasennego. Podczas jednoczesnego podawania tych leków zalecane jest rozważenie dostosowywania dawki benzodiazepin.

Alkaloidy *Vinca* (substraty CYP3A4): Mimo, że tego nie badano, worykonazol może zwiększać stężenia alkaloidów *Vinca* (np. winkrystyny i winblastyny) w osoczu i prowadzić do neurotoksyczności.

Prednizolon (substrat CYP3A4): Worykonazol zwiększa  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  prednizolonu (pojedyncza dawka 60 mg) odpowiednio o 11% i 34%. Nie zaleca się modyfikacji dawkowania.

Digoksyna (transport za pośrednictwem P- glikoproteiny): Worykonazol nie wpływał znacząco na  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  digoksyny (dawka 0,25 mg raz na dobę).

Kwas mykofenolowy (substrat UDP-glukuronylotransferazy): Worykonazol nie miał wpływu na  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  kwasu mykofenolowego (pojedyncza dawka 1g).

#### Dwustronne interakcje między lekami

Fenytoina (substrat CYP2C9 i silny induktor CYP450): Należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i fenytoiny, chyba że korzyści przeważają ryzyko.

Fenytoina (300 mg raz na dobę) zmniejszała  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  worykonazolu odpowiednio o 49% i 69%. Worykonazol (400 mg dwa razy na dobę, patrz punkt 4.2) zwiększał  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  fenytoiny (300 mg raz na dobę) odpowiednio o 67% i 81%. Jeśli fenytoina jest podawana jednocześnie z worykonazolem zalecane jest ściśle kontrolowanie jej stężeń w osoczu.

Fenytoina może być stosowana jednocześnie z worykonazolem, jeśli podtrzymująca dawka dożylna worykonazolu zostanie zwiększona do 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę lub dawka doustna z 200 mg do 400 mg dwa razy na dobę (lub dawka doustna z 100 mg do 200 mg dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg), patrz punkt 4.2.

Ryfabutyna (induktor CYP450): Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfabutyny z worykonazolem chyba, że bilans korzyści przeważa ryzyko.

Ryfabutyna (300 mg raz na dobę) zmniejsza  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  worykonazolu podawanego w dawce 200 mg dwa razy na dobę, odpowiednio o 69% i 78%. Podczas jednoczesnego podawania z ryfabutyną,  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  worykonazolu podawanego w dawce 350 mg dwa razy na dobę stanowiły odpowiednio 96% i 68% wartości  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  worykonazolu stosowanego oddzielnie w dawce 200 mg dwa razy na dobę.

Dla worykonazolu podawanego w dawce 400 mg dwa razy na dobę wartości  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  były odpowiednio o 104% i 87% wyższe niż wartości  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  worykonazolu podawanego oddzielnie w dawce 200 mg dwa razy na dobę. Worykonazol w dawce 400 mg dwa razy na dobę zwiększał  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  ryfabutyny odpowiednio o 195% i 331%.

Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie ryfabutyny i worykonazolu, dawka podtrzymująca worykonazolu podawane dożylnie powinna być zwiększona do 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę lub w przypadku stosowania doustnego z 200 mg do 350 mg dwa razy na dobę (lub ze 100 mg do 200 mg doustnie dwa razy na dobę u pacjentów z masą ciała poniżej 40 kg) (patrz punkt 4.2). Podczas jednoczesnego stosowania ryfabutyny i worykonazolu zalecane jest monitorowanie morfologii krwi oraz kontrolowanie działań niepożądanych ryfabutyny (np. zapalenie naczyńówki).

Omeprazol (inhibitor CYP2C19; substrat CYP2C19 i CYP3A4): Omeprazol (40 mg raz na dobę) zwiększał  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  worykonazolu odpowiednio o 15% i 41%. Nie zaleca się dostosowania dawkowania. Worykonazol zwiększał  $C_{\max}$  i  $AUC_{\tau}$  omeprazolu odpowiednio o 116% i 280%. U pacjentów leczonych omeprazolem, u których rozpoczyna się terapię worykonazolem, zaleca się zmniejszenie dawki omeprazolu o połowę. Worykonazol może także hamować metabolizm innych inhibitorów pompy protonowej, które są substratami CYP2C19.



Indynawir (inhibitor i substrat CYP3A4): Indynawir (800 mg trzy razy na dobę) nie miał istotnego wpływu na  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  i  $AUC_{\tau}$  worykonazolu. Worykonazol nie wywierał istotnego wpływu na  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  indynawiru (800 mg trzy razy na dobę).

Efawirenz (nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) (aktywator CYP450; inhibitor i substrat CYP3A4): W stanie stacjonarnym efawirenz (400 mg doustnie, raz na dobę) obniża średnio  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  worykonazolu w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników odpowiednio o 61% i 77%. W tym samym badaniu wykazano, że worykonazol w stanie stacjonarnym zwiększa średnio  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  efawirenu u zdrowych ochotników odpowiednio o 38% i 44%. Jednoczesne stosowanie worykonazolu i efawirenu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Inne inhibitory proteaz HIV (inhibitory CYP3A4): Badania *in vitro* sugerują, że worykonazol może hamować metabolizm inhibitorów proteaz HIV (np. sakwinawiru, amprenawiru i nelfinawiru). Badania *in vitro* wykazują ponadto, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez inhibitory proteaz HIV. Nie można jednak przewidywać interakcji obu leków w razie ich jednoczesnego stosowania u ludzi jedynie na podstawie wyników badań *in vitro*. Pacjenci podczas jednoczesnej terapii worykonazolem i inhibitorami proteaz HIV powinni być monitorowani ze względu na występowanie jakiegokolwiek toksyczności leków i(lub) utraty ich skuteczności działania.

Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (ang.: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors-NNRTI) (substraty CYP3A4, inhibitory lub induktory CYP450): Badania *in vitro* wykazują, że metabolizm worykonazolu może być hamowany przez delawirdynę. Mimo, że tego nie badano, metabolizm worykonazolu może być indukowany przez newirapinę. Badania *in-vivo* wykazały, że worykonazol hamuje metabolizm efawirenu. Poza tym worykonazol może także hamować metabolizm leków z grupy NNRTI. Podczas jednoczesnego stosowania worykonazolu i leków z grupy NNRTI pacjenci powinni być monitorowani ze względu na występowanie jakichkolwiek objawów toksyczności leków i(lub) utraty ich skuteczności. Jednoczesne stosowanie worykonazolu i efawirenu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Worykonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują leki mogące wydłużać odstępowanie QT. Worykonazol może ponadto zwiększać w osoczu stężenia leków metabolizowanych przez izoenzymy CYP3A4 (niektóre leki antyhistaminowe, chinidyna, cyzapryd, pimozyd); jednoczesne stosowanie tych leków z worykonazolem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### **4.6. Ciąża i laktacja**

##### Ciąża

Nie ma wystarczających informacji dotyczących stosowania preparatu Vfend u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko stosowania leku u ludzi nie jest ustalone.

Preparatu Vfend nie wolno stosować podczas ciąży, chyba że korzyść dla matki wyraźnie przeważa potencjalne ryzyko dla płodu.

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą zawsze stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia preparatem Vfend.

##### Okres karmienia piersią

Nie badano wydzielania worykonazolu do mleka matki. Karmienie piersią musi być przerwane w chwili rozpoczęcia terapii preparatem Vfend.

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

Worykonazol może powodować przejściowe i odwracalne zaburzenia widzenia, w tym: niewyraźne widzenie, zmieniona/zwiększona percepcja wzrokowa i(lub) światłowstręt. W razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów pacjent powinien unikać wykonywania potencjalnie ryzykownych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów mechanicznych czy obsługa maszyn.

#### 4.8. Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa worykonazolu oparty jest na zintegrowanej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u ponad 2000 pacjentów (1655 pacjentów w badaniach działania leczniczego). Stanowi to bardzo zróżnicowaną populację obejmującą pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego, pacjentów zakażonych wirusem HIV z kandydozą przełyku i opornymi zakażeniami grzybiczymi, pacjentów z kandydemią i aspergilozą bez równoczesnej neutropenii i zdrowych ochotników. U 561 pacjentów worykonazol podawany był ponad 12 tygodni, a 136 pacjentów przyjmowało worykonazol ponad 6 miesięcy.

Ze względu na to, że większość badań miało charakter otwarty, w poniższej tabeli podano wszystkie rodzaje zdarzeń niepożądanych, grupując je według układów narządowych i częstości występowania (bardzo częste >1/10, częste >1/100 i <1/10, niezbyt częste >1/1000 i <1/100 i rzadkie <1/1000), gdy uważano, że mają związek przyczynowy. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaburzenia widzenia, gorączka, wysypka, wymioty, nudności, biegunka, ból głowy, obrzęki obwodowe i ból brzucha. Nasilenie tych zdarzeń niepożądanych było przeważnie łagodne do umiarkowanego. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic analizując dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w zależności od wieku, rasy i płci.

#### Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem

Układ	Działania niepożądane
<b>Dotyczące całego ciała</b>	
Bardzo często	Gorączka, ból głowy, ból brzucha.
Często	Dreszcze, osłabienie, bóle pleców, bóle w klatce piersiowej, reakcja/zapalenie w miejscu wkłucia, obrzęk twarzy, zespół objawów grypowych.
Niezbyt często	Reakcja alergiczna, reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, zapalenie otrzewnej.
<b>Układ sercowo-naczyniowy</b>	
Często	Hipotonia, zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie żył.
Niezbyt często	Przedsionkowe zaburzenia rytmu, bradykardia, omdlenie, tachykardia, komorowe zaburzenia rytmu, migotanie komór, tachykardia nadkomorowa, wydłużenie odstępu QT.
Rzadko	Całkowity blok przedsionkowo-komorowy, blok pęczka Hisa, arytmia węzłowa, częstoskurcz komorowy, torsade de pointes.
<b>Układ pokarmowy</b>	
Bardzo często	Nudności, wymioty, biegunka.
Często	Zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby (w tym: AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa, GGTP, LDH, bilirubina), żółtaczką, zapalenie czerwieni wargowej, żółtaczką zastoinową, zapalenie żołądka i jelit.
Niezbyt często	Zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa, zaparcie, zapalenie dwunastnicy, dyspepsja, powiększenie wątroby, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zapalenie trzustki, obrzęk języka.
Rzadko	Rzekomoblioniaste zapalenie jelita grubego, śpiączka wątrobowa.
<b>Układ dokrewny</b>	
Niezbyt często	Niewydolność kory nadnerczy.
<b>Układ krwiotwórczy i</b>	

<b>limfatyczny</b>	
Często	Małopłytkowość, niedokrwistość (w tym anemia makrocytowa, mikrocytowa, normocytowa, megaloblastyczna, aplastyczna) leukopenia, pancytopenia, plamica.
Niezbyt często	Limfadenopatia, agranulocytoza, eozynofilia, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, supresja szpiku kostnego.
Rzadko	Zapalenie naczyń chłonnych.
<b>Metabolizm i żywienie</b>	
Bardzo często	Obrzęki obwodowe.
Często	Hipokalemia, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, hipoglikemia.
Niezbyt często	Zwiększenie stężenia azotu pozamocznikowego, albuminuria, hipercholesterolemia.
Rzadko	Nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy.
<b>Układ mięśniowo-szkieletowy</b>	
Niezbyt często	Zapalenie stawów.
<b>Układ nerwowy</b>	
Często	Zawroty głowy, halucynacje, splątanie, depresja, lęk, drżenie, pobudzenie, parestezja.
Niezbyt często	Ataksja, obrzęk mózgu, podwójne widzenie, niedoczulica, oczopląs, zawroty głowy.
Rzadko	Zespół Guillaina-Barrego, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek, wzmożone napięcie, zespół pozapiramidowy, bezsenność, encefalopatia, uczucie senności podczas wlewu, drgawki.
<b>Układ oddechowy</b>	
Często	Zespół ostrej niewydolności oddechowej, obrzęk płuc, zapalenie zatok.
<b>Skóra i przydatki</b>	
Bardzo często	Wysypka.
Często	Świąd, wysypka grudkowo-plamista, reakcja nadwrażliwości na światło, łysienie, złuszczające zapalenie skóry
Niezbyt często	Wysypka polekowa, wyprysk, łuszczycyca, zespół Stevensa-Johnsona, pokrzywka.
Rzadko	Postać skórna tocznia układowego, rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozpływna naskórka.
<b>Narządy zmysłów</b>	
Bardzo często	Zaburzenia widzenia (w tym zmieniona/wzmożona percepcja wzrokowa, zmniejszenie amplitudy fali ERG, nieostre widzenie, zaburzenia widzenia kolorów, światłowstręt).
Niezbyt często	Zapalenie powiek, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zapalenie twardówki, zaburzenia smaku.
Rzadko	Krwotok do siatkówki, zmętnienie rogowki, zanik nerwu wzrokowego, niedosłuch, szum w uszach.
<b>Układ moczowo-płciowy</b>	
Często	Ostra niewydolność nerek, krwimocz.
Niezbyt często	Zapalenie nerek.
Rzadko	Martwica cewek nerkowych.

#### Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia związane ze stosowaniem worykonazolu występują często. W badaniach klinicznych, zarówno krótko jak i długoterminowych, takie objawy jak: zmieniona/wzmożona percepcja wzrokowa, nieostre widzenie, zmieniona percepcja kolorów czy światłowstręt występowały u około 30% pacjentów leczonych worykonazolem. Zaburzenia wzroku są przemijające i w pełni odwracalne, w większości ustępują samoistnie w ciągu 60 minut, nie obserwowano istotnych klinicznie, długoterminowych zaburzeń widzenia. Nasilenie objawów zmniejsza się z podaniem

kolejnych dawek. Zaburzenia widzenia mają zwykle charakter łagodny. Rzadko powodowały przerwanie terapii i nie wiązały się z nimi długotrwałe następstwa. Zaburzenia widzenia mogą być związane z dużymi stężeniami worykonazolu w osoczu i(lub) większymi dawkami.

Mechanizm działania jest nieznany, jednak miejsce działania znajduje się najprawdopodobniej w siatkówce. W przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach badaniu oceniającym wpływ worykonazolu na czynność siatkówki, worykonazol powodował spadek amplitudy fali elektretinogramu (ERG). Badanie ERG dokonuje pomiaru impulsów elektrycznych w siatkówce. Zmiany ERG nie pogłębiały się podczas 29-dniowego leczenia worykonazolem i były w pełni odwracalne po odstawieniu leku.

#### Reakcje skórne

W badaniach klinicznych reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem były częste, jednak z reguły dotyczyły to pacjentów, z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie liczne dodatkowe leki. Wysypka, w większości przypadków była łagodna lub umiarkowanie nasiloną. Podczas leczenia preparatem Vfend rzadko występowały poważne reakcje skórne, w tym: zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka i rumień wielopostaciowy. W przypadkach wystąpienia wysypki pacjenci powinni być dokładnie monitorowani i w razie nasilenia zmian terapia preparatem Vfend powinna być przerwana. Obserwowano także reakcje nadwrażliwości na światło, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii. (patrz także punkt 4.4).

#### Testy czynności wątroby

W badaniach klinicznych ogólna częstość występowania klinicznie istotnych zmian aktywności aminotransferaz u pacjentów leczonych worykonazolem wyniosła 13,4% (200/1493 pacjentów). Nieprawidłowości wyników testów czynności wątroby mogą być związane ze zwiększonym stężeniem leku w osoczu i(lub) dużymi dawkami. Większość nieprawidłowych wyników testów czynności wątroby ustępowała podczas terapii, w części przypadków bez konieczności dostosowania dawki leku, w innych zaś po zmniejszeniu dawek aż do odstawienia leku włącznie. Stosowanie worykonazolu u pacjentów z inną, ciężką chorobą podstawową rzadko było związane z występowaniem poważnego uszkodzenia wątroby. Były to przypadki żółtaczki, rzadko zapalenia wątroby i niewydolności wątroby prowadzącej do śmierci (patrz punkt 4.4).

#### Reakcje związane z infuzją dożylną

U zdrowych osób podczas podawania dożylniej postaci worykonazolu występowały reakcje typu anafilaktoidalnego, takie jak: uderzenia gorąca, gorączka, pocenie się, tachykardia, uczucie ucisku w klatce piersiowej, duszność, omdlenia, nudności, świąd i wysypka. Objawy te występowały bezpośrednio po rozpoczęciu wlewu (patrz także punkt 4.4).

#### Stosowanie u dzieci

Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było badane u 245 dzieci w wieku od 2 do <12 lat, leczonych worykonazolem w ramach badań farmakokinetycznych (87 dzieci) oraz w programach leku ostatniej szansy (ang. „compassionate use” - 158 dzieci). Profil działań niepożądanych u tych 245 dzieci był podobny jak u dorosłych. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu leku ostatniej szansy („compassionate use”), odnotowano następujące zdarzenia niepożądane: reakcje nadwrażliwości na światło (1), zaburzenia rytmu serca (1), zapalenie trzustki (1), bilirubinemię (1), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1), wysypkę (1) i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (1). Nie można wykluczyć, że wystąpiły one w związku ze stosowaniem worykonazolu.

### **4.9. Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych wystąpiły 3 przypadki omyłkowego przedawkowania. Wszystkie dotyczyły dzieci, które otrzymały maksymalnie pięciokrotną zalecaną dożylną dawkę worykonazolu. Zgłoszono jeden przypadek 10- minutowego światłowstrętu.

Nie istnieje znane antidotum na worykonazol.

Worykonazol jest hemodializowany z klirensiem 121 ml/min. Substancja pomocnicza postaci dożylniej (SBECD) jest hemodializowana z klirensiem 55 ml/min. W przypadku przedawkowania hemodializa może być pomocna w usuwaniu worykonazolu i SBECD z organizmu.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Kod ATC: J 02 AC 03

Środek przeciwgrzybiczy do ogólnego stosowania – pochodna triazoli.

#### Mechanizm działania

*In vitro*, worykonazol wykazuje szerokie spektrum działania przeciwgrzybiczego. Silnie działa na gatunki z rodzaju *Candida* (w tym oporne na flukonazol *C. krusei* i oporne szczepy *C. glabrata* i *C. albicans*) oraz wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus*. Dodatkowo worykonazol wykazuje *in vitro* działanie grzybobójcze w stosunku do wyłaniających się patogenów grzybiczych, w tym *Scedosporium* i *Fusarium*, które wykazują ograniczoną wrażliwość na obecnie dostępne leki przeciwgrzybicze. Działanie worykonazolu polega na hamowaniu zależnej od cytochromu P450 demetylacji 14 $\alpha$  sterolu, kluczowej reakcji w syntezie ergosterolu.

W badaniach na zwierzętach istnieje korelacja pomiędzy wartościami minimalnego stężenia leku hamującego a skutecznością w leczeniu eksperymentalnych grzybic. Odwrotnie, w badaniach klinicznych, nie wykazano korelacji pomiędzy wartościami minimalnych stężeń hamujących a wynikiem klinicznym. Co więcej wydaje się, że nie ma korelacji pomiędzy stężeniami leku w osoczu a wynikiem klinicznym. Jest to zjawisko typowe dla leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli.

#### Mikrobiologia

Skuteczność kliniczna (z częściową lub całkowitą odpowiedzią, patrz poniżej w punkt Doświadczenie kliniczne) została wykazana wobec szczepów *Aspergillus* w tym *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, szczepów *Candida* w tym *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* oraz niektóre szczepy *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* i *C. guilliermondii*, a także wobec szczepów *Scedosporium* w tym *S. apiospermum*, *S. prolificans* i szczepów *Fusarium*.

Do innych zakażeń grzybiczych leczonych worykonazolem (często zakończonych całkowitą lub częściową odpowiedzią) należały pojedyncze przypadki zakażeń szczepami *Alternaria*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, szczepami *Penicillium* w tym *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis*, a także szczepami *Trichosporon* w tym zakażenia *T. beigelli*.

Badania *in vitro* wykazały działanie leku na izolowane klinicznie szczepy *Acremonium*, *Alternaria*, *Bipolaris* spp., *Cladophialophora*, *Histoplasma capsulatum*; większość szczepów hamowanych było przez stężenia worykonazolu w zakresie od 0,05 do 2  $\mu$ g/ml.

W badaniach *in vitro* wykazano działanie na następujące patogeny: szczepy *Curvularia* i *Sporothrix*, ale znaczenie kliniczne tego nie jest znane.

W celu izolacji i identyfikacji drobnoustroju chorobotwórczego należy pobrać materiał na posiew i do innych istotnych badań laboratoryjnych (serologicznych i histopatologicznych) przed rozpoczęciem leczenia. Terapię można wdrożyć przed otrzymaniem wyników posiewu i powyższych badań laboratoryjnych a następnie po ich otrzymaniu odpowiednio dostosować leczenie przeciwgrzybicze.

Zidentyfikowano izolowane klinicznie szczepy grzybów o zmniejszonej wrażliwości na worykonazol. Jednak zwiększenie minimalnego stężenia hamującego nie zawsze wiązało się niepowodzeniem

klinicznym i obserwowano poprawę kliniczną u pacjentów zakażonych drobnoustrojami opornymi na inne azole. Korelacja pomiędzy aktywnością *in vitro* a poprawą kliniczną jest w przypadku worykonazolu trudna, ze względu na różnorodność pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych; punkty odcięcia dla worykonazolu pozostają jeszcze nie ustalone.

### Doświadczenie kliniczne

W rozdziale tym za dobry wynik końcowy uznano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie.

#### Zakażenia *Aspergillus* – skuteczność w leczeniu aspergilozy u pacjentów ze złym rokowaniem

W badaniach *in vitro* worykonazol wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus spp.* Skuteczność i wydłużenie życia po worykonazolu, w porównaniu z konwencjonalną terapią amfoterycyną B w leczeniu ostrej inwazyjnej aspergilozy, wykazano w otwartym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu obejmującym 277 pacjentów z upośledzoną odpornością, leczonych przez okres 12 tygodni. Pozytywną, całkowitą odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa regresja objawów, w tym radiograficznych, bronchoskopowych, obecnych w punkcie wyjściowym) obserwowano u 53% pacjentów leczonych worykonazolem w porównaniu do 31% pacjentów leczonych lekiem porównawczym. Wskaźnik 84-dniowy przeżycia pacjentów leczonych worykonazolem był istotnie wyższy niż pacjentów leczonych lekiem porównawczym. Wykazano klinicznie i statystycznie istotną korzyść wynikającą ze stosowania worykonazolu zarówno w ocenie długości czasu do wystąpienia zgonu, jak i okresu do przerwania jego podawania z powodu toksyczności.

Badanie to potwierdza wyniki uzyskane z poprzednich, prospektywnych badań, w których podczas leczenia obserwowano poprawę u pacjentów z czynnikami ryzyka zwiastującymi złe rokowanie, takimi jak: choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi i zakażenia mózgu (zwykle związane z prawie 100% śmiertelnością).

Badania te obejmowały przypadki aspergilozy mózgu, zatok, aspergilozy płucnej i rozsianej u pacjentów po przeszczepieniu szpiku i narządów mięszowych, z nowotworami układu krwiotwórczego, rakiem i AIDS.

#### Zakażenia *Candida* u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

Skuteczność worykonazolu w pierwotnym leczeniu kandydemii wykazano w otwartym badaniu porównawczym ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, po której podawano flukonazol. Do badania włączono trzystu siedemdziesięciu chorych (powyżej 12 lat) bez towarzyszącej neutropenii, z udokumentowaną kandydemią, z tego 248 pacjentów było leczonych worykonazolem. Dziewięć osób z grupy leczonych worykonazolem i pięciu z grupy leczonych amfoterycyną B a następnie flukonazolem miało ponadto udowodnione mykologicznie zakażenie tkanek głęboko położonych. Z badania wykluczono pacjentów z niewydolnością nerek. Średni czas badania wynosił w obydwu grupach 15 dni. W pierwotnej analizie, zgodnie z ustaleniami komitetu opracowującego dane (DRC), którego członkowie nie wiedzieli o zastosowanym leczeniu, za odpowiedź prawidłową uznano ustąpienie/poprawę wszystkich objawów i oznak klinicznych zakażenia - łącznie z eradykacją szczepu *Candida* z krwi i zakażonych tkanek głęboko położonych - w 12 tygodniu po zakończeniu terapii (ZT). Pacjentów, u których nie dokonano oceny w 12 tygodniu po ZT uznano, że nie odpowiedzieli na zastosowane leczenie. W analizie tej w obu grupach badanych sukces terapeutyczny osiągnięto u 41% pacjentów.

W analizie wtórnej, w której wykorzystano ocenę DRC w ostatnim możliwym punkcie czasowym (ZT lub 2, 6 lub 12 tygodni po ZT, odpowiedź na leczenie w grupie leczonej worykonazolem i w grupie leczonej amfoterycyną B, po której podawano flukonazol obserwowano odpowiednio w 65% i 71% pacjentów. W poniższej tabeli przedstawiono ocenę wyników we wszystkich punktach czasowych.

<i>Punkt czasowy</i>	<i>Worykonazol (N=248)</i>	<i>Amphoterycyna B - flukonazol (N=122)</i>
<i>ZT</i>	<i>178 (72%)</i>	<i>88 (72%)</i>

2 tygodnie po ZT	125 (50%)	62 (51%)
6 tygodni po ZT	104 (42%)	55 (45%)
12 tygodni po ZT	104 (42%)	51 (42%)

#### Cieężkie, oporne na leczenie zakażenia *Candida*

Badanie obejmowało 55 pacjentów z ciężkim, uogólnionym, opornym na leczenie zakażeniem *Candida* (w tym kandydemię, rozsiane i inne inwazyjne kandydozy), u których uprzednie leczenie przeciwgrzybicze, szczególnie flukonazolem, nie było skuteczne. Korzystną odpowiedź na leczenie przeciwgrzybicze obserwowano u 24 pacjentów (u 15 całkowitą, u 9 częściową). W opornych na flukonazol zakażeniach szczepami innymi niż *C. albicans* poprawę obserwowano u 3/3 pacjentów zakażonych *C. krusei* (całkowita odpowiedź) i 6/8 pacjentów zakażonych *C. glabrata* (5 całkowita, 1 częściowa odpowiedź). Dane o skuteczności klinicznej były poparte danymi o ograniczonej wrażliwości ocenionych patogenów.

#### Zakażenia *Scedosporium* i *Fusarium*

Worykonazol okazał się skutecznym lekiem wobec następujących rzadkich patogenów grzybiczych:

*Scedosporium spp.*: Korzystną odpowiedź na leczenie worykonazolem obserwowano u 16 (6 całkowitą, 10 częściową) z 28 pacjentów zakażonych *S. apiospermum* i u 2 (częściową) z 7 pacjentów zakażonych *S. prolificans*. Ponadto korzystną odpowiedź na leczenie uzyskano u 1 z 3 pacjentów zakażonych więcej niż jednym drobnoustrojem, w tym *Scedosporium spp.*.

*Fusarium spp.*: 7 z 17 pacjentów było skutecznie leczonych worykonazolem (u 3 uzyskano całkowitą reakcję na leczenie, u 4 - częściową). Z tych siedmiu pacjentów 3 miało zakażenie gałki ocznej, 1 zatok 3 - uogólnione zakażenie. Dodatkowo worykonazolem leczono 4 pacjentów z fusariozą i innym współistniejącym zakażeniami; u dwóch z nich uzyskano korzystną odpowiedź na leczenie.

Większość pacjentów leczonych worykonazolem z powodu wyżej wymienionych rzadko spotykanych zakażeń nie tolerowało leczenia przeciwgrzybiczego lub była oporna na wcześniejszą terapię przeciwgrzybiczą.

#### Czas trwania leczenia

W badaniach klinicznych 561 pacjentów leczono worykonazolem dłużej niż 12 tygodni, z czego 136 pacjentów przyjmowało go przez ponad 6 miesięcy.

#### Doświadczenia w leczeniu dzieci

Worykonazolem leczono 61 pacjentów w wieku od 9 miesięcy do 15 lat z ustalonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym. Populacja obejmowała 34 pacjentów w wieku od 2 do poniżej 12 lat i 20 pacjentów w wieku 12-15 lat.

U większości pacjentów (57/61) wcześniejsza terapia przeciwgrzybicza była nieskuteczna. Badania terapeutyczne dotyczyły 5 pacjentów w wieku 12-15 lat, pozostali pacjenci otrzymywali worykonazol z powodu istniejących okoliczności losowych, wymagających podania leku. Choroby podstawowe u tych dzieci stanowiły: nowotwory krwi, niedokrwistość aplastyczna (27 pacjentów) i przewlekła ziarnica (14 pacjentów). Najczęściej leczonym zakażeniem grzybiczym była aspergiloza (43/61; 70%).

#### Badania kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QT

Przeprowadzono kontrolowane placebo, randomizowane, badanie z pojedynczą dawką typu crossover oceniające wpływ trzech doustnych dawek worykonazolu i ketokonazolu na odstęp QT u zdrowych ochotników. Średnie, skorygowane względem placebo, wydłużenie odstępu QT w stosunku do punktu wyjścia po podaniu 800 mg, 1200 mg i 1600mg worykonazolu wyniosło odpowiednio 5,1, 4,8 i 8,2 msec, zaś po podaniu 800 mg ketokonazolu 7,0 msec. W żadnym przypadku wydłużenie odstępu QT względem punktu wyjścia nie przekroczyło 60 msec. Również u żadnego z uczestników badania wydłużenie odstępu QT nie przekroczyło istotnego klinicznie pułapu 500 msec.

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

### Ogólne właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę worykonazolu określano u osób zdrowych, w specjalnych populacjach i u pacjentów. Podczas podawania doustnego 200 mg lub 300 mg worykonazolu przez 14 dni dwa razy na dobę u pacjentów z ryzykiem wystąpienia aspergilozy (głównie z nowotworami złośliwymi układu chłonnego i układu krwiotwórczego) obserwowane właściwości farmakokinetyczne (w postaci szybkiego i całkowitego wchłaniania, kumulacji i nieliniowej farmakokinetyki) były zgodne z właściwościami farmakokinetycznymi leku obserwowanymi u osób zdrowych.

Farmakokinetyka worykonazolu jest nieliniowa z powodu wysycania się jego metabolizmu. Większe od proporcjonalnego zwiększenie ekspozycji obserwuje się wraz ze zwiększaniem dawki. Ustalono, że średnie zwiększenie dawki doustnej z 200 mg do 300 mg dwa razy na dobę prowadzi do 2,5-krotnego zwiększenia ekspozycji ( $AUC_{\tau}$ ). Po podaniu według zalecanych schematów dożylnych lub doustnych dawek nasycających, stężenia zbliżone do stanu stacjonarnego występują w ciągu 24 godzin. W przypadku, gdy nie stosuje się dawki nasycającej, po wielokrotnym podawaniu worykonazolu dwa razy na dobę dochodzi do jego kumulacji i wystąpienia u większości osób w okresie 6 dni stanu stacjonarnych stężeń w osoczu.

### Wchłanianie

Worykonazol jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenia w osoczu ( $C_{max}$ ) po 1-2 godzinach. Całkowita biodostępność worykonazolu po podaniu doustnym wynosi 96%. Jeśli kolejne dawki worykonazolu podawane są z posiłkami wysokotłuszczowymi, to  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  są zmniejszone odpowiednio o 34% i 24%. Zmiany pH w żołądku nie wpływają na wchłanianie worykonazolu.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla worykonazolu w stanie stacjonarnym wynosi 4,6 l/kg, co wskazuje na dobrą penetrację leku do tkanek. Wiązanie z białkami osocza wynosi 58%. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego u ośmiu pacjentów, z badania prowadzonego ze względu na istniejące okoliczności losowe wymagające podania leku, wykazało wykrywalne stężenia worykonazolu we wszystkich przypadkach.

### Metabolizm

Badania *in vitro* wykazały, że worykonazol jest metabolizowany przez izoenzymy wątrobowego układu cytochromu P450: CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4.

Międzyosobnicza zmienność farmakokinetyki worykonazolu jest bardzo duża.

Badania *in vivo* wskazują, że CYP2C19 bierze istotny udział w metabolizmie worykonazolu. Enzym ten wykazuje polimorfizm genetyczny. Na przykład uważa się, że 15-20 % populacji Azji to osobnicy słabo metabolizujący worykonazol. W rasie kaukaskiej i czarnej jest 3-5% słabo metabolizujących osobników. Badania przeprowadzone u zdrowych osobników rasy kaukaskiej i Japończyków wykazały, że osobnicy słabo metabolizujący są narażeni na 4 krotnie większą ekspozycję na worykonazol ( $AUC_{\tau}$ ) w porównaniu z homozygotycznymi osobnikami szybko metabolizującymi. Szybko metabolizujący heterozygotyczni osobnicy są narażeni na dwukrotnie większą ekspozycję na worykonazol w porównaniu z homozygotycznymi szybko metabolizującymi osobnikami.

Podstawowym metabolitem worykonazolu jest N-tlenek, który stanowi 72% krążących, znakowanych metabolitów w osoczu. Wykazuje on tylko śladowe właściwości grzybobójcze i nie ma znaczenia w ogólnej skuteczności worykonazolu.

### Wydalenie

Worykonazol jest wydalany na drodze metabolizmu wątrobowego i tylko mniej niż 2% niezmienionego leku jest wydalane z moczem.

Stosując znakowany worykonazol stwierdzono, że około 80% radioaktywności jest odzyskiwane w moczu po wielokrotnym podaniu dożylnym i 83% po wielokrotnym podaniu doustnym. Większość (>94%) całkowitej radioaktywności jest wydalana w ciągu pierwszych 96 godzin zarówno po podaniu dożylnym jak i doustnym.

Okres półtrwania worykonazolu w końcowej fazie eliminacji zależy od dawki i wynosi około 6 godzin



po podaniu doustnie 200 mg. Ze względu na nieliniową farmakokinetykę, okres półtrwania w osoczu w końcowej fazie eliminacji nie jest przydatny do przewidywania kumulacji i eliminacji worykonazolu.

#### Zależności pomiędzy farmakokinetyką i farmakodynamiką

W 10 badaniach terapeutycznych, mediana dla średnich i maksymalnych stężeń w osoczu, u poszczególnych uczestników badania wynosiła odpowiednio: 2425 ng/ml (rozstęp kwartylny 1193 do 4380 ng/ml) i 3742 ng/ml (rozstęp kwartylny 2027 do 6302 ng/ml). Nie występował dodatni związek pomiędzy średnim, minimalnym czy maksymalnym stężeniem worykonazolu w osoczu a skutecznością leku.

Analizy farmakokinetyczno-farmakodynamiczne danych z badań klinicznych wykazały związek pomiędzy stężeniami worykonazolu w osoczu a nieprawidłowościami w testach czynności wątroby i zaburzeniami widzenia.

#### Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

##### Płeć

W przypadku wielokrotnego podawania doustnego, wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  u zdrowych kobiet były większe odpowiednio o 83% i 113% od tych wartości u zdrowych mężczyzn (18-45 lat). W tym samym badaniu nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy wartościami  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  u zdrowych kobiet w podeszłym wieku i u zdrowych mężczyzn w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat).

W programie klinicznym nie dostosowywano dawkowania ze względu na płeć. Profil bezpieczeństwa i stężenia worykonazolu w osoczu były podobne u kobiet i mężczyzn. Nie ma więc konieczności dostosowywania dawkowania ze względu na płeć.

##### Osoby w podeszłym wieku

W badaniu z wielokrotnymi doustnymi dawkami leku, średnie wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  u zdrowych mężczyzn w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) były większe, odpowiednio o 61% i 86%, od wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  u zdrowych młodych mężczyzn (18-45 lat). Nie wykazano istotnych różnic dotyczących  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  pomiędzy zdrowymi kobietami w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) i zdrowymi młodymi kobietami (18-45 lat).

W badaniach terapeutycznych nie dostosowano dawkowania leku ze względu na wiek. Zaobserwowano zależność pomiędzy stężeniem leku w osoczu a wiekiem. Profil bezpieczeństwa worykonazolu u pacjentów młodych i w podeszłym wieku był podobny i dlatego nie ma konieczności dostosowania dawkowania u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

##### Dzieci

Zalecana dawka dożylna u dzieci została ustalona na podstawie skumulowanych danych uzyskanych w farmakokinetycznej analizie populacyjnej u 82 dzieci w wieku od 2 do <12 lat z niedoborem odporności. Analizę przeprowadzono na podstawie 3 badań farmakokinetycznych, w których oceniano pojedyncze dawki dożylne 3 mg/kg mc. i 4 mg/kg mc., podawane dwa razy na dobę oraz wielokrotne dawki dożylne 3 mg/kg mc., 4 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. i 8 mg/kg mc. podawane dwa razy na dobę oraz wielokrotne dawki 4 mg/kg mc. i 6 mg/kg mc. w postaci zawiesiny doustnej podawane dwa razy na dobę. Większość pacjentów otrzymywała więcej niż jedną wartość dawki przy maksymalnym okresie dawkowania wynoszącym 30 dni.

Porównanie danych farmakokinetycznych w populacji dzieci i dorosłych wskazuje, że aby uzyskać u dzieci podobne narażenie jak u dorosłych po zastosowaniu dożylnej dawki podtrzymującej 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę - u dzieci konieczne jest podanie dożylnej dawki podtrzymującej 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Większa wartość dożylnej dawki podtrzymującej u dzieci związana jest ze zwiększonym wydalaniem, wynikającym z większego stosunku masy wątroby do masy ciała niż u dorosłych. W celu uzyskania u dzieci narażenia podobnego jak u dorosłych po zastosowaniu dożylnej dawki podtrzymującej 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę - u dzieci konieczne jest podanie dożylnej dawki podtrzymującej 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

Z farmakokinetycznej analizy populacyjnej wynika, że u pacjentów w wieku od 2 do <12 lat nie jest konieczne zastosowanie dawki nasycającej lub dostosowanie dawkowania w zależności od wieku.

#### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny > 2,5 mg/dl), może wystąpić kumulacja substancji pomocniczej postaci dożylniej preparatu Vfend. Patrz zalecenia dotyczące dawkowania i monitorowania punkt 4.2 i 4.4.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki (200 mg), AUC było o 223% większe u pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby (Child-Pugh A i B) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Stopień wiązania z białkami osocza nie zależał od upośledzenia czynności wątroby.

W badaniu z wielokrotnymi doustnymi dawkami leku, AUC<sub>τ</sub> u pacjentów z umiarkowaną marskością wątroby (Child-Pugh B) otrzymujących dawkę podtrzymującą 100 mg dwa razy na dobę, było podobne jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby otrzymujących 200 mg dwa razy na dobę. Nie ma danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z ciężką marskością wątroby (Child-PughC). Zalecenia dotyczące dawkowania i monitorowania pacjentów opisane są w punkt 4.2 i punkt 4.4.

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

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu worykonazolu wykazały, że tarczowym narządem jest wątroba. Hepatotoksyczność występowała, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych, już przy ekspozycjach w osoczu podobnych do tych, jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. U szczurów, myszy i psów worykonazol wywoływał także minimalne zmiany w nadnerczach. Konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniły występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

W badaniach wpływu na reprodukcję wykazano, że worykonazol był teratogeny dla szczurów i działał embriotoksycznie u królików, po ekspozycjach układowych równych tym jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. W przeprowadzonym na szczurach badaniu wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy, po ekspozycjach mniejszych niż te, jakie uzyskiwano u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych, worykonazol powodował wydłużenie czasu trwania ciąży oraz porodu, a także dystocię. W wyniku tego zwiększała się umieralność matek i zmniejszało przeżycie młodych w okresie okołoporodowym. Wpływ na przebieg porodu jest prawdopodobnie zależny od mechanizmu swoistego dla gatunku i może być związany ze zmniejszonym stężeniem estradiolu. Jest to zgodne z tym, co obserwowano w przypadku stosowania innych leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli.

Przedkliniczne dane dotyczące SBECD (substancji pomocniczej postaci dożylniej leku) wskazują, że głównym jej działaniem w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym była wakuolizacja nabłonka dróg moczowych i aktywacja makrofagów w wątrobie i płucach. Ze względu na pozytywny wynik testu maksymalizacji na świnkach morskich (ang *guinea pig maximisation test - GPMT*), lekarze powinni zdawać sobie sprawę, że postać dożylna leku może wywoływać reakcje nadwrażliwości. Standardowe badania genotoksyczności oraz wpływu SBECD na reprodukcję, nie wykazały zagrożenia dla ludzi. Badania rakotwórczości SBECD nie były przeprowadzone. Znajdujące się w SBECD zanieczyszczenie, okazało się mutagennym środkiem alkilującym z udowodnionym rakotwórczym działaniem u gryzoni.

Zanieczyszczenie to należy uznać za substancję potencjalnie rakotwórczą dla ludzi. W świetle powyższych danych przyjmuje się, że okres leczenia postacią dożylną nie powinien przekraczać 6 miesięcy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych:**

Sól sodowa eteru sulfobutyłowego beta-cyklodekstryny (SBECD).

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Vfend nie może być podawany łącznie z innymi lekami we wlewie przez tę samą kaniulę lub dostęp dożylny, dotyczy to także żywienia pozajelitowego (np. Aminofusin 10% Plus). Roztwór wodorowęglanu sodu do wlewów dożylnych o stężeniu 4,2% nie jest zgodny z preparatem Vfend i nie powinien być stosowany do rozcieńczania koncentratu. Zgodność roztworów wodorowęglanu sodu o innych stężeniach nie jest określona.

Vfend nie może być mieszany z innymi produktami leczniczymi niż wymienione w punkt 6.6.

Nie wolno stosować leku Vfend jednocześnie z preparatami krwi.

Podawanie wlewów do żywienia pozajelitowego może odbywać się jednocześnie z worykonazolem, ale nie przez ten sam dostęp dożylny lub kaniulę.

### **6.3. Okres ważności:**

Vfend, proszek do sporządzania roztworu do infuzji: 3 lata.

Vfend jest niekonserwowanym, jałowym, liofilizatem przeznaczonym do jednorazowego wykorzystania. Dlatego też, z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowany koncentrat powinien być użyty natychmiast. Jeśli koncentrat nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Czas przechowywania koncentratu nie powinien przekraczać 24 godzin w temp. 2°C - 8°C, o ile proszek rozpuszczono w kontrolowanych i walidowanych jałowych warunkach.

Wykazano, że roztwór jest stabilny pod względem chemicznym i fizycznym w ciągu 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C.

### **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Rozpuszczony koncentrat przechowywać do 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C (lodówka).

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

30 ml fiolka z przezroczystego szkła typu I zamknięta gumowym korkiem oraz zabezpieczona metalowym i plastikowym kapslem; wyłącznie do jednorazowego wykorzystania.

### **6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Proszek należy rozpuścić w 19 ml wody do wstrzykiwań w celu otrzymania 20 ml klarownego koncentratu zawierającego 10 mg/ml worykonazolu. Jeśli w trakcie wprowadzania rozpuszczalnika do fiolki nie jest on samoistnie zassany przez obecne w niej podciśnienie, fiolkę preparatu Vfend należy zniszczyć. Aby zapewnić dokładne odmierzanie objętość (19 ml) wody do wstrzykiwań zaleca się stosowanie standardowych 20 ml (nieautomatycznych) strzykawek. Produkt ten jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia, niewykorzystaną część roztworu należy zniszczyć. Można podawać tylko klarowne roztwory bez obecności jakichkolwiek zmeńnięć i(lub) cząstek stałych. W celu otrzymania roztworu do infuzji o stężeniu 0,5 – 5 mg/ml wymaganą objętość koncentratu należy dodać do zalecanego, zgodnego roztworu do wlewów (patrz poniżej).

Wymagane objętości koncentratu Vfend 10 mg/ml

<b>Masa ciała (kg)</b>	<b>Objętość koncentratu VFEND (10 mg/ml) potrzebna do przygotowania:</b>			
	<b><u>dawki 3 mg/kg mc. (liczba fiolek)</u></b>	<b><u>dawki 4 mg/kg mc. (liczba fiolek)</u></b>	<b><u>dawki 6 mg/kg mc. (liczba fiolek)</u></b>	<b><u>dawki 7 mg/kg mc. (liczba fiolek)</u></b>
10	-	4,0 ml (1)	-	7,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	10,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	14,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	17,5 ml (1)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	21,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	24,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	28,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	31,5 ml (2)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	35,0 ml (2)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	

Worykonazol jest niekonserwowanym, jałowym liofilizatem przeznaczonym do jednorazowego użycia. Dlatego też, z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowany koncentrat powinien być użyty natychmiast. Jeśli koncentrat nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Czas przechowywania koncentratu nie powinien przekraczać 24 godzin w temp. 2°C - 8°C, o ile proszek rozpuszczono w kontrolowanych i walidowanych jałowych warunkach.

Przygotowany koncentrat można rozcieńczać w:

0,9% roztworze chlorku sodu do wlewów dożylnych  
roztworze Ringera z mleczanami do wlewów dożylnych  
5% roztworze glukozy i roztworze Ringera z mleczanami do wlewów dożylnych  
5% roztworze glukozy z 0,45% roztworem chlorku sodu do wlewów dożylnych  
5% roztworze glukozy do wlewów dożylnych  
5% roztworze glukozy w roztworze chlorku potasu 20 mEq do wlewów dożylnych  
0,45% roztworze chlorku sodu do wlewów dożylnych  
5% roztworze glukozy i 0,9% roztworze chlorku sodu do wlewów dożylnych

Zgodność preparatu VFEND z innymi roztworami, niż te wyżej wymienione lub w punkt 6.2, nie jest określona.

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

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9 NJ, Wielka Brytania

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

EU/1/02/212/025

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

19 marca 2002

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

**Tłumaczenie uwierzytelnione z języka ukraińskiego na język polski**

*[Wszystkie uwagi tłumacza zapisane są kursywą w nawiasach kwadratowych]*

*[tłumaczenie wykonane na podstawie kopii elektronicznej dokumentu Instrukcja zastosowania medycznego środka leczniczego. Formę imion i nazwisk ustalono zgodnie z art. 14 ust. 2 Ustawy o zawodzie tłumacza przysięgłego]-/-*

-/-

ZATWIERDZONO

Rozporządzeniem Ministerstwa Ochrony  
Zdrowia Ukrainy

*[odręcznie:]* 22.11.2016 Nr 1267

Sygnatura

Nr *[odręcznie:]* 4A/5489/01/01

-/-

**INSTRUKCJA**

**zastosowania medycznego środka leczniczego**

-/-

**CHLOREK TIAMINY - DARNYTSIA (WITAMINA B<sub>1</sub>- DARNYTSIA**

*([zapis łacinką:] THIAMINE CHLORIDE- DARNITSA (VITAMIN B<sub>1</sub>- DARNITSA)*

-/-

**Skład: -/-**

*Substancja działająca: [zapis łacinką:] thiamine hydrochloride; -/-*

1 ml roztworu zawiera chlorowodoru tiaminy 50 mg -/-

*Substancje wspomagające: unithiol, woda do iniekcji. -/-*

-/-

**Postać leku:** Roztwór do iniekcji. -/-

*Podstawowe fizyczno-chemiczne właściwości:* przezroczysta bezbarwna lub lekko żółtawa ciecz o słabym charakterystycznym zapachu. -/-

-/-

**Grupa farmakoterapeutyczna.** Proste preparaty witaminy B<sub>1</sub>. Tiamina (witamina B<sub>1</sub>). Kod *[jak w org.:]* ATX A11D A01. -/-

-/-

***Właściwości farmakologiczne.-/-***

*Farmakodynamika.-/-*

Chlorek tiaminy- Darnytsia- preparat syntetyczny witaminy B<sub>1</sub>, należy do rozpuszczalnych w wodzie witamin. W organizmie człowieka wskutek procesów fosforylacji przetwarza się na kokarboksylazę, która jest koenzymem wielu reakcji enzymatycznych. Witamina B<sub>1</sub>, odgrywa ważną rolę w metabolizmie i regulacji neurorefleksyjnej, wpływa na przewodzenie nerwowego pobudzenia w synapsach, posiada działanie kuraropodobne i blokuje ganglionowe. Preparat może osłabiać kuraropodobny wpływ depolaryzujących środków związających. -/-

*Farmakokinetyka.-/-*

Preparat dobrze się absorbuje. Fosforylacja odbywa się w wątrobie. Gromadzi się w wątrobie, sercu, mózgu, nerkach, śledzionie. Wydzielana jest przez wątrobę i nerki, w przybliżeniu 8-10 % w stanie niezmienionym. -/-

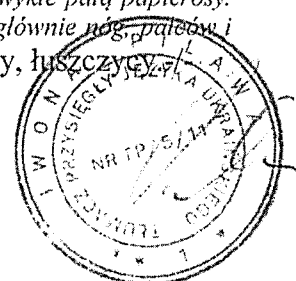
-/-

**Charakterystyka kliniczna. -/-**

***Wskazania. -/-***

Leczenie hipo- oraz awitaminozy B<sub>1</sub>, zapalenia nerwów obwodowych, zapalenia wielonerwowego, zapalenia korzeni nerwów rdzeniowych, neuralgii, paraliżu obwodowego, encefalopatii, neurastenii, choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, atonii jelita, przewlekłych uszkodzeń wątroby, dystrofii mięśnia sercowego, *[url:]* endarteriit *[łac.;* 'endarteritis'. *nie odnaleziono pl. odpowiednika, definicja: choroba układowa tętnic, dotyczy głównie mężczyzn w wieku 20-40 lat i bardzo rzadko kobiet. Pacjenci zwykle palą papierosy. Choroba zaczyna się od tętniczek (tętnic o średnicy do 100 mikronów) i tętnic małego kalibru, głównie nóg, rąk i stóp],* dermatozy pochodzenia neurogennego *[świad neurologiczny],* piodermii, egzem, łuszczycy. -/-

-/-



### **Przeciwwskazania. -/-**

Podwyższona wrażliwość na komponenty preparatu; choroby alergiczne; idiosynkrazja; okres przedmenopauzalny i klimakteryczny u kobiet. -/-

-/-

[w prawym dolnym rogu znajduje się parafa oraz odcisk prostokątnej pieczętki tuszowej koloru czerwonego o treści:] „Oryginał” -/-

-/-

### **Współdziałanie z innymi środkami leczniczymi i inne rodzaje współdziałania. -/-**

Przy jednoczesnym stosowaniu preparatu z innymi środkami leczniczymi możliwe jest: -/-

z depolaryzującymi środkami zwiotczającymi (chlorek suksametonium), pochodnymi cholin-  
osłabienie ich działania terapeutycznego; -/-

z tiosemikarbazonem, 5-fluorouracylem- hamowanie aktywności tiaminy; -/-

z kofeiną, preparatami, zawierającymi siarkę i estrogeny – zwiększenie potrzeby organizmu na tiaminę; -/-

z preparatami przeciwpadaczkowymi (fenobarbital, fenytoina, karbamazepina), digoksyną, indometacyną, preparatami antycydowymi- rozwój deficytu tiaminy; -/-

z cyjanokobalaminą, pirydoksyną- utrudnienie przetworzenia tiaminy na fosforylowaną biologicznie aktywną formę i nasilenie jego działania alergennego. Nie zaleca się jednoczesnego parenteralnego wprowadzenia tiaminy z pirydoksyną (witamina B<sub>6</sub>) lub cyjanokobalaminą (witamina B<sub>12</sub>); -/-

z etanolem- spowolnienie szybkości wchłaniania tiaminy; -/-

z adrenomimetykami, sympatykomimetykami- osłabienie ich terapeutycznego działania. -/-

Przy dożylnym wprowadzeniu jednocześnie z roztworem, zawierającym wodorosiarczyn sodu jako antyoksydant lub konserwant, tiamina jest niestabilna. -/-

Tiamina jest niestabilna w alkalicznym i neutralnym roztworze, do przeznaczenia z węglanami, cytrynianami, barbituranami, z Cu<sup>2+</sup>, jodkiem, cytrynianem żelaza i amonu, kwasem taninowym nie zaleca się. -/-

-/-

### **Szczegóły zastosowania. -/-**

Przed parenteralnym zastosowaniem roztworu chlorku tiaminy obowiązkowo przeprowadzić próbę skórną indywidualnej wrażliwości na preparat. Po przeprowadzeniu iniekcji koniecznie skontrolować w ciągu 30 minut na możliwość wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych. -/-

Reakcje anafilaktyczne rozwijają się częściej po dożylnym wprowadzeniu wysokich dawek. -/-

Iniekcje tiaminy najlepiej wykonywać nie częściej niż w ciągu 12 godzin po iniekcji pirydoksyny.

Przy domięśniowym wprowadzeniu preparat należy wprowadzić głęboko w mięsień, przy dożylnym- powoli. -/-

Domięśniowe i podskórne iniekcje są bolesne przez niski poziom pH roztworu. -/-

Zapotrzebowanie dobowe w witaminę B<sub>1</sub>: dla dorosłych mężczyzn- 1,2-2,1 mg, dla osób podeszłych – 1,2-1,4 mg, dla kobiet- 1,1-1,5 mg z dodaniem 0,4 mg ciężarnym i 0,6 mg- kobietom w okresie karmienia piersią, dla dzieci, w zależności od wieku, -0,3- 0,5 mg. -/-

Nie można stosować preparatu jako zamiennika zbilansowanej diety, tylko w całokształcie z dietoterapią. -/-

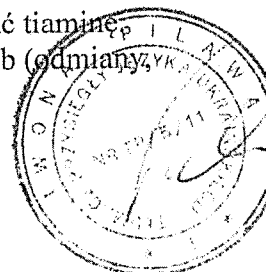
Formę iniekcyjną preparatu koniecznie stosować przy leczeniu chorych z zaburzeniami wchłaniania w jelicie lub resekcji żołądka, przy braku możliwości przyjmowania tiaminy w formie tabletkowej (nudności, wymioty, do- i pooperacyjny okres), a także przy ciężkich formach chorób lub na początku leczenia dla szybszego osiągnięcia efektu terapeutycznego. -/-

Rozpoczynanie parenteralnego wprowadzenia zaleca się od małych dawek (nie więcej 0,5 ml dorosłym), i jedynie w warunkach dobrej tolerancji wprowadzanie większej dawki. -/-

Z ostrożnością zalecać przy podwyższonej pobudliwości systemu nerwowego, postaciach nadmiernego zakwaszenia przy chorobie wrzodowej dwunastnicy. -/-

Przy encefalopatii Wernickiego przed wprowadzeniem glukozy koniecznie należy przyjąć tiaminę.

Jeżeli pojawi się alergia na witaminę B<sub>1</sub>, choremu należy zmienić ryż, kaszę, mięso, chleb (odmiany wypieczone z maki grubego przemiału). -/-



U chorych na alkoholizm możliwe jest nasilenie symptomów działania ubocznego preparatu. -/-  
Tiamina może osłabiać działanie środków depolaryzujących zwiotczających, adrenolitycznych i sympatykomimetycznych. -/-

-/-

[w prawym dolnym rogu strony znajduje się paraafa] -/-

-/-

Preparat (przy przyjmowaniu wysokich dawek) może zniekształcić wyniki podczas określenia w surowicy krwi teofiliny metodą spektrofotometryczną oraz urobilinogenu za pomocą odczynnika Ehrlicha. -/-

-/-

*Stosowanie w okresie ciąży lub karmienia piersią.* -/-

Możliwe jest stosowanie preparatu w okresie ciąży lub karmienia piersią według wskaźników w zalecanych dawkach. -/-

-/-

*Zdolność wpływania na szybkość reakcji przy prowadzeniu pojazdów lub innych urządzeń.* -/-

W trakcie leczenia należy przestrzegać ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i pracy ze skomplikowanymi urządzeniami, w związku z możliwością rozwoju efektów ubocznych ze strony układu nerwowego. -/-

-/-

### **Sposób stosowania i dawki.** -/-

Dorośli. -/-

Preparat stosować domięśniowo (głęboko w mięsień) w dawce 25-50 mg (0,5-1 ml) 1 raz na dobę, codziennie. Wprowadzenie rozpoczynać od małych dawek- nie większych niż 25 mg (0,5 ml 5% roztworu) i jedynie w warunkach dobrej tolerancji wprowadzać większe dawki- 50 mg (1 ml 5% roztworu). Cykl leczenia- 10-30 iniekcji. -/-

*Encefalopatie Wernickego-Korsakowa:* preparat stosują domięśniowo (głęboko w mięsień) w dawce 50-100 mg (1-2 ml 5% roztworu) 2 razy na dobę do poprawy klinicznej. Należy brać pod uwagę prawdopodobieństwo rozwoju reakcji alergicznej na wprowadzenie witaminy B<sub>1</sub>. -/-

*Dzieci w wieku od 8 lat:* Preparat stosować w dawce 12,5 mg (0,25 ml 5% roztworu) 1 raz na dobę, codziennie. Cykl leczenia- 10-30 iniekcji. -/-

-/-

*Dzieci.* -/-

Dla dzieci zazwyczaj stosuje się 2,5 % roztwór chlorku tiaminy. Możliwe wprowadzenie 5% roztworu dzieciom w wieku od 8 lat. -/-

-/-

**Przedawkowanie.** -/-

Symptomy: możliwe nasilenie objawów ubocznych działania preparatu. Nie wyklucza się rozwoju hiperkoagulacji, zaburzenia metabolizmu puryn. -/-

*Leczenie:* zmiana preparatu, terapia symptomatyczna. -/-

-/-

**Reakcje uboczne.** -/-

Przy zastosowaniu preparatu możliwe są następujące reakcje uboczne: -/-

*Oдноśnie serca:* tachykardia, uczucie kołatania; -/-

*Oдноśnie naczyń krwionośnych:* zapaść; -/-

*Oдноśnie układu nerwowego:* ból głowy, zawroty głowy, niepokój, parestezje; -/-

*Oдноśnie organów wzroku:* porażenie nerwu wzrokowego; -/-

*Oдноśnie układu oddechowego, organów klatki piersiowej i śródpiersia:* utrudnione oddychanie, zadyszka; -/-

*Oдноśnie traktu żołądkowo-jelitowego:* utrudnione przelinykanie, nudności, krwotok jelitowy; -/-

*Oдноśnie skóry i podskórnych tkanek:* przekrwienie, świąd. -/-





*Oдноśnie układu immunologicznego:* reakcje nadwrażliwości, zaliczając zapalenie skóry, wysypkę, pokrzywkę, obrzęk angioneurotyczny, syndrom bronchospastyczny z drgawkami, szok anafilaktyczny; -/-

*Oдноśnie układu wątrobowo-żółciowy:* zaburzenie aktywności enzymów wątroby; -/-

*Ogólne zaburzenia i zmiany w miejscu wprowadzenia:* podwyższona potliwość, dreszcze, drżenie, ogólne osłabienie, obrzęki, gorączka, reakcje w miejscu wprowadzenia, wysypka, świąd; -/-

zjawisko synaptoplegii- zdolność tiaminy do utworzenia związków z różnymi nośnikami może towarzyszyć mu obniżenie ciśnienia tętniczego, powstanie arytmii sercowych, zaburzenie skrócenia szkieletowych (w tym także oddechowych) mięśni, ucisk centralnego systemu nerwowego; chlorek tiaminy sprzyja rozwojowi odporności stafilocoków na antybiotyki. -/-

-/-

*[w prawym dolnym rogu strony trzeciej znajduje się parafa]* -/-

-/-

**Termin ważności.** 3 lata. -/-

-/-

**Warunki przechowywania.** -/-

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w temperaturze nie wyższej niż 25 C. Nie zamrażać.

Przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci. -/-

-/-

**Niezgodność.** -/-

Chloru tiaminy nie należy mieszać w jednej strzykawce; -/-

- z benzylopenicyliną lub streptomycyna, ponieważ to doprowadzi do zniszczenia antybiotyków; -/-

- z kwasem nikotynowym lub roztworami, zawierającymi siarczyny, ponieważ to doprowadzi do zniszczenia tiaminy; -/-

- z węglanami, cytrynianami, barbituranami, z  $\text{Cu}^{2+}$ , jodkiem, kwasem taninowym, ponieważ tiamin jest niestabilny w alkalicznym i neutralnym roztworze. -/-

-/-

**Opakowanie.** -/-

Po 1 ml w ampule; po 5 ampulek w konturowym komorowym opakowaniu, po 2 konturowe komorowe opakowania w paczce. -/-

-/-

**Kategoria wydania:** Na receptę. -/-

-/-

**Producent.** -/-

*[rozwiniecie skrótu]* Prywatna Spółka Akcyjna „Firma Farmaceutyczna „Darnytsia”. -/-

-/-

**Siedziba producenta i adres miejsca prowadzenia działalności.** -/-

Ukraina, 02093, m. Kijów, ul. Boryspilska, 13. -/-

-/-

**Data ostatniego przeglądu.** -/-

-/-

*[pod tekstem z prawej strony nieczytelny podpis]* -/-

*[poniżej parafa oraz odciski dwóch prostokątnych pieczętek czarnej (kopia) oraz w kolorze niebieskim o treści:]*  
„Uzgodniono z materiałami dokumentacji rejestrowej” -/-

*[w dolnej części odrębna adnotacja:]* „Tekst uzgodniono 07.06.2016r.” *[parafta]* -/-

-/-

**Ja, Iwona Pilawa tłumacz przysięgły języka ukraińskiego, wpisana na listę tłumaczy przysięgłych języka ukraińskiego Ministra Sprawiedliwości pod numerem TP/5/11, w pełni świadoma znaczenia swoich słów, potwierdzam zgodność tłumaczenia numer 597/2018 z treścią okazanego mi dokumentu, którego kopię załączono do danego tłumaczenia.**

**Liczba stron taryfowych: 11**

Iwona Pilawa  
Tłumacz Przysięgły Języka Ukraińskiego  
ul. Lisowska 32F/18, 37-700 Przemyśl  
NIP 9211985859, REGON 180592460  
tel. 501 072 017, [www.tlumaczukraińskiego.pl](http://www.tlumaczukraińskiego.pl)  
[biuro@tlumaczukraińskiego.pl](mailto:biuro@tlumaczukraińskiego.pl)



Przemyśl 29.05.2018r.

Iwona Pilawa

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paracetamol Aurovitas, 500 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 500 mg paracetamolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe lub białawe, niepowlekane, okrągłe tabletki z wytłoczonymi napisami "A" i "8" pomiędzy którymi biegnie linia podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Wielkość tabletki wynosi 12 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie bólu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i (lub) gorączki.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

*Dawkowanie*

Wyłącznie do stosowania doustnego.

Dorośli, osoby starsze i dzieci w wieku 16 lat i starsze (o masie ciała powyżej 55 kg):

Jednorazowa dawka to 500 mg do 1000 mg, oraz do 3000 mg na 24 godziny.

Maksymalna dawka dobową paracetamolu nie może być większa niż 3000 mg.

Dzieci w wieku od 10 do 15 lat (o masie ciała 40-55 kg masy ciała):

Jednorazowa dawka to 500 mg, oraz do 2000 mg na 24 godziny. Dawka dobową paracetamolu nie może być większa niż 2000 mg.

Nie zaleca się podawania dzieciom w wieku poniżej 10 lat.

Dawka nie powinna być powtarzana częściej niż co 4 godziny i nie należy przyjmować więcej niż 4 dawki na dobę.

Sposób użycia:

- Paracetamol w tabletkach nie jest odpowiedni dla dzieci poniżej 10 lat.
- Odstęp pomiędzy dawkami powinien wynosić co najmniej 4 godziny.
- Nie należy stosować dawki większej niż zalecana z powodu ryzyka poważnego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.4 i 4.9).
- Jeśli ból utrzymuje się dłużej niż 5 dni lub gdy gorączka utrzymuje się dłużej niż 3 dni lub

objawy nasila się lub pojawiają się inne objawy, należy przerwać leczenie i skonsultować się z lekarzem.

- Przyjmowanie paracetamolu z jedzeniem i piciem nie wpływa na skuteczność produktu leczniczego.

#### *Szczególne populacje*

- W przypadku niewydolności nerek dawkę należy zmniejszyć:

Współczynnik filtracji kłębuszkowej	Dawka
10 – 50 ml/min	500 mg co 6 godzin
< 10 ml/min	500 mg co 8 godzin

- U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zespołem Gilberta można zmniejszyć dawkę lub wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami.

Nie należy stosować skutecznej dawki dobowej większej niż 60 mg/kg mc. na dobę (maksymalnie do 2 g/dobę) w następujących sytuacjach:

- osoby dorosłe o masie ciała mniejszej niż 50 kg,
- łagodna lub umiarkowana niewydolność wątroby, zespół Gilberta (rodzinna niehemolityczna żółtaczka),
- odwodnienie,
- długotrwałe niedożywienie.

#### **Sposób podania**

Tabletki należy połykać popijając dużą ilością wody.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

Nie zaleca się długotrwałego lub częstego przyjmowania leku.

Należy poinformować pacjenta, aby nie przyjmował równocześnie innych produktów zawierających paracetamol. Przyjęcie wielokrotności dawki dobowej lub przedawkowanie może spowodować ciężkie uszkodzenie wątroby; w takich przypadkach należy natychmiast zasięgnąć porady lekarskiej, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze, ze względu na ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.9). U osób młodych leczonych dawką 60 mg/kg mc. na dobę produktem Paracetamol, skojarzenie z innymi lekami przeciwgorączkowymi nie jest uzasadnione, z wyjątkiem przypadków nieskuteczności.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, lub ciężką niewydolnością wątroby (Child-Pugh > 9), łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (w tym zespołem Gilberta), ostrym zapaleniem wątroby, jednoczesnym stosowaniem leków, które wpływają na czynność wątroby, niedoborem dehydrogenazy glukozy 6-fosforanowej, z niedokrwistością hemolityczną, u osób nadużywających alkoholu oraz w długotrwałym odwodnieniu i niedożywieniu.

Ryzyko przedawkowania jest większe u osób z alkoholowym uszkodzeniem wątroby bez marskości. Należy zachować ostrożność w przypadku przewlekłego alkoholizmu. Podczas leczenia nie wolno spożywać alkoholu. W takim przypadku nie stosować całkowitej dawki dobowej większej niż 2 gramy.

W przypadku wysokiej gorączki, objawów wtórnego zakażenia lub utrzymywania się objawów przez okres dłuższy niż 3 dni, należy zasięgnąć porady lekarza.

Po dłuższym okresie (> 3 miesiące) codziennego lub częstszego stosowania leków przeciwbólowych mogą wystąpić lub nasilić się bóle głowy. Bólów głowy spowodowanych nadużywaniem leków przeciwbólowych nie należy leczyć przez zwiększanie dawki. W tych przypadkach, stosowanie leków przeciwbólowych należy podejmować po konsultacji z lekarzem. Należy zachować ostrożność u pacjentów z astmą, u których występuje nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy, ponieważ odnotowano przypadki skurczu oskrzeli po podaniu paracetamolu (reakcja krzyżowa).

Samodzielne leczenie paracetamolem powinno być ograniczone w trakcie stosowania leków przeciwdrgawkowych, ponieważ podczas jednoczesnego stosowania obu leków zwiększa się toksyczny wpływ na wątrobę, a zmniejsza biodostępność paracetamolu, zwłaszcza jeśli stosowane są duże dawki paracetamolu (patrz punkt 4.5).

#### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Paracetamol może mieć wpływ na oznaczanie stężenia kwasu moczowego w surowicy wykorzystujące kwas fosforowolframowy oraz stężenie glukozy we krwi przy użyciu peroksydazy i oksydazy glukozowej.

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

Szybkość wchłaniania paracetamolu może zostać zwiększona przez metoklopramid lub domperidon, a zmniejszona przez kolestyraminę. Działanie przeciwzakrzepowe warfaryny i innych pochodnych kumaryny może ulec nasileniu podczas długotrwałego, codziennego stosowania paracetamolu w przypadku zwiększonego ryzyka krwawienia. Sporadycznie przyjmowane dawki nie mają istotnego wpływu.

Paracetamol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie i w związku z tym może oddziaływać z produktami leczniczymi, które mają taki sam szlak metaboliczny lub indukować / hamować ten sam szlak metaboliczny. Przewlekłe nadużywanie alkoholu i stosowanie substancji indukujących enzymy wątrobowe, takich jak ryfampicyna, barbiturany, niektóre leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, prymidon) i ziele dziurawca, może zwiększać ryzyko hepatotoksyczności paracetamolu ze względu na większą ilość i szybsze tworzenie się toksycznych metabolitów. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków indukujących enzymy.

Probenecyd blokuje wiązanie paracetamolu z kwasem glukuronowym, prowadząc do około dwukrotnego zmniejszenia klirensu paracetamolu. U pacjentów leczonych równocześnie probenecydem należy zmniejszyć dawki paracetamolu.

Paracetamol może zwiększać stężenie chloramfenikolu w osoczu.

Podczas długotrwałego, jednoczesnego stosowania paracetamolu i zydowudyny często występuje neutropenia, która jest prawdopodobnie związana ze zmniejszeniem metabolizmu zydowudyny.

Salicylamid może wydłużyć okres półtrwania paracetamolu.

Izoniazyd zmniejsza klirens paracetamolu, co może powodować nasilenie jego działania i (lub) toksyczności, poprzez hamowanie metabolizmu paracetamolu w wątrobie.

Paracetamol może zmniejszać biodostępność lamotryginy, z ewentualnym osłabieniem jej działania, ze względu na możliwość indukowania jej metabolizmu w wątrobie.

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

**Ciąża:**

Dane epidemiologiczne z zastosowania doustnych dawek terapeutycznych paracetamolu nie wskazują działania niepożądanego na ciążę lub na zdrowie płodu / noworodka.

W związku z tym w normalnych warunkach użytkowania, paracetamol może być stosowany przez cały czas trwania ciąży.

**Karmienie:**

Po podaniu doustnym niewielkie ilości paracetamolu są wydalone z mlekiem matki, jednak nie w ilości znaczącej klinicznie. Do chwili obecnej nie są znane żadne działania niepożądane lub skutki uboczne podczas karmienia. Paracetamol można podawać podczas laktacji w dawkach terapeutycznych.

**Płodność:**

Nie jest znany szkodliwy wpływ na płodność podczas normalnego stosowania paracetamolu.

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

Paracetamol nie ma wpływu lub ma nieznaczny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

**4.8 Działania niepożądane**

Podczas stosowania dawek terapeutycznych mogą wystąpić nieliczne działania niepożądane. Częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana w następujący sposób: 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  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Agranulocytoza (po dłuższym okresie stosowania), trombocytopenia, plamica małopłytkowa, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zaburzenia płytek krwi, zaburzenia komórek macierzystych.
	Bardzo rzadko	Pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Alergia (z wyłączeniem obrzęku naczynioruchowego)
	Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości (obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu, pocenie się, nudności, niedociśnienie tętnicze, wstrząs, wstrząs anafilaktyczny), w razie ich wystąpienia należy przerwać leczenie
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	Depresja (depresja niesprecyzowana (ang. Not Otherwise Specified, NOS)), dezorientacja, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Drżenie (NOS), ból głowy (NOS)
Zaburzenia oka	Rzadko	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia serca	Rzadko	Obrzęk

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Skurcz oskrzeli u pacjentów uczulonych na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	Krwawienie (NOS), ból brzucha (NOS), biegunka (NOS), nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Zaburzenia czynności wątroby, niewydolność wątroby, marskość wątroby, żółtaczka
	Bardzo rzadko	Hepatotoksyczność
		Podawanie 6 gramów paracetamolu może prowadzić do uszkodzenia wątroby (u dzieci: więcej niż 140 mg/kg mc.), większe dawki powodują nieodwracalną martwicę wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Świąd, wysypka, pocenie się, plamica, pokrzywka
	Bardzo rzadko	Zgłoszono poważne reakcje skórne.
	Częstość nieznana	Ostre uogólnione reakcje skórne, toksyczna martwica, dermataza wywołana lekiem, zespół Stevensa-Johnsona.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Jałowy ropomocz (mętny moczu) i działania niepożądane dotyczące nerek (ciężkie zaburzenia czynności nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, krwimocz, moczenie)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Zawroty głowy (z wyjątkiem zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego), złe samopoczucie, gorączka, uspokojenie, nieokreślone interakcje z lekiem (NOS)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Rzadko	Przedawkowanie i zatrucie

#### **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**

Paracetamol może spowodować zatrucie, szczególnie u osób w podeszłym wieku, małych dzieci, osób z chorobami wątroby, przewlekłe nadużywających alkoholu, u osób długotrwale niedożywionych oraz u pacjentów stosujących równocześnie leki indukujące enzymy. W takich przypadkach przedawkowanie może zakończyć się zgonem.

Uszkodzenie wątroby jest możliwe u dorosłych, którzy przyjmowali 6 g lub więcej paracetamolu, zwłaszcza jeśli u pacjentów występowały czynniki ryzyka (patrz poniżej).

Czynniki ryzyka:

Jeśli pacjent

- Jest długotrwale leczony karbamazepiną, fenobarbitonem, fenytoiną, prymidonem, ryfampicyną, zielem dziurawca lub innymi lekami, które indukują enzymy wątroby.

Lub

- Regularnie spożywa alkohol etylowy w ilościach większych niż zalecane.

Lub

- Jest narażony na prawdopodobne wyczerpywanie glutationu w wyniku np. zaburzenia odżywiania, mukowiscydozy, zakażenia HIV, głodu, kacheksji.

### **Objawy:**

Ostre zatrucie paracetamolem może postępować w kilku fazach.

Objawami przedawkowania paracetamolu w ciągu pierwszych dwóch dni są nudności, wymioty, brak łaknienia, błądź i ból brzucha. Lekkie zatrucie ograniczone jest jedynie do tych objawów.

Kiedy zatrucie jest cięższe, objawy subkliniczne pojawiają się w miarę zwiększania się ilości enzymów wątrobowych. Od 2 do 4 dni po ekspozycji, ujawniają się objawy kliniczne uszkodzenia wątroby, na przykład, bolesność wątroby, żółtaczka, encefalopatia, śpiączka i zaburzenia krzepnięcia krwi, w przypadku wtórnej niewydolności wątroby. Zaburzenia czynności nerek (martwica kanalików nerkowych) występują rzadko. Ciężkie zatrucia mogą powodować pojawienie się kwasicy metabolicznej.

### **Leczenie:**

Należy przestrzegać miejscowych zaleceń dotyczących przedawkowania paracetamolu.

Bezpośrednio po przedawkowaniu paracetamolu, prawdopodobnie prowadzącego do ciężkiego zatrucia, można zastosować terapię zmniejszającą wchłanianie paracetamolu, taką jak płukanie żołądka w ciągu godziny od spożycia lub podać węgiel aktywowany.

N-acetylocysteina (NAC) może być podawana jako antidotum. Do podawania NAC i dalszego leczenia należy określić stężenie paracetamolu we krwi. Ogólnie zaleca się podawanie dożylnie NAC, które należy kontynuować do czasu aż paracetamol nie będzie wykrywany. Ważne jest, aby uświadomić sobie, że spożycie NAC do 36 godzin po przedawkowaniu może poprawić rokowanie. Podawanie doustnego NAC nie powinno być łączone z doustnym węglem aktywowanym.

Testy czynności wątroby należy wykonać na początku terapii oraz powtarzać co 24 godziny po leczeniu. W większości przypadków aktywność aminotransferaz wątrobowych wraca do normy w ciągu dwóch tygodni od przyjęcia nadmiernej dawki, z całkowitym powrotem czynności wątroby. W rzadkich przypadkach może być wymagane przeszczepienie wątroby.

## **5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, anilidy.

Kod ATC: N02BE01

Paracetamol jest skutecznym środkiem przeciwgorączkowym i przeciwbólowym, nie wykazuje jednak działania przeciwzapalnego.

Głównym działaniem Paracetamolu jest hamowanie cyklooksygenazy, enzymu ważnego dla syntezy prostaglandyn. Cyklooksygenaza występująca w ośrodkowym układzie nerwowym jest bardziej wrażliwa na paracetamol niż obwodowa cyklooksygenaza co wyjaśnia, dlaczego paracetamol ma

działanie przeciwgorączkowe i przeciwbólowe bez widocznej obwodowej aktywności przeciwwzapalnej.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym, paracetamol jest szybko i niemal całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po upływie 30 minut do 2 godzin.

### Dystrybucja

Paracetamol jest szybko dystrybuowany do wszystkich tkanek. Stężenia są porównywalne we krwi, ślinie i osoczu.

Objętość dystrybucji paracetamolu wynosi około 1 l/kg masy ciała. W dawkach terapeutycznych wiązanie z białkami jest znikome.

### Metabolizm

U dorosłych paracetamol jest sprzęgany w wątrobie z kwasem glukuronowym (ok. 60%), siarkowym (ok. 35%). Ta ostatnia droga jest szybko nasycana podczas podawania dawek wyższych niż dawka terapeutyczna. Mniej istotny szlak, który katalizuje cytochrom P450, prowadzi do powstania wysoce reaktywnego metabolitu (N-acetylo-p-benzochinoniminy), który w normalnych warunkach jest szybko detoksyfikowany do glutationu i eliminowany z moczem, po sprzężeniu z cysteiną (ok. 3%) i kwasem merkaptopurynowym.

U noworodków i dzieci w wieku poniżej 12 lat, sprzęganie z kwasem siarkowym stanowi główną drogę eliminacji, natomiast glukuronidacja jest mniejsza niż u dorosłych. Jednakże, całkowita eliminacja u dzieci jest porównywalna z wydalaniem u osób dorosłych, z uwagi na zwiększoną zdolność do sprzęgania z kwasem siarkowym.

### Wydalenie

Wydalenie paracetamolu następuje głównie z moczem. 90% przyjętej dawki ulega wydaleniowi przez nerki w ciągu 24 godzin, głównie w postaci glukuronidów (60 do 80%) i siarczanów (20 do 30%). Mniej niż 5% wydalone jest w postaci niezmienionej. Okres półtrwania wynosi ok. 2 godzin.

W przypadku niewydolności nerek, po przedawkowaniu, oraz u noworodków okres półtrwania paracetamolu i jego metabolitów w fazie eliminacji jest wydłużony. Maksymalne działanie jest równoważne ze stężeniem w osoczu. U pacjentów w podeszłym wieku zdolność do sprzęgania nie ulega zmianie.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Wpływ w badaniach przedklinicznych obserwowano tylko w przypadku narażenia uznanego za wystarczająco przekraczające maksymalne narażenie człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie dla zastosowania klinicznego. Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego działania teratogennego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Skrobia żelowana kukurydziana  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Hydroksypropyloceluloza (o niskiej lepkości)  
Karbosymetyłoskrobia sodowa (typ A)  
Talk  
Magnezu stearynian



## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Paracetamol Aurovitas tabletki są dostępne w blistrach z folii PVC/Aluminium lub blistrach zabezpieczających przed dostępem dzieci z folii PVC/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku, zawierających 10, 12, 16, 20, 24, 30, 32, 40 i 50 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

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

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.  
ul. Sokratesa 13D lokal 27  
01-909 Warszawa

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

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

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

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levofloxacin Aurovitas, 250 mg, tabletki powlekane  
Levofloxacin Aurovitas, 500 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 250 mg lewofloksacyny (*Levofloxacinum*) w postaci lewofloksacyny półwodnej.

Każda tabletką powlekana zawiera 500 mg lewofloksacyny (*Levofloxacinum*) w postaci lewofloksacyny półwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

#### Levofloxacin Aurovitas, 250 mg, tabletki powlekane

Różowe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułek, z wytłoczoną linią podziału oddzielającą wytłoczenia „1” i „5” po jednej stronie i „T” po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

#### Levofloxacin Aurovitas, 500 mg, tabletki powlekane

Różowe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułek, z wytłoczoną linią podziału oddzielającą wytłoczenia „1” i „4” po jednej stronie i „T” po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Lewofloksacyna jest wskazana do stosowania u osób dorosłych w leczeniu wymienionych niżej zakażeń (patrz punkty 4.4 i 5.1).

- Ostre bakteryjne zapalenie zatok.
- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli.
- Pozaszpitalne zapalenie płuc.
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich.

W wymienionych powyżej zakażeniach Levofloxacin Aurovitas należy stosować tylko wtedy, gdy użycie leków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych do leczenia początkowego tych zakażeń uzna się za niewłaściwe.

- Odmiedniczkowe zapalenie nerek i powikłane zakażenia układu moczowego (patrz punkt 4.4).
- Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego.
- Niepowikłane zakażenia układu moczowego (patrz punkt 4.4).
- Płucna postać wąglika: zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie (patrz punkt 4.4).

Produkt Levofloxacin Aurovitas może być również stosowany w celu ukończenia leczenia u pacjentów, u których nastąpiła poprawa po początkowym leczeniu dożylnym lewofloksacyną.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Levofloxacin Aurovitas w postaci tabletek podaje się raz lub dwa razy na dobę. Dawkowanie zależy od rodzaju i stopnia ciężkości zakażenia oraz wrażliwości domniemanego drobnoustroju wywołującego zakażenie.

Produkt Levofloxacin Aurovitas w postaci tabletek może być również stosowany w celu ukończenia leczenia u pacjentów, u których nastąpiła poprawa po początkowym leczeniu dożylnym lewofloksacyną; ze względu na biorównoważność postaci dożylnej i doustnej, można zastosować takie same dawki.

##### Dawkowanie

Zaleca się następujące dawkowanie produktu Levofloxacin Aurovitas.

*Dawkowanie u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >50 ml/min)*

Wskazanie	Dawka dobową (w zależności od ciężkości zakażenia)	Czas trwania leczenia (w zależności od ciężkości zakażenia)
Ostre bakteryjne zapalenie zatok	500 mg raz na dobę	10-14 dni
Bakteryjne zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli	500 mg raz na dobę	7-10 dni
Pozaszpitalne zapalenie płuc	500 mg raz lub dwa razy na dobę	7-14 dni
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	500 mg raz na dobę	7-10 dni
Powikłane zakażenia układu moczowego	500 mg raz na dobę	7-14 dni
Niepowikłane zakażenia pęcherza moczowego	250 mg raz na dobę	3 dni
Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego	500 mg raz na dobę	28 dni
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	500 mg raz lub dwa razy na dobę	7-14 dni
Płucna postać węglika	500 mg raz na dobę	8 tygodni

##### Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤50 ml/min)*

Klirens kreatyniny	Schemat dawkowania		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
	<i>pierwsza dawka:</i> 250 mg	<i>pierwsza dawka:</i> 500 mg	<i>pierwsza dawka:</i> 500 mg
50-20 ml/min	<i>następnie:</i> 125 mg/24 h	<i>następnie:</i> 250 mg/24 h	<i>następnie:</i> 250 mg/12 h

19-10 ml/min	<i>następnie:</i> 125 mg/48 h	<i>następnie:</i> 125 mg/24 h	<i>następnie:</i> 125 mg/12 h
<10 ml/min (w tym pacjenci poddawani hemodializie i CADO) <sup>1</sup>	<i>następnie:</i> 125 mg/48 h	<i>następnie:</i> 125 mg/24 h	<i>następnie:</i> 125 mg/24 h

1

Nie ma konieczności podawania dodatkowych dawek po hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CAPD, ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Modyfikacja dawki nie jest konieczna, ponieważ lewofloksacyna nie jest w istotnym stopniu metabolizowana w wątrobie, a wydalana jest głównie przez nerki.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawki z przyczyn innych niż zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4 „Zapalenie ściegna i zerwanie ściegna” oraz „Wydłużenie odstępu QT”).

#### *Dzieci i młodzież*

Produkt Levofloxacin Aurovitas jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu (patrz punkt 4.3).

#### Sposób podawania

Tabletki produktu Levofloxacin Aurovitas należy połykać bez rozgryzania, popijając odpowiednią ilością płynu. Tabletki można dzielić wzdłuż linii podziału w celu dostosowania dawki. Tabletki można przyjmować w trakcie posiłku lub między posiłkami. Tabletki produktu Levofloxacin Aurovitas należy przyjmować przynajmniej dwie godziny przed lub dwie godziny po przyjęciu soli żelaza, soli cynku, leków zubożających sok żołądkowy zawierających magnez lub aluminium lub dydanozyny (tylko preparaty dydanozyny z aluminium i magnezem zawierające środki buforujące) i sukralfatu, ponieważ mogą one zmniejszać wchłanianie antybiotyku (patrz punkt 4.5).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Lewofloksacyny w postaci tabletek nie stosować:

- u pacjentów z nadwrażliwością na lewofloksacynę lub inne chinolony lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- u pacjentów z padaczką,
- u pacjentów, u których w przeszłości występowało zapalenie ściegna, związane ze stosowaniem fluorochinolonów,
- u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu,
- u kobiet w ciąży,
- u kobiet karmiących piersią.

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

Jest bardzo prawdopodobne, że metacyclinooporne szczepy *Staphylococcus aureus* są także odporne na fluorochinolony, w tym lewofloksacynę. Dlatego nie zaleca się stosowania lewofloksacyny w leczeniu zakażeń wywołanych lub prawdopodobnie wywołanych przez MRSA, chyba że wyniki badań laboratoryjnych potwierdziły wrażliwość drobnoustrojów na lewofloksacynę (i zwykle stosowane leki przeciwbakteryjne w leczeniu zakażeń MRSA są uważane za nieodpowiednie).

Lewofloksacynę można stosować w leczeniu ostrego bakteryjnego zapalenia zatok i zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli, jeśli zakażenia te zostały właściwie zdiagnozowane.

Oporność na fluorochinolony *E. coli* – drobnoustroju wywołującego najczęściej zakażenia dróg

moczowych – jest różna w poszczególnych krajach Unii Europejskiej. Lekarze powinni brać pod uwagę lokalne występowanie oporności *E. coli* na fluorochinolony.

#### *Plucna postać wąglika*

Stosowanie u ludzi opiera się na wynikach badań in vitro wrażliwości *Bacillus anthracis* oraz na wynikach badań na zwierzętach wraz z ograniczonymi danymi dotyczącymi stosowania ludzi. Lekarze powinni się odnieść do krajowych i (lub) międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia wąglika.

#### *Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna*

Rzadko może wystąpić zapalenie ścięgna. Najczęściej obejmuje ono ścięgno Achillesa i może prowadzić do jego zerwania. Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna, czasami obustronne, może wystąpić w ciągu 48 h po rozpoczęciu leczenia lewofloksacyną i notowano je nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia. Ryzyko zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna jest większe u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, u pacjentów otrzymujących dawki dobowe lewofloksacyny 1000 mg i u pacjentów stosujących kortykosteroidy. U pacjentów w podeszłym wieku należy dostosować dawkę dobową zgodnie z klirensiem kreatyniny (patrz punkt 4.2). Dlatego konieczna jest uważna obserwacja tych pacjentów, jeśli przyjmują lewofloksacynę. Każdy pacjent, u którego wystąpią objawy zapalenia ścięgna, powinien niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Jeśli podejrzewa się zapalenie ścięgna, należy natychmiast przerwać stosowanie lewofloksacyny i rozpocząć odpowiednie leczenie (np. unieruchomienie) chorego ścięgna (patrz punkty 4.3 i 4.8).

#### *Choroba związana z *Clostridium difficile**

Biegunka, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, uporczywa się i (lub) krwawa, występująca podczas lub po zakończeniu leczenia lewofloksacyną (także kilka tygodni po zakończeniu leczenia), może być objawem choroby związanej z *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile*-associated disease). CDAD może mieć różne nasilenie, od lekkiego do zagrażającego życiu, a najcięższą jej postacią jest rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest, aby rozważyć tę diagnozę u pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia lewofloksacyną. Jeśli podejrzewa się lub potwierdzono CDAD, należy natychmiast przerwać stosowanie lewofloksacyny i niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie. Produkty lecznicze hamujące perystaltykę są w tej sytuacji przeciwwskazane.

#### *Pacjenci ze skłonnością do napadów padaczkowych*

Chinolony mogą obniżać próg drgawkowy i wywołać drgawki. Lewofloksacyna jest przeciwwskazana u pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.3) i, podobnie jak w przypadku innych chinolonów, należy ją stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów ze skłonnością do napadów padaczkowych lub stosujących jednocześnie substancje czynne obniżające próg drgawkowy, takie jak teofilina (patrz punkt 4.5). W razie wystąpienia napadu drgawkowego (patrz punkt 4.8), należy przerwać leczenie lewofloksacyną.

#### *Pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej*

Pacjenci z utajonym lub rzeczywistym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej mogą wykazywać skłonność do reakcji hemolitycznej w trakcie leczenia chinolonowymi lekami przeciwbakteryjnymi. Jeśli zastosowanie lewofloksacyny u tych pacjentów jest wskazane, należy obserwować, czy nie wystąpi u nich hemoliza.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Lewofloksacyna jest wydalana głównie przez nerki, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zmodyfikować dawkę produktu Levofloxacin Aurovitas (patrz punkt 4.2).

#### *Reakcje nadwrażliwości*

Lewofloksacyna może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości, mogące zakończyć się śmiercią (np. obrzęk naczynioruchowy aż do wstrząsu anafilaktycznego), niekiedy po podaniu pierwszej dawki (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią takie reakcje, pacjent powinien natychmiast przerwać leczenie i

skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub lekarzem medycyny ratunkowej, który wdroży odpowiednie działania ratujące życie.

#### *Ciężkie reakcje pęcherzowe*

Podczas leczenia lewofloksacyną zgłaszano przypadki ciężkich pęcherzowych reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjenta, że jeśli wystąpią u niego reakcje obejmujące skórę i (lub) błony śluzowe, należy natychmiast – przed kontynuowaniem leczenia – skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

#### *Dysglikemia*

Podobnie jak w przypadku wszystkich chinolonów, notowano zaburzenia stężenia glukozy we krwi, w tym hipoglikemię i hiperglikemię, występujące zwykle u pacjentów z cukrzycą otrzymujących jednocześnie doustne produkty lecznicze o działaniu hipoglikemizującym (np. glibenklamid) lub insulinę. Odnotowano przypadki śpiączki hipoglikemicznej. U pacjentów z cukrzycą zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8).

#### *Zapobieganie reakcjom nadwrażliwości na światło*

W trakcie leczenia lewofloksacyną notowano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). W celu zapobieżenia wystąpieniu objawów nadwrażliwości na światło zaleca się, aby pacjent niepotrzebnie nie narażał się na działanie silnego światła słonecznego lub sztucznego promieniowania UV (np. lampy słoneczne, solarium) podczas i przez 48 godzin po zakończeniu leczenia lewofloksacyną.

#### *Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K*

U pacjentów leczonych jednocześnie lewofloksacyną i antagonistami witaminy K (np. warfaryną), mogą zwiększyć się wartości parametrów krzepnięcia krwi (PT, INR) i (lub) nasilić się krwawienia. Dlatego u pacjentów przyjmujących jednocześnie te produkty lecznicze, należy kontrolować wartości parametrów krzepnięcia krwi (patrz 4.5).

#### *Reakcje psychiatryczne*

Donoszono o występowaniu reakcji psychiatrycznych u pacjentów przyjmujących chinolony, w tym lewofloksacynę. Bardzo rzadko następstwem tych reakcji były myśli samobójcze oraz zachowania zagrażające bezpieczeństwu pacjenta, występujące niekiedy po podaniu tylko jednej dawki lewofloksacyny (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpią takie reakcje, należy przerwać stosowanie lewofloksacyny i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania lewofloksacyny u pacjentów z psychozą lub u pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie.

#### *Wydłużenie odstępu QT*

Należy zachować ostrożność stosując fluorochinolony, w tym lewofloksacynę, u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak:

- wrodzony zespół długiego odstępu QT;
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, antybiotyki makrolidowe, leki przeciwpsychotyczne);
- nieskorygowane zaburzenia elektrolitowe (np. hipokaliemia, hipomagnezemia);
- podeszły wiek;
- choroba serca (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, bradykardia).

Pacjenci w podeszłym wieku i kobiety mogą być bardziej wrażliwi na działanie produktów leczniczych wydłużających odstęp QT. Dlatego należy zachować ostrożność stosując u tych pacjentów fluorochinolony, w tym lewofloksacynę. (Patrz punkty 4.2 „Pacjenci w podeszłym wieku”, 4.5, 4.8 i 4.9).

### *Neuropatia obwodowa*

U pacjentów przyjmujących fluorochinolony, w tym lewofloksacynę, notowano występowanie obwodowej neuropatii czuciowej i obwodowej neuropatii czuciowo-ruchowej, której początek może mieć gwałtowny przebieg (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpią objawy neuropatii, należy przerwać stosowanie lewofloksacyny, aby zapobiec wystąpieniu stanu nieodwracalnego.

### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Podczas stosowania lewofloksacyny odnotowano przypadki martwicy wątroby, aż do zakończonej zgonem niewydolności wątroby, głównie u pacjentów z ciężką chorobą zasadniczą, np. posocznicą (patrz punkt 4.8). Pacjenta należy pouczyć, że jeśli wystąpią u niego przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby wątroby, takie jak: jadłowstręt, żółtaczka, ciemna barwa moczu, świąd lub tkliwość brzucha, konieczne jest przerwanie leczenia i skontaktowanie się z lekarzem.

### *Zaostrzenie miastonii*

Fluorochinolony, w tym lewofloksacyna, blokują przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i mogą nasilać osłabienie mięśni u pacjentów z miastenią. Ciężkie działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, w tym śmiertelne i powodujące konieczność zastosowania oddychania wspomaganego, były związane ze stosowaniem fluorochinolonów u pacjentów z miastenią. Nie zaleca się stosowania lewofloksacyny u pacjentów z miastenią w wywiadzie.

### *Zaburzenia widzenia*

Jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia widzenia lub jakiejkolwiek zmiany dotyczące oczu, należy niezwłocznie skonsultować się z okulistą (patrz punkty 4.7 i 4.8).

### *Nadkażenie*

Stosowanie lewofloksacyny, zwłaszcza długotrwałe, może prowadzić do nadmiernego wzrostu niewrażliwych drobnoustrojów. Jeśli podczas leczenia wystąpi nadkażenie, należy podjąć odpowiednie działania.

Badania epidemiologiczne wskazują na zwiększone ryzyko tętniaka i rozwarstwienia aorty po przyjęciu fluorochinolonów, szczególnie w populacji ludzi w podeszłym wieku.

Dlatego fluorochinolony należy stosować wyłącznie po uważnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka i po rozważeniu innych opcji leczenia pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku tętniaka aorty lub u pacjentów z rozpoznaniem występującego wcześniej tętniaka aorty i (lub) rozwarstwienia aorty lub w obecności innych czynników ryzyka lub stanów predysponujących do tętniaka i rozwarstwienia aorty (np. zespół Marfana, zespół naczyniowy Ehlersa-Danlosa, zapalenie tętnicy Takayasu, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, choroba Behceta, nadciśnienie, rozpoznana miażdżyca).

W przypadku nagłego bólu brzucha, klatki piersiowej lub pleców należy poradzić pacjentom, aby natychmiast skonsultowali się z lekarzem w szpitalnym oddziale ratunkowym.

### *Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych*

U pacjentów leczonych lewofloksacyną wynik testu wykrywającego opioidy w moczu może być fałszywie dodatni. Konieczne może być potwierdzenie dodatniego wyniku za pomocą bardziej swoistej metody.

Lewofloksacyna może hamować wzrost *Mycobacterium tuberculosis*, a zatem może wystąpić fałszywie ujemny wynik w diagnostyce bakteriologicznej gruźlicy.

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

### Wpływ innych produktów leczniczych na lewofloksacynę

*Sole żelaza, sole cynku, leki zobojętniające kwas żołądkowy zawierające magnez lub glin, dydanozyna*

Wchłanianie lewofloksacyny jest znacznie zmniejszone, jeśli tabletki Levofloxacin Aurovitas podaje się razem z solami żelaza lub lekami zobojętniającymi sok żołądkowy, zawierającymi magnez lub glin lub z dydanozyną (tylko preparaty dydanozyny z glinem i magnezem zawierające środki buforujące). Jednoczesne stosowanie fluorochinolonów i multiwitamin zawierających cynk, wydaje się zmniejszać ich wchłanianie po podaniu doustnym. Zaleca się, aby nie przyjmować produktów zawierających kationy dwu- lub trójwartościowe, takie jak: sole żelaza, sole cynku, leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające magnez lub glin, czy dydanozynę (tylko preparaty dydanozyny z aluminium i magnezem zawierające środki buforujące) w ciągu 2 godzin przed przyjęciem lub po przyjęciu tabletek Levofloxacin Aurovitas (patrz punkt 4.2). Sole wapnia mają minimalny wpływ na wchłanianie lewofloksacyny po podaniu doustnym.

#### *Sukralfat*

Biodostępność produktu Levofloxacin Aurovitas jest znacznie zmniejszona podczas jednoczesnego stosowania z sukralfatem. Jeżeli pacjent stosuje jednocześnie sukralfat i produkt Levofloxacin Aurovitas, powinien przyjmować sukralfat 2 godziny po przyjęciu tabletek produktu Levofloxacin Aurovitas (patrz punkt 4.2).

#### *Teofilina, fenbufen lub podobne niesteroidowe leki przeciwzapalne*

W badaniu klinicznym nie stwierdzono żadnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy lewofloksacyną i teofiliną. Jednak podczas jednoczesnego stosowania chinolonów z teofiliną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub innymi produktami leczniczymi obniżającymi próg drgawkowy, może dojść do znacznego obniżenia progu drgawkowego.

Stężenie lewofloksacyny podczas stosowania razem z fenbufenem było o około 13% większe, niż podczas podawania samej lewofloksacyny.

#### *Probenecyd i cymetydyna*

Probenecyd i cymetydyna miały statystycznie istotny wpływ na eliminację lewofloksacyny. Cymetydyna zmniejsza klirens nerkowy lewofloksacyny o 24%, a probenecyd o 34%. Przyczyną tego jest zdolność blokowania przez oba produkty wydzielania lewofloksacyny do światła kanalików nerkowych. Jednakże, podczas stosowania dawek ocenianych w tym badaniu, statystycznie istotne różnice w kinetyce nie mają prawdopodobnie znaczenia klinicznego. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania lewofloksacyny z produktami leczniczymi wpływającymi na wydzielanie do kanalików nerkowych, takimi jak probenecyd i cymetydyna, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Inne istotne informacje*

Kliniczne badania farmakologiczne wykazały, że farmakokinetyka lewofloksacyny nie ulega istotnej zmianie podczas podawania lewofloksacyny razem z następującymi lekami: węglan wapnia, digoksyna, glibenklamid, ranitydyna.

#### Wpływ lewofloksacyny na inne produkty lecznicze

##### *Cyklosporyna*

Okres półtrwania cyklosporyny zwiększył się o 33% podczas jednoczesnego stosowania z lewofloksacyną.

##### *Antagoniści witaminy K*

Notowano zwiększanie się wartości parametrów krzepnięcia krwi (PT/INR) i (lub) krwawienia, niekiedy ciężkie, u pacjentów przyjmujących lewofloksacynę razem z antagonistą witaminy K (np. warfaryną). Dlatego, u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K, należy kontrolować parametry krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4).



#### *Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT*

Lewofloksacynę, tak jak inne fluorochinolony, należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze wydłużających odstęp QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpsychotyczne) (patrz punkt 4.4 „Wydłużenie odstępu QT”).

#### *Inne istotne informacje*

W badaniu interakcji farmakokinetycznych, lewofloksacyna nie wpływała na farmakokinetykę teofiliny (która jest wskaźnikowym substratem CYP1A2), co świadczy o tym, że lewofloksacyna nie jest inhibitorem CYP1A2.

#### Inne rodzaje interakcji

##### *Pokarm*

Nie ma klinicznie istotnych interakcji z pokarmem. Dlatego produkt Levofloxacin Aurovitas można przyjmować niezależnie od spożywanych posiłków.

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

#### Ciąża

Dane dotyczące stosowania lewofloksacyny kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Z powodu braku danych dotyczących stosowania u ludzi oraz ze względu na dane doświadczalne, świadczące o ryzyku uszkodzenia przez fluorochinolony obciążonych chrząstek organizmów w okresie wzrostu, stosowanie lewofloksacyny u kobiet w okresie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 5.3).

#### Karmienie piersią

Stosowanie produktu lewofloksacyny jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią. Brak wystarczających danych dotyczących przenikania lewofloksacyny do mleka ludzkiego; jednakże inne fluorochinolony przenikają do mleka ludzkiego. Z powodu braku danych dotyczących stosowania u ludzi oraz ze względu na dane doświadczalne, świadczące o ryzyku uszkodzenia przez fluorochinolony obciążonych chrząstek organizmów w okresie wzrostu, stosowanie lewofloksacyny u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 5.3).

#### Płodność

Lewofloksacyna nie spowodowała zaburzeń płodności ani zdolności rozrodczych szczurów.

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

Niektóre działania niepożądane [np. zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i (lub) obwodowego (błądźnikowego), senność, zaburzenia widzenia] mogą zaburzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji pacjenta, a tym samym mogą stanowić ryzyko w sytuacjach, w których zdolności te mają szczególne znaczenie (np. prowadzenie samochodu lub obsługiwanie maszyn).

### **4.8 Działania niepożądane**

Informacje podane poniżej opierają się na danych z badań klinicznych, w których uczestniczyło ponad 8300 pacjentów oraz na obszernym doświadczeniu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych w poniższej tabeli została zdefiniowana następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niebyt często ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie

dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy częstości, działania niepożądane zostały przedstawione według zmniejszającej się ciężkości.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Niebyt często (<math>\geq 1/1\ 000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rzadko (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b>	<b>Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenia grzybicze, w tym zakażenia <i>Candida</i> ; oporność drobnoustrojów		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		leukopenia; eozynofilia	trombocytopenia; neutropenia	pancytopenia; agranulocytoza; niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego			obrzęk naczynioruchowy; ; nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)	wstrząs anafilaktyczny <sup>a</sup> : wstrząs rzekomoanafilaktyczny <sup>a</sup> (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt	hipoglikemia, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.4)	hiperglikemia; śpiączka hipoglikemiczna (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne	bezsenność	niepokój; stan splątania; nerwowość	reakcje psychotyczne (z np. omamami, paranoją); depresja; pobudzenie; niezwykle sny; koszmary senne	zaburzenia psychotyczne z zachowaniami zagrażającymi bezpieczeństwu pacjenta, w tym myśli lub próby samobójcze (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy; zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	senność; drżenia mięśniowe; zaburzenia smaku	drgawki (patrz punkty 4.3 i 4.4); parestezja	obwodowa neuropatia czuciowa (patrz punkt 4.4); obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa (patrz punkt 4.4); zaburzenia węchu, w tym utrata węchu; dyskineza; zaburzenia pozapiramidowe; brak smaku; omdlenie; łagodne nadciśnienie śródczaszkowe

Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia, takie jak nieostre widzenie (patrz punkt 4.4)	przemijająca utrata widzenia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego)	szumy uszne	utrata słuchu; zaburzenia słuchu
Zaburzenia serca			tachykardia; kołatanie serca	częstoskurcz komorowy, który może prowadzić do zatrzymania akcji serca; arytmia komorowa i zaburzenia typu <i>torsade de pointes</i> (notowane głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT), wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkty 4.4 i 4.9)
Zaburzenia naczyniowe			niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność		skurcz oskrzeli; alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka; wymioty; nudności	ból brzucha; niestrawność; wzdęcia; zaparcia		biegunka – krwawa, rzadko może być objawem zapalenia jelit, w tym rzekomobłoniastego zapalenia jelit (patrz punkt 4.4); zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej, GGT)	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi		żółtaczką i ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym przypadki zakończone zgonem z ostrą niewydolnością wątroby, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi (patrz punkt 4.4); zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej <sup>b</sup>		wysypka; świąd; pokrzywka;		toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka; zespół

		nadmierna potliwość		Stevensa-Johnsona; rumień wielopostaciowy; reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4); leukocytoklastyczne zapalenie naczyń; zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból stawów; ból mięśni;	zaburzenia dotyczące ścięgna (patrz punkty 4.3 i 4.4), w tym zapalenie ścięgna (np. ścięgna Achillesa); osłabienie siły mięśni, co może być szczególnie ważne u pacjentów z miastenią (patrz punkt 4.4)	rabdomioliza; zerwanie ścięgna (np. ścięgna Achillesa) (patrz punkty 4.3 i 4.4); zerwanie więzadła; zerwanie mięśnia; zapalenie stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	ostra niewydolność nerek (np. z powodu śródmiąższowego zapalenia nerek)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie	gorączka	ból (w tym ból pleców, ból w klatce piersiowej i kończynach)

<sup>a</sup> Reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne mogą niekiedy wystąpić już po podaniu pierwszej dawki.

<sup>b</sup> Reakcje dotyczące błon śluzowych mogą niekiedy wystąpić już po podaniu pierwszej dawki.

Inne działania niepożądane związane ze stosowaniem fluorochinolonów obejmują:

- napady porfirii u pacjentów z porfirią.

#### 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

Na podstawie badań toksyczności na zwierzętach lub klinicznych badań farmakologicznych z zastosowaniem dawek większych niż lecznicze, najważniejszymi objawami przedmiotowymi, których można się spodziewać w następstwie ostrego przedawkowania lewofloksacyny w postaci tabletek są objawy dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak: splątanie, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, napady padaczkowe, wydłużenie odstępu QT oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności i nadżerki błon śluzowych.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano objawy dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, obejmujące stan splątania, drgawki, omamy i drżenie.

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe. Z uwagi na możliwość wydłużenia odstępu QT, należy kontrolować zapis EKG. Można zastosować leki zobojętniające w celu ochrony błony śluzowej żołądka. Hemodializa, w tym dializa otrzewnowa i CAPD, są nieskuteczne w usuwaniu lewofloksacyny z organizmu. Nie ma specyficznego antidotum.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: chinolony przeciwbakteryjne, fluorochinolony.  
Kod ATC: J01MA12

Lewofloksacyna jest syntetycznym lekiem przeciwbakteryjnym z grupy fluorochinolonów i S-enancjomerem racemicznej substancji czynnej - ofloksacyny.

#### Mechanizm działania

Tak jak leki przeciwbakteryjne z grupy fluorochinolonów, lewofloksacyna działa na kompleks DNA-gyrazy DNA oraz na topoizomerazę IV.

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Siła działania przeciwbakteryjnego lewofloksacyny zależy od stosunku maksymalnego stężenia w surowicy ( $C_{max}$ ) lub pola powierzchni pod krzywą (AUC) do minimalnego stężenia hamującego (MIC).

#### Mechanizm oporności

Oporność na lewofloksacynę jest nabywana poprzez wielostopniowy proces celowanej mutacji miejsc w obu typach topoizomerazy II, gyrazy DNA i topoizomerazy IV. Inne mechanizmy oporności, takie jak bariery przepuszczalności (powszechne u *Pseudomonas aeruginosa*) oraz mechanizm aktywnego usuwania z komórki mogą również wpływać na wrażliwość na lewofloksacynę.

Drobnoustroje odporne na lewofloksacynę wykazują oporność również na inne fluorochinolony (oporność krzyżowa). W związku z mechanizmem działania, w zasadzie nie występuje oporność krzyżowa między lewofloksacyną a lekami przeciwbakteryjnymi z innych grup.

#### Wartości graniczne

Zalecane przez EUCAST wartości graniczne MIC dla lewofloksacyny, odróżniające drobnoustroje wrażliwe od średnio wrażliwych i średnio wrażliwe od opornych, zamieszczono w poniższej tabeli zawierającej wyniki badań MIC [mg/l].

*Zalecane przez EUCAST kliniczne wartości graniczne MIC dla lewofloksacyny (wersja 2.0, 01.01.2012)*

<b>Drobnoustrój</b>	<b>Wrażliwy</b>	<b>Oporny</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S. pneumonia</i> <sup>1</sup>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> <sup>2,3</sup>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤1 mg/l	>1 mg/l
Wartości graniczne niezwiązane z konkretnym gatunkiem <sup>4</sup>	≤1 mg/l	>2 mg/l

<sup>1</sup> Stężenia graniczne lewofloksacyny dotyczą leczenia dużymi dawkami.

<sup>2</sup> Niski poziom oporności na fluorochinolony (MIC cyprofloksacyny wynosi to 0,12-0,5 mg/ml) może wystąpić, ale nie ma dowodów, że ta oporność ma znaczenie kliniczne w zakażeniach układu oddechowego wywołanych przez *H. influenzae*.

<sup>3</sup> Szczepy, dla których MIC są większe od wartości granicznych, występują bardzo rzadko lub do tej pory ich niezaobserwowano. Identyfikacje i test wrażliwości każdego takiego wyodrębnionego szczepu należy powtórzyć, a w razie potwierdzenia wyniku – przesłać ten szczep do laboratorium referencyjnego. Dopóki nie będzie dowodów dotyczących odpowiedzi klinicznej dla potwierdzonych wyodrębnionych szczepów, z wartościami MIC większymi od aktualnych wartości granicznych świadczących o oporności, szczepy te należy zgłaszać jako odporne.

<sup>4</sup> Wartości graniczne odnoszą się do dawki doustnej 500 mg × 1 do 500 mg × 2 oraz dawki dożylniej 500 mg × 1 do 500 mg × 2.

Występowanie oporności wybranych gatunków może różnić się w zależności od rejonu geograficznego oraz od czasu, dlatego konieczna jest informacja o lokalnym występowaniu oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli lokalne występowanie oporności jest takie, że zastosowanie produktu w leczeniu co najmniej niektórych zakażeń jest wątpliwe, należy zasięgnąć porady eksperta.

### **Gatunki zwykle wrażliwe**

#### **Tlenowe bakterie Gram-dodatnie**

*Bacillus anthracis*  
*Staphylococcus aureus* wrażliwy na metycylinę  
*Staphylococcus saprophyticus*  
*Streptococcus spp.*, grupy C i G  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumonia*  
*Streptococcus pyogenes*

#### **Tlenowe bakterie Gram-ujemne**

*Eikenella corrodens*  
*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus parainfluenzae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Pasteurella multocida*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia rettgeri*

**Bakterie beztlenowe**

*Peptostreptococcus*

**Inne**

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Chlamydia trachomatis*

*Legionella pneumophila*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Mycoplasma hominis*

*Ureaplasma urealyticum*

**Gatunki, wśród których może wystąpić problem odporności nabytej****Tlenowe bakterie Gram-dodatnie**

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę<sup>#</sup>

*Staphylococcus spp* koagulazo-ujemny oporny

**Tlenowe bakterie Gram-ujemne**

*Acinetobacter baumannii*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Providencia stuartii*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

**Bakterie beztlenowe**

*Bacteroides fragilis*

**Gatunki o oporności naturalnej****Tlenowe bakterie Gram-dodatnie**

*Enterococcus faecium*

<sup>#</sup> *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę prawdopodobnie jest także oporny na fluorochinolony, w tym lewofloksacynę.

**5.2 Właściwości farmakokinetyczne****Wchłanianie**

Lewofloksacyna podana doustnie jest wchłaniana szybko i niemal całkowicie, a maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane w ciągu 1-2 h. Całkowita biodostępność wynosi 99-100%.

Pokarm wywiera niewielki wpływ na wchłanianie lewofloksacyny.

Stan równowagi jest osiągany w ciągu 48 godzin w schemacie dawkowania 500 mg raz lub dwa razy na dobę.

**Dystrybucja**

Okolo 30-40% lewofloksacyny wiąże się z białkami osocza.

Średnia objętość dystrybucji lewofloksacyny wynosi około 100 l po pojedynczym i wielokrotnym podawaniu dawek 500 mg, co wskazuje na szeroką dystrybucję do tkanek.

#### Przenikanie do tkanek i płynów ustrojowych:

Wykazano, że lewofloksacyna przenika do błony śluzowej oskrzeli, płynu wyściełającego nabłonek dróg oddechowych, makrofagów w pęcherzykach płucnych, tkanki płuc, skóry (płynu surowiczego w pęcherzach), tkanki gruczołu krokowego i moczu. Jednak lewofloksacyna słabo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego.

#### Metabolizm

Lewofloksacyna jest metabolizowana w bardzo małym stopniu, metabolitami są demetylolewofloksacyna i N-tlenek lewofloksacyny. Metabolity te stanowią poniżej 5% dawki wydalanej z moczem. Lewofloksacyna jest stabilna stereochemicznie i nie ulega inwersji chiralnej.

#### Eliminacja

Po podaniu doustnym lub dożylnym, lewofloksacyna jest usuwana z osocza dość powoli ( $t_{1/2}$ : 6-8 h). Wydalanie odbywa się głównie przez nerki (>85% podanej dawki leku).

Średni pozorny całkowity klirens lewofloksacyny po podaniu pojedynczej dawki 500 mg wynosił 175 +/- 29,2 ml/min.

Nie ma istotnych różnic w farmakokinetyce lewofloksacyny podanej dożylnie i doustnie, co świadczy o tym, że obie drogi podania mogą być stosowane zamiennie.

#### Liniowość

Lewofloksacyna wykazuje farmakokinetykę liniową w zakresie od 50 do 1000 mg.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

Na farmakokinetykę lewofloksacyny wpływa zaburzenie czynności nerek. Wraz z pogarszaniem się czynności nerek zmniejsza się wydalanie nerkowe i klirens, a okres półtrwania zwiększa się, jak podano w tabeli poniżej.

Farmakokinetyka w niewydolności nerek po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg

Cl <sub>cr</sub> [ml/min]	<20	20-49	50-80
Cl <sub>R</sub> [ml/min]	13	26	57
t <sub>1/2</sub> [h]	35	27	9

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma istotnych różnic w farmakokinetyce lewofloksacyny u osób młodych i w podeszłym wieku, z wyjątkiem różnic związanych z klirensem kreatyniny.

##### *Różnice związane z płcią*

Analizy obejmujące osobno mężczyzn i kobiety wykazały małe lub bardzo małe zależne od płci różnice w farmakokinetyce lewofloksacyny. Nie ma dowodów wskazujących na znaczenie klinicznie tych różnic związanych z płcią.

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

Na podstawie danych nieklinicznych, uzyskanych podczas konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, możliwego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa, wykazano brak szczególnego ryzyka dla ludzi.



Lewofloksacyna nie powodowała zaburzeń płodności ani zdolności rozrodczych u szczurów a jedynie opóźniała dojrzewanie płodu w wyniku toksycznego wpływu lewofloksacyny na organizm matki.

Lewofloksacyna nie wywoływała mutacji genowych w hodowlach komórek bakterii lub ssaków, ale wywoływała aberracje chromosomalne w hodowli in vitro komórek płucnych chomika chińskiego. Działanie to można przypisać hamowaniu topoizomerazy II. Badania in vivo (test mikrojąderkowy, wymiana siostrzanych chromatyd, synteza „nieprogramowanego” DNA, test dominacji letalnej) nie wykazały żadnego działania genotoksycznego.

Badania na myszach wykazały, że lewofloksacyna działa fototoksycznie tylko w bardzo dużych dawkach. Lewofloksacyna nie wykazała wpływu genotoksycznego w testach fotomutagenności, a badania fotokarcinogenności wykazały działanie zmniejszające rozwój komórek guza.

Podobnie jak inne fluorochinolony, lewofloksacyna wykazała wpływ na chrząstki stawowe (tworzenie odwarstwień i jam) u szczurów i psów. Wyniki te były wyraźniejsze u młodych zwierząt.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Kroskarmeloza sodowa

Celuloza mikrokrystaliczna (PH-101)

Hypromeloza 5 cP

Celuloza mikrokrystaliczna (PH-102)

Magnezu stearynian

#### *Otoczka tabletki*

Hypromeloza 6 cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Talk

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

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

Levofloxacin Aurovitas tabletki powlekane pakowane są w blistry PVC/Aclar/Aluminium, w tekturowym pudełku.

#### Opakowania

250 mg - Blistry zawierające 5, 7 lub 10 tabletek powlekanych.

500 mg - Blistry zawierające 5, 7, 10 lub 14 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.  
ul. Sokratesa 13D lokal 27  
01-909 Warszawa

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

Levofloxacin Aurovitas, 250 mg, tabletki powlekane: 23737

Levofloxacin Aurovitas, 500 mg, tabletki powlekane: 23738

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

2017-02-13

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

2019-01-04

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pradaxa 75 mg, kapsułki, twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda kapsułka, twarda zawiera 75 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).  
Substancje pomocnicze: każda kapsułka twarda zawiera 2 mikrogramy żółcieni pomarańczowej (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka, twarda

Kapsułki z nadrukiem, z jasnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i kremowym, nieprzezroczystym korpusem rozmiaru 2, wypełnione żółtawymi peletkami. Na wieczku znajduje się wydrukowany symbol firmy Boehringer Ingelheim, na korpusie napis "R75".

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

#### Zapobieganie żylniej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)

#### Pacjenci po przebytej planowej aloplastyce stawu kolanowego

Zalecana dawka produktu Pradaxa wynosi 220 mg raz na dobę; przyjmuje się ją w postaci 2 kapsułek o mocy 110 mg. Leczenie należy rozpocząć od podania doustnie jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego. Następnie należy podawać 2 kapsułki raz na dobę, przez łącznie 10 dni.

#### Pacjenci po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego

Zalecana dawka produktu leczniczego Pradaxa wynosi 220 mg raz na dobę; przyjmuje się ją w postaci 2 kapsułek o mocy 110 mg. Leczenie należy rozpocząć od podania doustnie jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego. Następnie należy podawać 2 kapsułki raz na dobę, przez łącznie 28 do 35 dni.

W przypadku obu zabiegów chirurgicznych należy odsunąć w czasie rozpoczęcie leczenia, jeżeli nie zostanie zapewniona pełna hemostaza. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w dniu zabiegu chirurgicznego, wówczas należy je rozpocząć od podania 2 kapsułek raz na dobę.

### Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie produktu leczniczego Pradaxa u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny (CrCL) < 30 ml/min) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 30-50 ml/min). Podczas leczenia tych pacjentów należy zachować ostrożność. Zalecana dawka wynosi 150 mg, podawana raz na dobę w 2 kapsułkach po 75 mg (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Pradaxa należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny, w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tj. klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Podczas leczenia należy dokonywać oceny czynności nerek w sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych leków, itp.).

### Stosowanie produktu leczniczego Pradaxa w skojarzeniu z silnymi inhibitorami P- glikoproteiny (P-gp), np. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem

U pacjentów stosujących eteksylan dabigatranu w skojarzeniu z amiodaronem, chinidyną lub werapamilem, dawkę produktu leczniczego Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg, podawaną raz na dobę w 2 kapsułkach po 75 mg (patrz punkty 4.4 i 4.5). W takim przypadku produkt leczniczy Pradaxa oraz inne produkty lecznicze powinny być przyjmowane jednocześnie.

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek jednocześnie leczonych eteksylanem dabigatranu i werapamilem należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Pradaxa do 75 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

### Pacjenci w podeszłym wieku

Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku (> 75 lat). Podczas leczenia tych pacjentów należy zachować ostrożność. Zalecana dawka wynosi 150 mg, podawana raz na dobę w 2 kapsułkach po 75 mg (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ze względu na potencjalne częste pogorszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku (> 75 lat), przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Pradaxa należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny, w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tj. klirens kreatyniny < 30 ml/min). Podczas leczenia należy dokonywać oceny czynności nerek w sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych leków, itp.) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

### Zaburzenia czynności wątroby

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczano pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego. Brak jest dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów i dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Pradaxa w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

### Masa ciała

Istnieje bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 50 kg lub większej niż 110 kg w zalecanej dawce. Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 5.2), jednak zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjenta (patrz punkt 4.4).

### Płeć

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na płeć (patrz punkt 5.2).

### Zmiana leczenia

#### *Z produktu leczniczego Pradaxa na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo*

Po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Pradaxa zaleca się odczekać 24 godziny przed zmianą na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo (patrz punkt 4.5).

#### *Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy Pradaxa*

Eteksylan dabigatranu należy podać od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (UFH)) (patrz punkt 4.5).

### Populacja dzieci i młodzieży

Nie ma uzasadnienia dla stosowania produktu leczniczego Pradaxa w populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu: prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów po przebytej planowej aloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Pradaxa u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

### Pominięcie dawki

Zaleca się kontynuację stosowania pozostałych dawek dobowych eteksylanu dabigatranu o tej samej porze następnego dnia.

Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

### Sposób podawania

Kapsułki produktu Pradaxa należy połykać w całości, popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku. Należy pouczyć pacjentów, aby nie otwierali kapsułek, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia (patrz punkty 5.2 i 6.6).

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ( $CrCL < 30$  ml/min) (patrz punkt 4.2)
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie

- Zmiany narządowe wiążące się z ryzykiem krwawienia
- Samoistne lub wywołane farmakologicznie zaburzenia hemostazy
- Zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnym niekorzystnym wpływie na przeżycie
- Leczenie skojarzone ze stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem i takrolimusem (patrz punkt 4.5).

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

##### Zaburzenia czynności wątroby

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego. Brak dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów i dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Pradaxa w tej grupie pacjentów.

##### Ryzyko krwawień

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwzakrzepowych należy zachować ostrożność podczas stosowania eteksylanu dabigatranu w przypadku chorób związanych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. Podczas leczenia dabigatranem krwawienie może wystąpić w każdym miejscu. Niewyjaśniony spadek stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu lub ciśnienia tętniczego krwi powinien prowadzić do poszukiwania miejsca krwawienia.

Czynniki takie jak pogorszenie czynności nerek (CrCL 30-50 ml/min), wiek  $\geq 75$  lat, niska masa ciała  $< 50$  kg lub jednoczesne stosowanie silnego inhibitora P-gp (np. amiodaron, chinidyna lub werapamil) są związane ze zwiększonym stężeniem dabigatranu w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2).

Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA), kłopidogrelu lub niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ), jak również występowanie zapalenia przełyku, żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego wymagających stosowania inhibitorów pompy protonowej lub blokera histaminy-2 zwiększają ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Można też rozważyć podawanie inhibitora pompy protonowej w celu zapobiegania krwawieniom z przewodu pokarmowego.

Ścisłe monitorowanie kliniczne (poszukiwanie objawów krwawienia lub niedokrwistości) jest zalecane przez cały okres leczenia, szczególnie w przypadku występujących jednocześnie czynników ryzyka (patrz punkt 5.1).

W Tabeli 1 podsumowano czynniki mogące zwiększać ryzyko krwawienia.

Czynniki farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Wiek $\geq 75$ lat
Czynniki zwiększające stężenia osoczowe dabigatranu	<p><u>Główne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Umiarkowane zaburzenie czynności nerek (30–50 ml/min CrCL)</li> <li>• Jednoczesne stosowanie inhibitora P-gp</li> </ul> <p><u>Dodatkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niska masa ciała (<math>&lt; 50</math> kg)</li> </ul>
Interakcje farmakodynamiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA</li> <li>• NLPZ</li> <li>• Kłopidogrel</li> </ul>
Choroby i zabiegi o szczególnym ryzyku krwawienia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepliwości</li> <li>• Małopłytkowość lub zaburzenia czynności</li> </ul>

	<p>płytek krwi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynne owrzodzenie dotyczące przewodu pokarmowego</li> <li>• Niedawne krwawienie z przewodu pokarmowego,</li> <li>• Niedawna biopsja lub duży uraz</li> <li>• Niedawny krwotok wewnątrzczaszkowy</li> <li>• Zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub oka</li> <li>• Bakteryjne zapalenie wsierdza</li> </ul>
--	---

Oznaczenie działania przeciwwązkowego dabigatranu może być pomocne w uniknięciu nadmiernej ekspozycji na dabigatran w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka.

Badanie czasu kaolinowo-kefalinowego (ang. aPTT - activated partial thromboplastin time) jest powszechnie dostępne i stanowi przybliżony wskaźnik nasilenia działania przeciwwązkowego dabigatranu. U pacjentów krwawiących lub takich, u których występuje ryzyko krwawienia, badanie aPTT może być przydatne do określenia nadmiernego działania przeciwwązkowego. Badanie to ma jednak ograniczoną czułość i nie nadaje się do dokładnego ilościowego określania działania przeciwwązkowego, szczególnie przy dużym stężeniu dabigatranu w osoczu. Wysokie wartości aPTT należy interpretować ostrożnie.

W razie potrzeby należy wykonać dokładniejsze testy ilościowe, takie jak pomiar czasu trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (ang. diluted Thrombin Time, dTT) (patrz punkt 5.1).

U pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek, należy przerwać leczenie produktem Pradaxa (patrz punkt 4.3).

Dane dotyczące pacjentów o masie ciała < 50 kg są ograniczone (patrz punkt 5.2).

W przypadku wystąpienia ciężkiego krwawienia należy przerwać leczenie i przeprowadzić diagnostykę źródła krwawienia (patrz punkt 4.9).

Produktu leczniczego Pradaxa nie należy stosować jednocześnie z lekami, które mogą zwiększać ryzyko krwawień lub należy je podawać ostrożnie (patrz punkt 4.5).

#### Interakcja z lekami pobudzającymi P-glikoproteine

Skojarzone stosowanie leków pobudzających aktywność P-glikoproteiny (takich jak ryfampicyna lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), lub karbamazepina lub fenytoina) zmniejszają stężenie dabigatranu w osoczu, dlatego też, należy unikać ich podawania (patrz punkty 4.5 i 5.2).

#### Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne

Pacjenci leczeni eteksylanem dabigatranu, poddawani zabiegom chirurgicznym lub procedurom inwazyjnym są w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia. Zabiegi chirurgiczne mogą zatem wymagać doraźnego przerwania leczenia eteksylanem dabigatranu.

Należy zachować ostrożność w przypadku doraźnego przerwania leczenia z powodu zabiegów inwazyjnych; konieczne jest wówczas monitorowanie przeciwwązkowe. U pacjentów z niewydolnością nerek klirens dabigatranu może być wydłużony (patrz punkt 5.2). Należy to uwzględnić przed każdym zabiegiem chirurgicznym. W takich przypadkach test krzepliwości (patrz punkty 4.4 i 5.1) może być pomocny w celu określenia, czy hemostaza jest wciąż nieprawidłowa.



### Faza przedoperacyjna

W Tabeli 2 podsumowano zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym.

Czynność nerek (CrCL w ml/min)	Szacowany okres półtrwania (godziny)	Przerwanie stosowania dabigatranu przed planowym zabiegiem chirurgicznym	
		Wysokie ryzyko krwawienia lub duży zabieg chirurgiczny	Ryzyko standardowe
$\geq 80$	$\sim 13$	2 dni przed	24 godziny przed
$\geq 50$ i $< 80$	$\sim 15$	2–3 dni przed	1–2 dni przed
$\geq 30$ i $< 50$	$\sim 18$	4 dni przed	2–3 dni przed ( $> 48$ godzin)

W przypadku konieczności nagłego zabiegu, należy doraźnie przerwać stosowanie eteksylanu dabigatranu. Zabieg chirurgiczny lub interwencję należy w miarę możliwości opóźnić co najmniej 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli zabiegu chirurgicznego nie można opóźnić ryzyko krwawienia może być zwiększone. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

### Znieczulenie rdzeniowe/znieczulenie zewnątrzoponowe/nakłucie lędźwiowe

Zabiegi takie jak znieczulenie rdzeniowe wymagają pełnej czynności hemostatycznej.

Ryzyko krwaków zewnątrzoponowych lub rdzeniowych może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia oraz przez długotrwałe stosowanie cewnika zewnątrzoponowego. Po usunięciu cewnika należy odczekać co najmniej 2 godziny przed podaniem pierwszej dawki eteksylanu dabigatranu. Pacjenci tacy wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

### Pacjenci po zabiegach chirurgicznych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia

Należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.1) podczas leczenia pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia krwawienia lub pacjentów narażonych na nadmierną ekspozycję na lek, a zwłaszcza pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 30-50 ml/min). Leczenie należy wznowić po uzyskaniu całkowitej hemostazy.

### Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka zgonu na skutek zabiegu chirurgicznego oraz z wewnętrznymi czynnikami ryzyka występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych

Dla tej grupy pacjentów dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu są ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia.

### Zabieg chirurgiczny z powodu złamania szyjki kości udowej

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Pradaxa u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym z powodu złamania szyjki kości udowej. W związku z tym stosowanie produktu nie jest zalecane.

### Barwniki

Kapsułki twarde produktu Pradaxa zawierają barwnik – żółcień pomarańczowa E110, która może powodować reakcje alergiczne.

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

### Leki przeciwzakrzepowe i leki hamujące agregację płytek

Następujące leki nie były badane i mogą zwiększać ryzyko krwawienia w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Pradaxa: niefrakcjonowane heparyny, heparyny niskocząsteczkowe (ang. LMWH) i pochodne heparyny (fondaparynuks, desirudyna), leki trombolityczne, antagoniści receptora GPIIb/IIIa, tyklopidyna, prasugrel, dekstran, sulfinpirazon, rywaroksaban i antagoniści witaminy K (patrz punkt 4.4).

Niefrakcjonowaną heparynę można podawać w dawkach niezbędnych do utrzymania drożnego centralnego cewnika żylnego lub tętniczego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Klopidogrel: w badaniu I fazy z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej skojarzone podawanie eteksylanu dabigatranu i klopidogrelu nie powodowało dalszego wydłużania czasu krzepnięcia krwi metodą kapilarową w porównaniu do monoterapii klopidogrelem. Ponadto, wartości  $AUC_{\tau,ss}$  oraz  $C_{max,ss}$  i krzepliwości oddziaływania dabigatranu lub hamowania agregacji płytek jako oddziaływania klopidogrelu pozostawały zasadniczo niezmienione w porównaniu do skojarzonego leczenia oraz odpowiadających im monoterapii. Po użyciu dawki nasycającej 300 mg lub 600 mg klopidogrelu,  $AUC_{\tau,ss}$  oraz  $C_{max,ss}$  dabigatranu wzrastały o około 30–40% (patrz punkt 4.4).

Kwas acetylosalicylowy: wpływ skojarzonego podawania eteksylanu dabigatranu i kwasu acetylosalicylowego na ryzyko krwawienia badano u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu klinicznym II fazy, w którym kwas acetylosalicylowy podawano w skojarzeniu na podstawie randomizacji pacjentów. W oparciu o analizę regresji logistycznej, skojarzone podawanie kwasu acetylosalicylowego oraz eteksylanu dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę może zwiększać ryzyko każdego krwawienia od 12% do 18% oraz do 24% w przypadku dawki kwasu acetylosalicylowego wynoszącej odpowiednio 81 mg i 325 mg (patrz punkt 4.4).

NLPZ: w trakcie jednoczesnego krótkotrwałego podawania NLPZ w znieczuleniu okołooperacyjnym z eteksylanem dabigatranu nie obserwowano zwiększonego ryzyka krwawienia. Podczas stosowania przewlekłego leki z grupy NLPZ zwiększały ryzyko krwawienia o około 50% zarówno w przypadku dabigatranu, jak i warfaryny. W związku z tym, ze względu na ryzyko krwawień, zwłaszcza związane z podawaniem NLPZ o okresach półtrwania w fazie eliminacji > 12 godzin, zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w celu wykrycia objawów krwawienia (patrz punkt 4.4).

Heparyny niskocząsteczkowe (LMWH): nie badano skojarzonego stosowania LMWH, takich jak enoksaparyna i eteksylan dabigatranu. Po zmianie trzydniowego leczenia, w trakcie którego podawano podskórnie 40 mg enoksaparyny raz na dobę, 24 godziny po ostatniej dawce enoksaparyny, ekspozycja na dabigatran była nieco niższa niż po podaniu samej dawki eteksylanu dabigatranu (pojedyncza dawka 220 mg). Wyższą aktywność anty-Fxa/FIIa obserwowano po podaniu eteksylanu dabigatranu po wstępnym leczeniu enoksaparyną w porównaniu do ekspozycji po leczeniu tylko eteksylanem dabigatranu. Uważa się, że jest to spowodowane efektem przeniesienia leczenia enoksaparyną i nie jest uznawane za znaczące klinicznie. Wyniki pozostałych testów działania przeciwzakrzepowego związanego z dabigatranem nie były znamienne różnie w przypadku leczenia wstępnego enoksaparyną.

### Interakcje związane z właściwościami metabolicznymi eteksylanu dabigatranu i dabigatranu

Eteksylan dabigatranu i dabigatran nie są metabolizowane przez układ cytochromu P450 i w badaniach *in vitro* nie wpływały na enzymy ludzkiego cytochromu P450. Dlatego nie należy się spodziewać związanych z tym mechanizmem interakcji dabigatranu z innymi lekami.

## Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

### Inhibitory P-glikoproteiny

Eteksylan dabigatranu jest substratem transportera błonowego P-glikoproteiny. Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów P-glikoproteiny (takich jak amiodaron, werapamil, chinidyna, ketokonazol i klarytromycyna) może powodować zwiększone stężenie osoczowe dabigatranu. Jeśli nie podano inaczej, podczas jednoczesnego podawania dabigatranu z silnymi inhibitorami P-glikoproteiny zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Badanie krzepliwości może być pomocne w określeniu pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia spowodowanym zwiększoną ekspozycją na dabigatran (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Ogólnoustrojowe stosowanie ketokonazolu, cyklosporyny, itrakonazolu i takrolimusu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność w przypadku silnie działających inhibitorów P-glikoproteiny (np. amiodaronu, chinidyny lub werapamilu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

**Ketokonazol:** Ketokonazol zwiększał całkowite wartości  $AUC_{0-\infty}$  and  $C_{max}$  dabigatranu odpowiednio o 138% i 135%, po podaniu dawki pojedynczej 400 mg, oraz odpowiednio o 153% i 149%, po podaniu wielokrotnym 400 mg ketokonazolu. Ketokonazol nie wpływał na czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia, okresu półtrwania w fazie końcowej oraz średniego czasu utrzymywania się produktu (patrz punkt 4.4). Skojarzone leczenie z ketokonazolem stosowanym ogólnoustrojowo jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

**Amiodaron:** W trakcie jednoczesnego podawania produktu leczniczego Pradaxa w dawce pojedynczej wynoszącej 600 mg z amiodaronem zasadniczo nie stwierdzano zmian stopnia i szybkości wchłaniania amiodaronu i jego czynnego metabolitu DEA. Stwierdzono zwiększenie wartości  $AUC$  i  $C_{max}$  dabigatranu odpowiednio o około 60% i 50%, jednak nie zaleca się modyfikowania dawkowania. Mechanizm interakcji nie został całkowicie wyjaśniony. Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu, możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami istnieje przez kilka tygodni po odstawieniu amiodaronu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W zapobieganiu żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego, dawkę produktu Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg; podawane raz na dobę jako 2 kapsułki po 75 mg, jeżeli pacjent otrzymuje eteksylan dabigatranu w skojarzeniu z amiodaronem (patrz punkt 4.2). Zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne podczas jednoczesnego podawania eteksylanu dabigatranu z amiodaronem, a szczególnie w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzenia czynności nerek.

**Chinidyna:** Chinidynę podawano w dawce 200 mg co dwie godziny do całkowitej dawki wynoszącej 1000 mg. Eteksylan dabigatranu podawano dwa razy na dobę przez 3 kolejne dni, trzeciego dnia z chinidyną lub bez.  $AUC_{\tau,ss}$  i  $C_{max,ss}$  dabigatranu były zwiększone średnio, odpowiednio, o 53% i 56% w przypadku jednoczesnego podawania chinidyny (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W zapobieganiu żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego, dawkę produktu Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg; podawane raz na dobę jako 2 kapsułki po 75 mg, jeżeli pacjent otrzymuje eteksylan dabigatranu w skojarzeniu z amiodaronem (patrz punkt 4.2). Zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne podczas jednoczesnego podawania eteksylanu dabigatranu z chinidyną, a szczególnie w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzenia czynności nerek.

**Werapamil:** W trakcie jednoczesnego podawania eteksylanu dabigatranu (150 mg) z doustnym werapamilem  $C_{max}$  i  $AUC$  dabigatranu uległy zwiększeniu, lecz zakres tych zmian różni się w zależności od momentu podawania werapamilu i jego postaci farmaceutycznej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Największy wzrost ekspozycji na dabigatran obserwowano po pierwszej dawce produktu leczniczego werapamilu o natychmiastowym uwalnianiu podanej godzinę przed podaniem eteksylanu dabigatranu (zwiększenie  $C_{\max}$  o około 180% i AUC o około 150%). Wynik ten ulegał stopniowemu zmniejszaniu po podawaniu produktu leczniczego o przedłużonym uwalnianiu (zwiększenie  $C_{\max}$  o około 90% i AUC o około 70%) i po podawaniu dawek wielokrotnych werapamilu (zwiększenie  $C_{\max}$  o około 60% i AUC o około 50%).

W związku z powyższym podczas jednoczesnego stosowania dabigatranu i werapamilu zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne pacjenta (poszukiwanie cech krwawienia lub niedokrwistości). U pacjentów z prawidłową czynnością nerek po aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego otrzymujących jednocześnie eteksylan dabigatranu i werapamil dawkę produktu Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg, podawane raz na dobę jako 2 kapsułki po 75 mg. U pacjentów z umiarkowanie zaburzoną czynnością nerek otrzymujących jednocześnie eteksylan dabigatranu i werapamil należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Pradaxa do 75 mg na dobę (patrz punkty 4.2 i 4.4). Zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne podczas jednoczesnego podawania eteksylanu dabigatranu z werapamilem, a szczególnie w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzenia czynności nerek.

Nie stwierdzono żadnych istotnych interakcji podczas podawania werapamilu 2 godziny po eteksylanie dabigatranu (wzrost  $C_{\max}$  o około 10% i AUC o około 20%). Tłumaczy się to pełnym wchłonięciem dabigatranu po 2 godzinach (patrz punkt 4.4).

Klarytromycyna: W trakcie jednoczesnego podawania zdrowym ochotnikom klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) z eteksylanem dabigatranu stwierdzono wzrost AUC o około 19% i  $C_{\max}$  o około 15%, przy czym nie towarzyszyły temu żadne problemy związane z bezpieczeństwem klinicznym. Nie można jednak wykluczyć klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny u osób chorych otrzymujących dabigatran. W związku z powyższym podczas jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu i klarytromycyny powinno się prowadzić ściśle monitorowanie stanu pacjenta, szczególnie pod kątem krwawień, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Następujące silne inhibitory P-glikoproteiny nie były badane klinicznie, jednak na podstawie wyników badań *in vitro*, można oczekiwać podobnego działania, jak w przypadku ketokonazolu: itrakonazol, takrolimus i cyklosporyna, które są przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Brak wyników z badań klinicznych lub badań *in vitro* dla pozakonazolu, który nie jest zalecany w jednoczesnym stosowaniu z produktem Pradaxa. Brak wystarczających danych dotyczących jednoczesnego podawania produktu Pradaxa z dronedaronem, zatem ich jednoczesne stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

#### Leki zwiększające aktywność P-glikoproteiny

Jednoczesne podawanie leków pobudzających działanie P-glikoproteiny (takich jak ryfampicyna lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), karbamzepina lub fenytoina) może zmniejszać stężenia dabigatranu, dlatego należy go unikać (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Ryfampicyna: wcześniejsze podanie induktora ryfampicyny w dawce 600 mg raz na dobę przez 7 dni zmniejszyło całkowite największe stężenie dabigatranu i całkowitą ekspozycję, odpowiednio, o 65,5% i 67%. Efekt indukcyjny został zmniejszony, co przełożyło się na ekspozycję bliską wartościom referencyjnym 7. dnia po zakończeniu leczenia ryfampicyną. Po kolejnych 7 dniach nie zaobserwowano kolejnego zwiększenia biodostępności.

### Pozostałe leki wpływające na P-glikoproteinę

Inhibitory proteazy w tym rytonawir jego połączenie z innymi inhibitorami proteazy, wywierają wpływ na P-glikoproteinę (hamujący lub pobudzający). Ich jednoczesne stosowanie nie było badane, dlatego nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania z produktem Pradaxa.

### Substrat P-glikoproteiny

Digoksyna: Gdy produkt leczniczy Pradaxa podawano jednocześnie z digoksyną w badaniu z udziałem 24 zdrowych uczestników, nie obserwowano zmian całkowitego wpływu digoksyny na organizm ani istotnych klinicznie zmian całkowitego wpływu dabigatranu na organizm.

### pH żołądka

Pantoprazol: W trakcie jednoczesnego podawania produktu leczniczego Pradaxa z pantoprazolem stwierdzono zmniejszenie pola pod krzywą zależności stężenia dabigatranu w osoczu od czasu o około 30%. Pantoprazol i inne inhibitory pompy protonowej podawano jednocześnie z produktem leczniczym Pradaxa w badaniach klinicznych. Nie zaobserwowano wpływu tego skojarzenia na skuteczność leczenia produktem Pradaxa.

Ranitydyna: Stosowanie ranitydyny jednocześnie z produktem leczniczym Pradaxa nie wywierało istotnego klinicznie wpływu na stopień wchłaniania dabigatranu.

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

### Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Pradaxa u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny zapobiegać zajściu w ciążę w trakcie leczenia eteksylanem dabigatranu. Produktu leczniczego Pradaxa nie należy stosować podczas ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

### Karmienie piersią

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu dabigatranu na dzieci w okresie karmienia piersią.

Konieczne jest przerwanie karmienia piersią w trakcie leczenia produktem leczniczym Pradaxa.

### Płodność:

Brak danych dotyczących ludzi.

W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ produktu na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby zagnieżdżeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieżdżeniem po dawce 70 mg/kg (pięć razy większej od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów). Nie obserwowano innego wpływu na płodność u samic. Nie obserwowano wpływu na płodność u samców. Po dawkach toksycznych dla matek (od pięcio- do dziesięciokrotnie większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów) u szczurów i królików stwierdzono zmniejszenie masy ciała i przeżywalności płodów, łącznie ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po dawkach toksycznych dla samic (cztery razy większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów).

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

W czterech badaniach kontrolowanych, z zastosowaniem czynnego leczenia w grupie kontrolnej, dotyczących zapobiegania ŻChZZ łącznie 10 084 pacjentów zostało poddanych leczeniu co najmniej jedną dawką badanego produktu leczniczego. Z tej grupy 5419 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Pradaxa w dawce 150 mg lub 220 mg na dobę, 389 otrzymało dawki mniejsze niż 150 mg na dobę, a 1168 – dawki większe niż 220 mg na dobę.

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym były krwawienia, występujące ogółem u około 14% pacjentów; częstość występowania dużych krwawień (w tym krwawień z ran) wynosiła poniżej 2%.

Chociaż w badaniach klinicznych przypadki krwawienia zdarzały się rzadko, nie można wykluczyć wystąpienia dużego lub silnego krwawienia, które niezależnie od lokalizacji – może zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do kalectwa, a nawet zgonu.

##### Działania niepożądane

W Tabeli 3 przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz następującej częstości 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 ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja wg układów i narządów / Terminologia preferowana	Eteksylan dabigatranu 150 mg	Eteksylan dabigatranu 220 mg
Liczba pacjentów stosujących lek	2737	2682
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	Często	Często
Małopłytkowość	Niezbyt często	Niezbyt często
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Często	Często
Zmniejszony hematokryt	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego		
Nadwrażliwość na produkt	Niezbyt często	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często
Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często
Pokrzywka	Rzadko	Rzadko
Skurcz oskrzeli	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		
Krwotok śródczaszkowy	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń		
Krwiak	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok z rany	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Krwawienie z nosa	Często	Często
Krwioplucie	Niezbyt często	Niezbyt często

Zaburzenia żołądka i jelit		
Krwotok z przewodu pokarmowego	Często	Często
Krwotok z odbytnicy	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok z guzków krwawniczych	Niezbyt często	Niezbyt często
Ból brzucha	Często	Często
Biegunka	Często	Często
Niestrawność	Często	Często
Nudności	Często	Często
Wrzód żołądka i jelit	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie żołądka i przełyku	Niezbyt często	Niezbyt często
Choroba refluksowa przełyku	Niezbyt często	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często
Dysfagia	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Nieprawidłowa czynność wątroby/nieprawidłowe parametry czynności wątroby	Często	Często
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Niezbyt często	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Krwotok podskórny	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		
Wylew krwi do stawu	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Krwiomocz	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko	Rzadko
Krwotok w miejscu wprowadzenia cewnika	Rzadko	Rzadko
Krwista wydzielina	Rzadko	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Krwotok w miejscu nacięcia	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok pourazowy	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwiak pozabiegowy	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często	Niezbyt często
Niedokrwistość po operacji	Niezbyt często	Niezbyt często
Wydzielina pozabiegowa	Niezbyt często	Niezbyt często
Wydzielina z rany	Niezbyt często	Niezbyt często
Procedury medyczne i chirurgiczne		
Drenaż rany	Rzadko	Rzadko
Drenaż pozabiegowy	Rzadko	Rzadko

## Krwawienie

W Tabeli 4 przedstawiono liczbę pacjentów (%), u których wystąpiły krwawienia w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej w dwóch głównych badaniach klinicznych, zgodnie z dawką.

	Eteksylan dabigatranu 150 mg N (%)	Eteksylan dabigatranu 220 mg N (%)	Enoksaparyna N (%)
Pacjenci leczenia	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Duże krwawienie	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Każde krwawienie	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Duże krwawienia zdefiniowano w badaniach RE-NOVATE i RE-MODEL następująco:

- krwawienie ze skutkiem śmiertelnym
- klinicznie znaczące krwawienie, powyżej oczekiwanego i związane ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny  $\geq 20$  g/l (co odpowiada 1,24 mmol/l) powyżej oczekiwanego
- klinicznie znaczące krwawienie, powyżej oczekiwanego i powodujące konieczność transfuzji  $\geq 2$  jednostek koncentratu krwinek lub pełnej krwi powyżej oczekiwanego
- krwawienie pozaostrzewne, wewnątrzczaszkowe, wewnątrzgałkowe, krwawienie wewnątrzrdzeniowe
- krwawienie wymagające zaprzestania leczenia
- krwawienie prowadzące do powtórnej operacji

Dodatkowe testy są wymagane dla krwawienia pozaostrzewnego (ultrasonografia lub tomografia komputerowa) i dla krwawienia wewnątrzczaszkowego oraz wewnątrzrdzeniowego (tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny).

## **4.9 Przedawkowanie**

Większe niż zalecane dawki eteksylanu dabigatranu narażają pacjentów na zwiększone ryzyko krwawienia.

W przypadku podejrzenia przedawkowania testy krzepliwości mogą pomóc w określeniu ryzyka krwawienia (patrz punkty 4.4 i 5.1). Kalibrowany test ilościowy (dTT) lub powtarzane pomiary dTT umożliwiają określenie czasu osiągnięcia określonego stężenia dabigatranu (patrz punkt 5.1), również w przypadku podjęcia innych środków, np. dializy.

Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania leczenia produktem Pradaxa. Brak swoistego antidotum wobec dabigatranu. W przypadku powikłań krwotocznych konieczne jest przerwanie leczenia i zbadanie źródła krwawienia. Ponieważ dabigatran wydala się przede wszystkim przez nerki, należy utrzymać wystarczającą diurezę. Należy rozważyć podjęcie właściwego leczenia podtrzymującego, takiego jak hemostaza chirurgiczna i przetoczenie objętości krwi, w zależności od decyzji lekarza.

Ze względu na niski stopień wiązania z białkami, dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy; istnieją ograniczone dane kliniczne uzasadniające przydatność kliniczną tej metody w badaniach klinicznych.



## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: bezpośredni inhibitor trombiny, kod ATC: B01AE07

Eteksylan dabigatranu jest niskocząsteczkowym prolekiem pozbawionym działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym substancja ta szybko się wchłania i ulega przemianom do dabigatranu w drodze katalizowanej przez esterazę hydrolizy w osoczu i w wątrobie. Dabigatran jest silnie działającym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny i główną substancją czynną znajdującą się w osoczu.

Zahamowanie trombiny (proteazy serynowej) zapobiega powstawaniu zakrzepu ponieważ umożliwia ona przemianę fibrynogenu w fibrynę w trakcie kaskady krzepnięcia. Dabigatran hamuje również wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.

Badania na zwierzętach prowadzone *in vivo* i *ex vivo* wykazały skuteczność i aktywność przeciwzakrzepową dabigatranu po podaniu dożylnym i eteksylanu dabigatranu po podaniu doustnym wobec różnych modeli zwierzęcych zakrzepicy.

Istnieje ścisły związek pomiędzy stężeniem dabigatranu w osoczu, a działaniem przeciwzakrzepowym na podstawie badań klinicznych fazy II.

Średnie stężenie dabigatranu w osoczu w stanie nasycenia (po 3 dniach), zmierzone około 2 godzin po podawaniu 220 mg eteksylanu dabigatranu wynosiło 70,8 ng/ml i znajdowało się w przedziale od 35,2 ng/ml do 162 ng/ml (25 – 75 centyl). Średnie stężenie dabigatranu, mierzone przed przyjęciem kolejnej dawki (np. 24 godziny po ostatniej dawce 220 mg dabigatranu), wynosiło średnio 22 ng/ml i znajdowało się w przedziale od 13 ng/ml do 35,7 ng/ml (25 – 75 centyl) (patrz punkt 4.4).

W przypadku zastosowania dTT, stężenia dabigatranu powyżej 200 ng/ml, mierzone pod koniec przedziału dawkowania po dawkowaniu 150 mg dwa razy na dobę (10–16 godzin po podaniu poprzedniej dawki) były związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.4 i 4.9).

#### Pochodzenie etniczne:

Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic pomiędzy pacjentami rasy białej, rasy czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, rasy żółtej.

#### Badania kliniczne dotyczące zapobiegania Żyłnej Chorobie Zakrzepowo-Zatorowej (ŻChZZ) po rozległym zabiegu chirurgicznym wszczępienia endoprotezy stawowej

W dwóch dużych, randomizowanych badaniach prowadzonych w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby, potwierdzających wielkość dawek, pacjenci poddawani planowej operacji ortopedycznej (w pierwszym badaniu – wszczępienia endoprotezy stawu kolanowego, w drugim badaniu – wszczępienia endoprotezy stawu biodrowego) otrzymywali produkt leczniczy Pradaxa w dawce 75 mg lub 110 mg w ciągu od 1 do 4 godzin od zakończenia operacji, a następnie 150 mg lub 220 mg na dobę, o ile zapewniono hemostazę lub enoksaparynę w dawce 40 mg w dniu przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie codziennie. W badaniu RE-MODEL (wszczępienie endoprotezy stawu kolanowego) leczenie prowadzono przez 6 do 10 dni, a w badaniu RE-NOVATE (wszczępienie endoprotezy stawu biodrowego) przez 28 do 35 dni. Leczenie otrzymywało łącznie odpowiednio 2076 pacjentów (kolano) i 3494 pacjentów (biodro).

W obu badaniach złożony punkt końcowy obejmował żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ) [w tym zatorowość płucna (ZP), proksymalna i dystalna zakrzepica żył głębokich (ZZG)], zarówno objawowa i bezobjawowa wykrywana za pomocą rutynowej flebografii] oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Drugorzędowy punkt końcowy składał się z dużego epizodu żyłnej choroby zatorowo-

zakrzepowej (w tym zatorowość płucna, proksymalna i dystalna, zakrzepica żył głębokich zarówno objawowa i bezobjawowa wykrywana za pomocą rutynowej flebografii) oraz zgonów związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i był uznawany za bardziej znaczący klinicznie. Wyniki obu badań wykazały, że działanie przeciwzakrzepowe leku Pradaxa 220 mg i 150 mg było statystycznie nie gorsze niż działanie enoksaparyny pod względem całkowitych epizodów ŻChZZ i umieralności całkowitej. Estymacja punktowa częstości występowania dużych epizodów ŻChZZ i umieralności z powodu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w przypadku stosowania dawki 150 mg była nieco gorsza od tej dla enoksaparyny (Tabela 5). Lepsze wyniki obserwowano dla dawki 220 mg, w przypadku której estymacja punktowa występowania dużych epizodów była nieco lepsza niż ta dla enoksaparyny (Tabela 5).

Badania kliniczne przeprowadzono w grupie pacjentów o średniej wieku > 65 lat.

W fazie 3 badań klinicznych nie obserwowano żadnych różnic pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa pomiędzy mężczyznami a kobietami.

W populacji badanej w badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE (5539 leczonych pacjentów), u 51% pacjentów występowało nadciśnienie krwi, u 9% cukrzyca, u 9% choroba wieńcowa i u 20% niewydolność żylna w wywiadzie. Żadne z tych schorzeń nie miało wpływu na wynik działania dabigatranu w zapobieganiu ŻChZZ lub krwawieniom.

Dane dotyczące punktu końcowego istotnych ŻChZZ i umieralności związanej z ŻChZZ oraz punktów końcowych były jednorodne pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności i przedstawione w tabeli 5.

Dane dla punktów końcowych ogólnej liczby epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny przedstawiono w tabeli 6.

Dane dla rozstrzygniętych punktów końcowych dla dużych krwawień przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 5: Analiza istotnych ŻChZZ i umieralności związanej z ŻChZZ w trakcie leczenia w ramach badań RE-MODEL i RE-NOVATE nad operacjami ortopedycznymi.

Badanie	Eteksylan dabigatranu 220 mg	Eteksylan dabigatranu 150 mg	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (biodro)			
N	909	888	917
Zdarzenia (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Różnica ryzyka vs. enoksaparyna	0,78	1,09	
95% CI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (kolano)			
N	506	527	511
Zdarzenia (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Różnica ryzyka vs. enoksaparyna	0,73	1,08	
95% CI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tabela 6: Analiza łącznych epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w okresie leczenia w badaniach chirurgii ortopedycznej RE-NOVATE i RE-MODEL

Badanie	Eteksylan dabigatranu 220 mg	Eteksylan dabigatranu 150 mg	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (biodro)			
N	880	874	897
Częstość występowania (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do enoksaparyny	0,9	1,28	
95% CI	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (kolano)			
N	503	526	512
Częstość występowania (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do enoksaparyny	0,97	1,07	
95% CI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tabela 7: Incydenty większych krwawień w zależności od rodzaju leczenia w badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE.

Badanie	Eteksylan dabigatranu 220 mg	Eteksylan dabigatranu 150 mg	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (biodro)			
Liczba leczonych pacjentów N	1146	1163	1154
Liczba incydentów większych krwawień N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (kolano)			
Liczba leczonych pacjentów N	679	703	694
Liczba incydentów większych krwawień N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Populacja dzieci i młodzieży:

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pradaxa we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w prewencji powikłań zakrzepowozatorowych w dopuszczonym wskazaniu (w celu uzyskania informacji o stosowaniu u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym eteksylan dabigatranu ulega szybkiej i całkowitej przemianie do dabigatranu, który stanowi czynną postać leku w osoczu. Główną reakcją metaboliczną jest rozszczepienie proleku eteksylanu dabigatranu w drodze hydrolizy katalizowanej przez esterazę do substancji czynnej, dabigatranu. Bezwzględna dostępność biologiczna dabigatranu po podaniu doustnym produktu leczniczego Pradaxa wynosiła około 6,5%.

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Pradaxa u zdrowych ochotników przemiany farmakokinetyczne dabigatranu w osoczu charakteryzują się szybkim zwiększeniem jego stężenia osoczkowego z uzyskaniem  $C_{max}$  w ciągu 0,5 do 2,0 godzin po podaniu.

#### Wchłanianie:

W badaniu oceniającym pooperacyjne wchłanianie eteksylanu dabigatranu po upływie od 1 do 3 godzin od zabiegu chirurgicznego wykazano względnie powolne wchłanianie produktu w porównaniu do ochotników, z jednostajnym przebiegiem zmian stężenia w osoczu w czasie, bez dużych wartości maksymalnego stężenia w osoczu. Produkt osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 6 godzin od podania w okresie pooperacyjnym ze względu na oddziaływanie takich czynników, jak znieczulenie ogólne, porażenie mięśniówki przewodu pokarmowego i skutki zabiegu chirurgicznego, niezależnie od postaci, w jakiej występuje doustnie podawany produkt leczniczy. W innym badaniu wykazano, że spowolnienie i opóźnienie wchłaniania ma miejsce na ogół wyłącznie w dniu operacji. W późniejszych dniach dabigatran szybko się wchłania, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2 godzin po podaniu. Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną eteksylanu dabigatranu, jednak wydłuża czas do uzyskania maksymalnego stężenia leku w osoczu o 2 godziny.

W wyniku przyjęcia granulek bez otoczki HPMC (hydroksypropylometyloceluloza) biodostępność leku po podaniu doustnym może ulec zwiększeniu o 75% w porównaniu z preparatem referencyjnym w postaci kapsułek. Z tego powodu w warunkach klinicznych należy zawsze zachować integralność kapsułek HPMC, aby uniknąć niezamierzonego zwiększenia biodostępności eteksylanu dabigatranu. Pacjentów należy pouczyć, by nie otwierali kapsułek i nie żażywali samych granulek (np. wsypując je do jedzenia lub napojów) (patrz punkt 4.2).

#### Dystrybucja:

Zaobserwowano, że dabigatran wiąże się z ludzkimi białkami osocza w małym stopniu (34%-35%), niezależnie od stężenia. Objętość dystrybucji dabigatranu wynosząca 60 l do 70 l przekraczała objętość całkowitej ilości wody zawartej w organizmie, co wskazuje na umiarkowaną dystrybucję tkankową dabigatranu.

$C_{max}$  i pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu były proporcjonalne do dawki. Wartości stężenia dabigatranu w osoczu zmniejszały się dwuwymiarowo, przy czym średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił u zdrowych ochotników w podeszłym wieku 11 godzin. Po podaniu wielokrotnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił od około 12 do 14 godzin. Okres półtrwania nie zależał od dawki. Okres półtrwania jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, zgodnie z Tabelą 8.

#### Metabolizm i wydalanie:

Badano metabolizm i wydalanie dabigatranu po podaniu pojedynczej dawki dożylniej tego produktu znakowanego radioaktywnie u zdrowych mężczyzn. Po podaniu dożylnym wykryto, że znakowany radioaktywnie dabigatran wydala się przede wszystkim z moczem (85%). Z kałem uległo wydalaniu 6% podanej dawki. Stopień odzysku radioaktywności całkowitej wahał się od 88 do 94% podanej dawki w ciągu 168 godzin od jej podania.

Dabigatran ulega sprzęganiu, z powstaniem czynnych farmakologicznie acyloglukuronidów. Istnieją cztery izomery pozycyjne: 1-O, 2-O, 3-O i 4-O-acyloglukuronid; każdy z nich odpowiada za mniej niż 10% całkowitego stężenia dabigatranu w osoczu. Ślady innych metabolitów były wykrywalne wyłącznie przy użyciu metod analitycznych o wysokiej czułości. Dabigatran ulega wydalaniu przede wszystkim w postaci niezmienionej z moczem, z szybkością około 100 ml/min, odpowiednio do wskaźnika przesączania kłębuszkowego.

### Szczególne grupy pacjentów

#### Niewydolność nerek

W badaniu fazy I całkowity wpływ dabigatranu na organizm (AUC) po doustnym podaniu produktu leczniczego Pradaxa jest około 2,7 razy większy u ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCL pomiędzy 30 - 50 ml/min) niż u osób bez niewydolności nerek.

U małej liczby ochotników z ciężką niewydolnością nerek (CrCL 10 - 30 ml/min), całkowity wpływ dabigatranu na organizm (AUC) był około 6 razy większy, a okres półtrwania około 2 razy dłuższy niż w populacji bez niewydolności nerek (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Tabela 8: Okres półtrwania całkowitego dabigatranu u zdrowych pacjentów oraz pacjentów z niewydolnością nerek.

Wskaźnik przesączania kłębuszkowego (CrCL) [ml/min]	gMean (gCV %; zakres) okres półtrwania [h]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0–21,6)
≥ 50 - < 80	15,3 (42,7 %; 11,7–34,1)
≥ 30 - < 50	18,4 (18,5 %; 13,3–23,0)
< 30	27,2 (15,3 %; 21,6–35,0)

#### Pacjenci w podeszłym wieku:

Badania farmakokinetyczne fazy I przeprowadzone wyłącznie z udziałem pacjentów w podeszłym wieku wykazały zwiększenie AUC o 40–60% i zwiększenie  $C_{max}$  o ponad 25% w porównaniu do młodych pacjentów.

Wpływ wieku na działanie dabigatranu na organizm potwierdzono w badaniu RE-LY, w którym obserwowano wyższe o około 31% stężenia minimalne u pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz o około 22% niższe stężenia minimalne u pacjentów w wieku < 65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku pomiędzy 65 i 75 lat (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Niewydolność wątroby

U 12 pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopnia B wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie stwierdzono zmian całkowitego wpływu dabigatranu na organizm w porównaniu do 12 pacjentów z grupy kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Masa ciała

Minimalne stężenia dabigatranu były o około 20% niższe u pacjentów o masie ciała > 100 kg w porównaniu do pacjentów o masie ciała 50–100 kg. Większość pacjentów (80,8%) mieściła się w kategorii wagowej ≥ 50 kg i < 100 kg bez wyraźnej różnicy (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dane kliniczne u pacjentów o masie ciała < 50 kg są ograniczone.

#### Płeć

U pacjentek płci żeńskiej w badaniach prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych całkowity wpływ substancji czynnej na organizm jest około 40% do 50% większy, w związku z czym nie zaleca się modyfikacji dawkowania.

#### Pochodzenie etniczne

Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic pomiędzy pacjentami rasy białej, czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, rasy żółtej pod względem właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych dabigatranu.

### Interakcje farmakokinetyczne

Prolek, eteksylan dabigatranu, ale nie dabigatran, jest substratem wypierającego transportera P-glikoproteiny. W związku z tym badano jednocześnie stosowanie inhibitorów transportera P-glikoproteiny (amiodaron, werapamil, klarytromycyna, chinidyna i ketokonazol) oraz leków pobudzających (ryfampicyna) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Badania nad interakcjami *in vitro* nie wykazały zahamowania ani indukcji głównych izoenzymów cytochromu P450. Wynik ten potwierdziły badania przeprowadzone *in vivo* z udziałem zdrowych ochotników, u których nie stwierdzono jakichkolwiek interakcji pomiędzy omawianym produktem leczniczym a następującymi substancjami czynnymi: atorwastatyną (CYP3A4), digoksyną (interakcja z białkiem transportowym P-glikoproteiny) i diklofenakiem (CYP2C9).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Skutki stosowania produktu obserwowane w badaniach dotyczących toksyczności dawek wielokrotnych wynikały z nasilonego działania farmakodynamicznego dabigatranu.

Obserwowano wpływ produktu na płodność samic w postaci zwiększenia liczby zagnieźdzeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieźdzeniem po dawce 70 mg/kg (5 razy większej od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów). Po dawkach toksycznych dla matek (od 5 do 10 większej od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów) u szczurów i królików stwierdzono zmniejszenie masy ciała i przeżywalności płodów, łącznie ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po dawkach toksycznych dla samic (4 razy większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów).

W badaniach toksykologicznych w całym okresie życia u szczurów i myszy, nie stwierdzono dowodów na potencjalne działanie guzotwórcze dabigatranu po podaniu maksymalnych dawek do 200 mg/kg.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Wypełnienie kapsułki

Kwas winowy  
Guma arabska  
Hypromeloza  
Dimetykon 350  
Talk  
Hydroksypropyloceluloza

#### Otoczka kapsułki

Karagen  
Chlorek potasu  
Tytanu dwutlenek  
Indygokarmin (E 132)  
Żółcień pomarańczowa (E 110)  
Hypromeloza  
Woda oczyszczona

Czarny tusz do nadruków  
Szelak  
Alkohol N-butyłowy  
Alkohol izopropylowy  
Etanol metylowany  
Żelaza tlenek czarny (E 172)  
Woda oczyszczona  
Glikol propylenowy

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

Blister i butelka: 3 lata

Po pierwszym otwarciu butelki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 4 miesięcy.

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

### Blister

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

### Butelka

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pudełka zawierające po 1, 3 lub 6 blistrów (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1) w perforowanych aluminiowych blistrach jednostkowych.

Blister składa się z aluminiowej folii zamykającej blister, powlekanej kopolimerem akrylanowym polichlorku winylu-polioktanu winylu (PVCAC) mającego kontakt z produktem leczniczym z wierzchu oraz z aluminiowej folii z polichlorkiem winylu (PCV) mającej kontakt z produktem leczniczym od spodu.

Butelka propylenowa z zakrętką zawierająca 60 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Podczas wyjmowania kapsułek produktu leczniczego Pradaxa z blistra, należy postępować zgodnie z poniższymi zaleceniami:

- Należy wyjmować z blistra kapsułki twarde poprzez oderwanie folii zabezpieczającej z blistra.
- Nie należy wypychać kapsułek twardych przez folię blistra.
- Należy odkleić folię blistra kapsułek twardych tylko przed wymaganiem przyjęciem produktu leczniczego.

Podczas wyjmowania kapsułek twardych z butelki należy postępować zgodnie z następującą instrukcją:

- Zakrętkę należy przycisnąć i odkręcić.

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

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

EU/1/08/442/001  
EU/1/08/442/002  
EU/1/08/442/003  
EU/1/08/442/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 Marzec 2008

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.



## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pradaxa 110 mg, kapsułki, twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda kapsułka, twarda zawiera 110 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu)  
Substancje pomocnicze: każda kapsułka twarda zawiera 3 mikrogramy żółcieni pomarańczowej (E 110)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka, twarda

Kapsułki z nadrukiem, z jasnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i kremowym, nieprzezroczystym korpusem rozmiaru 1, wypełnione żółtawymi peletkami. Na wieczku znajduje się wydrukowany symbol firmy Boehringer Ingelheim, na korpusie napis "R110".

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alopłastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolannowego.

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka:

- przebyty udar, przemijający napad niedokrwienny lub zatorowość systemowa (ang. SEE-Systemic Embolism)
- frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 40%
- objawowa niewydolność serca,  $\geq$  II kl. wg NYHA (New York Heart Association)
- wiek  $\geq$  75 lat
- wiek  $\geq$  65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Dawkowanie

Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)

Pacjenci po przebytej planowej alopłastyce stawu kolannowego

Zalecana dawka produktu leczniczego Pradaxa wynosi 220 mg raz na dobę; przyjmuje się ją w postaci 2 kapsułek o mocy 110 mg. Leczenie należy rozpocząć od podania doustnie jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego. Następnie należy podawać 2 kapsułki raz na dobę, przez łącznie 10 dni.

### U pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego

Zalecana dawka produktu leczniczego Pradaxa wynosi 220 mg raz na dobę; przyjmuje się ją w postaci 2 kapsułek o mocy 110 mg. Leczenie należy rozpocząć od podania doustnie jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego. Następnie należy podawać po 2 kapsułki raz na dobę, przez łącznie 28 do 35 dni.

W przypadku obu zabiegów chirurgicznych należy odsunąć w czasie rozpoczęcie leczenia, jeżeli nie zostanie zapewniona pełna hemostaza. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w dniu zabiegu chirurgicznego, wówczas należy je rozpocząć od podania 2 kapsułek raz na dobę.

### Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie produktu leczniczego Pradaxa u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny (CrCL) < 30 ml/min) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowaniem produktu leczniczego u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 30-50 ml/min). Podczas leczenia tych pacjentów należy zachować ostrożność. Zalecana dawka wynosi 150 mg, podawana raz na dobę w 2 kapsułkach po 75 mg (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Pradaxa należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny, w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tj. klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Podczas leczenia należy dokonywać oceny czynności nerek w sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych leków, itp.).

### Stosowanie produktu leczniczego Pradaxa w skojarzeniu z silnymi inhibitorami P-glikoproteiny, np. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem

U pacjentów stosujących eteksylan dabigatranu w skojarzeniu z amiodaronem, chinidyną lub werapamilem, dawkę produktu leczniczego Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg przyjmowaną raz na dobę w postaci 2 kapsułek po 75 mg (patrz punkty 4.4 i 4.5).

W takim przypadku produkt leczniczy Pradaxa oraz inne produkty lecznicze powinny być przyjmowane jednocześnie.

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek jednocześnie leczonych eteksylanem dabigatranu i werapamilem należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Pradaxa do 75 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

### Pacjenci w podeszłym wieku

Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku (> 75 lat). Podczas leczenia tych pacjentów należy zachować ostrożność. Zalecana dawka wynosi 150 mg, podawana raz na dobę w 2 kapsułkach po 75 mg (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ze względu na potencjalne częste pogorszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku (> 75 lat), przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Pradaxa należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny, w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tj. klirens kreatyniny < 30 ml/min). Podczas leczenia należy dokonywać oceny czynności nerek w sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych leków, itp.) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

### Zaburzenia czynności wątroby

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczano pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po planowej alopastyce stawu biodrowego lub kolanowego. Brak dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów i dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Pradaxa w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

### Masa ciała

Istnieje bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 50 kg lub większej niż 110 kg w zalecanej dawce. Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 5.2), jednak zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjenta (patrz punkt 4.4).

### Płeć

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na płeć (patrz punkt 5.2).

### Zmiana leczenia

Z produktu leczniczego Pradaxa na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo

Po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Pradaxa zaleca się odczekać 24 godziny przed zmianą na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo (patrz punkt 4.5).

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy Pradaxa

Eteksylan dabigatranu należy podać od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (UFH))

### Populacja dzieci i młodzieży

Nie ma uzasadnienia dla stosowania produktu leczniczego Pradaxa w populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu: prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów po przebytej planowej alopastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Pradaxa u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

### Pominięcie dawki

Zaleca się kontynuację stosowania pozostałych dawek dobowych eteksylanu dabigatranu o tej samej porze następnego dnia.

Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

### Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej czynników ryzyka.

Zalecana dawka dobową produktu Pradaxa wynosi 300 mg, przyjmowana w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować długoterminowo.

W przypadku nietolerancji na dabigatran, należy poinstruować pacjentów o konieczności natychmiastowej konsultacji z lekarzem w celu zmiany leku na inny akceptowalny lek stosowany w prewencji udaru i zatorowości systemowej związanych z migotaniem przedsionków.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w wieku 75 - 80 lat powinni przyjmować dawkę dobową wynoszącą 300 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Dawka 220 mg przyjmowana w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę może być stosowana w indywidualnych przypadkach, zgodnie z decyzją lekarza, jeśli ryzyko zakrzepowo-zatorowe jest niskie, a ryzyko krwawienia wysokie (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w wieku 80 lat i starsi powinni przyjmować dawkę 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia w tej populacji.

Ze względu na potencjalne częste pogorszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku (> 75 lat), przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Pradaxa należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny, w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tj. klirens kreatyniny < 30 ml/min). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Pradaxa, czynność nerek należy oceniać co najmniej raz w roku lub częściej w razie potrzeby w sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych leków, itp.) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

#### Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia

Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2) należy ściśle monitorować (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Dostosowanie dawki zależy od decyzji lekarza po ocenie potencjalnych korzyści i zagrożeń u danego pacjenta. Test krzepliwości (patrz punkt 4.4) może być pomocny w określeniu pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, spowodowanym nadmierną ekspozycją na dabigatran. W przypadku nadmiernej ekspozycji na dabigatran u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, zalecana dawka wynosi 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę. W przypadku wystąpienia klinicznie znaczącego krwawienia, należy przerwać stosowanie produktu.

U pacjentów z zapaleniem żołądka, przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym należy rozważyć stosowanie dawki 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę, ze względu na zwiększone ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie produktu leczniczego Pradaxa u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny (CrCL) < 30 ml/min) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 50 - ≤ 80 ml/min). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 30 - 50 ml/min) zalecana dawka produktu Pradaxa również wynosi 300 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Jednakże u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka krwawień należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Pradaxa do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Pradaxa należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny, w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tj. klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Podczas leczenia czynność nerek należy oceniać co najmniej raz w roku lub częściej w razie potrzeby w sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych leków, itp.).

#### Stosowanie produktu Pradaxa z silnymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), tj. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem

Dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku jednoczesnego stosowania amiodaronu lub chinidyny (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

Dawkowanie należy zmniejszyć do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę u pacjentów przyjmujących jednocześnie eteksylan dabigatranu i werapamil (patrz punkty 4.4 i 4.5). W takim przypadku produkt Pradaxa i werapamil powinny być przyjmowane jednocześnie.

#### Masa ciała

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na wagę (patrz punkt 5.2), jednak zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjentów o masie ciała < 50 kg (patrz punkt 4.4).

#### Płeć

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na płeć (patrz punkt 5.2).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Z udziału w badaniach klinicznych z badania oceniającego prewencję udarów i zatorowości systemowej związanej z migotaniem przedsionków wykluczano pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy (ULN). Brak dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów, dlatego nie zaleca się stosowania produktu Pradaxa w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### Zmiana leczenia

Z produktu leczniczego Pradaxa na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo

Po podaniu ostatniej dawki eteksylanu dabigatranu zaleca się odczekać 12 godzin przed zmianą na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo (patrz punkt 4.5).

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy Pradaxa

Eteksylan dabigatranu należy podać od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (UFH)) (patrz punkt 4.5).

#### Z produktu Pradaxa na antagonistę witaminy K (VKA)

Należy dostosować czas rozpoczęcia stosowania VKA na podstawie CrCL w następujący sposób:

- CrCL  $\geq 50$  ml/min, rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem stosowania eteksylanu dabigatranu,
- CrCL  $\geq 30$  - < 50 ml/min, rozpocząć stosowanie VKA 2 dni przed przerwaniem stosowania eteksylanu dabigatranu.

### *Z leczenia VKA na produkt leczniczy Pradaxa*

Należy przerwać stosowania VKA. Podawanie eteksylanu dabigatranu należy rozpocząć, jak tylko Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (INR) wyniesie  $< 2,0$ .

### Kardiowersja

Pacjenci mogą kontynuować stosowanie eteksylanu dabigatranu podczas kardiowersji.

### Populacja dzieci i młodzieży

Produkt Pradaxa nie ma istotnego zastosowania w populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie zaleca się stosowania produktu Pradaxa u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

### Pominięcie dawki

Pominiętą dawkę eteksylanu dabigatranu można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, należy pominąć pominiętą dawkę.

Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

### Sposób podawania

Kapsułki produktu Pradaxa należy połykać w całości, popijając wodą, z posiłkiem lub bez. Pacjentów należy pouczyć, by nie otwierali kapsułek, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia (patrz punkty 5.2 i 6.6).

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ( $\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$ ) (patrz punkt 4.2)
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiany narządowe wiążące się z ryzykiem krwawienia
- Samoistne lub wywołane farmakologicznie zaburzenia hemostazy
- Zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnym niekorzystnym wpływie na przeżycie
- Leczenie skojarzone ze stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem i takrolimusem (patrz punkt 4.5).

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

### Zaburzenie czynności wątroby

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczano pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego. Brak dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów i dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Pradaxa w tej grupie pacjentów.

## Ryzyko krwawień

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwzakrzepowych należy zachować ostrożność podczas stosowania eteksylanu dabigatranu w przypadku chorób związanych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. Podczas leczenia dabigatranem krwawienie może wystąpić w każdym miejscu. Niewyjaśniony spadek stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu lub ciśnienia tętniczego krwi powinien prowadzić do poszukiwania miejsca krwawienia.

Czynniki takie jak pogorszenie czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min), wiek  $\geq 75$  lat, niska masa ciała  $< 50$  kg lub jednoczesne stosowanie silnego inhibitora P-gp (np. amiodaron, chinidyna lub werapamil) są związane ze zwiększonym stężeniem dabigatranu w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2).

W badaniu zapobiegania udarom i zatorowości systemowej u pacjentów dorosłych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, stosowanie dabigatranu wiązało się z wyższym odsetkiem dużych krwawień z przewodu pokarmowego, które były statystycznie istotne dla dawki eteksylanu dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę. Zwiększone ryzyko obserwowano u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat). Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA), kłopidogrelu lub niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ), jak również występowanie zapalenia przełyku, żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego wymagających stosowania inhibitorów pompy protonowej lub blokera histaminy-2 zwiększają ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. U tych pacjentów z migotaniem przedsionków należy rozważyć stosowanie dawki 220 mg dabigatranu, podawanej w postaci dwóch kapsułek 110 mg dwa razy na dobę i przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania przedstawionych w punkcie 4.2. Można też rozważyć podawanie inhibitora pompy protonowej w celu zapobiegania krwawieniom z przewodu pokarmowego.

Ścisłe monitorowanie kliniczne (poszukiwanie objawów krwawienia lub niedokrwistości) jest zalecane przez cały okres leczenia, szczególnie w przypadku występujących jednocześnie czynników ryzyka (patrz punkt 5.1).

W Tabeli 1 podsumowano czynniki mogące zwiększać ryzyko krwawienia.

Czynniki farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Wiek $\geq 75$ lat
Czynniki zwiększające stężenia osoczowe dabigatranu	<u>Główne:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Umiarkowane zaburzenie czynności nerek (30–50 ml/min CrCL)</li><li>• Jednoczesne stosowanie inhibitora P-gp</li></ul> <u>Dodatkowe:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Niska masa ciała (<math>&lt; 50</math> kg)</li></ul>
Interakcje farmakodynamiczne	<ul style="list-style-type: none"><li>• ASA</li><li>• NLPZ</li><li>• Kłopidogrel</li></ul>
Choroby i zabiegi o szczególnym ryzyku krwawienia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepliwości</li><li>• Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi</li><li>• Czynne owrzodzenie przewodu pokarmowego</li><li>• Niedawne krwawienie z przewodu pokarmowego,</li><li>• Niedawna biopsja lub duży uraz</li><li>• Niedawny krwotok wewnątrzczaszkowy</li><li>• Zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub oka</li><li>• Bakteryjne zapalenie wsierdza</li></ul>

Oznaczenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu może być pomocne w uniknięciu nadmiernej ekspozycji na dabigatran w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka.

Test czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) jest powszechnie stosowany i umożliwia przybliżone określenie intensywności działania przeciwzakrzepowego dabigatranu. U pacjentów z krwawieniem lub u tych z grupy ryzyka występowania krwawienia, test aPTT może być pomocny w określeniu nadmiernej aktywności przeciwzakrzepowej. Jednakże test aPTT charakteryzuje się ograniczoną wrażliwością i nie jest odpowiedni do dokładnego określenia ilościowego działania przeciwzakrzepowego, szczególnie w przypadku wysokich stężeń osoczowych dabigatranu. Wysokie wyniki testu aPTT należy interpretować ostrożnie.

W razie potrzeby należy wykonać dokładniejsze testy ilościowe, takie jak pomiar czasu trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (ang. diluted Thrombin Time, dTT) (patrz punkt 5.1).

U pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek, leczenie produktem Pradaxa musi zostać przerwane (patrz punkt 4.3).

W przypadku wystąpienia ciężkiego krwawienia należy przerwać leczenie i przeprowadzić diagnostykę źródła krwawienia (patrz punkt 4.9).

Leków, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia nie należy podawać jednocześnie z produktem Pradaxa lub należy je stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.5).

#### Interakcja z lekami pobudzającymi P-glikoproteiny

Skojarzone stosowanie leków pobudzających aktywność P-glikoproteiny (takich jak ryfampicyna lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), karbamazepina lub fenytoina) zmniejsza stężenie dabigatranu w osoczu, dlatego też, należy unikać ich podawania (patrz punkty 4.5 i 5.2).

#### Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne

Pacjenci leczeni eteksylanem dabigatranu, poddawani zabiegom chirurgicznym lub procedurom inwazyjnym są w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia. Zabiegi chirurgiczne mogą zatem wymagać doraźnego przerwania leczenia eteksylanem dabigatranu.

Należy zachować ostrożność we przypadku doraźnego przerwania leczenia z powodu zabiegów inwazyjnych; konieczne jest wówczas monitorowanie przeciwzakrzepowe. U pacjentów z niewydolnością nerek klirens dabigatranu może być wydłużony (patrz punkt 5.2). Należy to uwzględnić przed każdym zabiegiem chirurgicznym. W takich przypadkach test krzepliwości (patrz punkty 4.4 i 5.1) może być pomocny w celu określenia, czy hemostaza jest wciąż nieprawidłowa.

#### Faza przedoperacyjna

W Tabeli 2 podsumowano zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym.

Czynność nerek (CrCL w ml/min)	Szacowany okres półtrwania (godziny)	Przerwanie stosowania dabigatranu przed planowym zabiegiem chirurgicznym	
		Wysokie ryzyko krwawienia lub duży zabieg chirurgiczny	Ryzyko standardowe
≥ 80	~ 13	2 dni przed	24 godziny przed
≥ 50 - < 80	~ 15	2-3 dni przed	1-2 dni przed
≥ 30 - < 50	~ 18	4 dni przed	2-3 dni przed (> 48 godzin)



W przypadku konieczności nagłego zabiegu, należy doraźnie przerwać stosowanie eteksylanu dabigatranu. Zabieg chirurgiczny lub interwencję należy w miarę możliwości opóźnić co najmniej 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli zabiegu chirurgicznego nie można opóźnić ryzyko krwawienia może być zwiększone. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

#### Znieczulenie rdzeniowe / znieczulenie zewnątrzoponowe / nakłucie lędźwiowe

Zabiegi takie jak znieczulenie rdzeniowe wymagają pełnej czynności hemostatycznej.

Ryzyko krwaków zewnątrzoponowych lub rdzeniowych może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia oraz przez długotrwałe stosowanie cewnika zewnątrzoponowego. Po usunięciu cewnika należy odczekać co najmniej 2 godziny przed podaniem pierwszej dawki eteksylanu dabigatranu. Pacjenci tacy wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

#### Pacjenci po zabiegach chirurgicznych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia

Należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.1) podczas leczenia pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia krwawienia lub pacjentów narażonych na nadmierną ekspozycję na lek, a zwłaszcza pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min). Leczenie należy wznowić po uzyskaniu całkowitej hemostazy.

#### Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka zgonu na skutek zabiegu chirurgicznego oraz z wewnętrznymi czynnikami ryzyka występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych

Dla tej grupy pacjentów dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu są ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia.

#### Zabieg chirurgiczny z powodu złamania szyjki kości udowej

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Pradaxa u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym z powodu złamania szyjki kości udowej. W związku z tym stosowanie produktu nie jest zalecane.

#### Zawał mięśnia sercowego

W badaniu III fazy RE-LY (patrz punkt 5.1) całkowity odsetek zawałów mięśnia sercowego wynosił 0,82, 0,81 oraz 0,64% na rok u pacjentów otrzymujących odpowiednio eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg dwa razy na dobę, 150 mg dwa razy na dobę oraz warfarynę, a zwiększenie ryzyka względnego dabigatranu w porównaniu do warfaryny wynosiło 29% i 27%. Niezależnie od stosowanego leczenia, najwyższe ryzyko bezwzględne zawału mięśnia sercowego obserwowano w następujących podgrupach, o porównywalnym ryzyku względnym: pacjenci z wcześniejszym zawałem mięśnia sercowego, pacjenci w wieku  $\geq 65$  lat z cukrzycą lub chorobą wieńcową, pacjenci z frakcją wyrzutową lewej komory serca  $< 40\%$  oraz pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Ponadto podwyższone ryzyko zawału mięśnia sercowego obserwowano u pacjentów przyjmujących jednocześnie ASA plus kłopidogrel lub tylko kłopidogrel.

#### Barwniki:

Kapsułki twarde produktu Pradaxa zawierają barwnik - żółcień pomarańczowa E 110, która może powodować reakcje alergiczne.

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

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

##### Leki przeciwzakrzepowe i leki hamujące agregację płytek

Następujące leki nie były badane i mogą zwiększać ryzyko krwawienia w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem Pradaxa: niefrakcjonowane heparyny, heparyny niskocząsteczkowe (ang. LMWH) oraz pochodne heparyny (fondaparynuks, dezyrudyna), leki trombolityczne, antagoniści receptora GPIIb/IIIa, tyklopidyna, prasugrel, dekstran, sulfinpirazon, rywaroksaban i antagoniści witaminy K (patrz punkt 4.4).

Niefrakcjonowaną heparynę można podawać w dawkach niezbędnych do utrzymania drożnego centralnego cewnika żylnego lub tętniczego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Klopidogrel: w badaniu I fazy z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej skojarzone podawanie eteksylanu dabigatranu i klopidogrelu nie powodowało dalszego wydłużania czasu krzepnięcia krwi metodą kapilarową w porównaniu do monoterapii klopidogrelem. Ponadto, wartości  $AUC_{\tau,ss}$  oraz  $C_{max,ss}$  i krzepliwości oddziaływania dabigatranu lub hamowania agregacji płytek jako oddziaływania klopidogrelu pozostawały zasadniczo niezmienione w porównaniu do skojarzonego leczenia oraz odpowiadających im monoterapii. Po użyciu dawki nasycającej 300 mg lub 600 mg klopidogrelu,  $AUC_{\tau,ss}$  oraz  $C_{max,ss}$  dabigatranu wzrastały o około 30-40% (patrz punkt 4.4).

Kwas acetylosalicylowy: wpływ skojarzonego podawania eteksylanu dabigatranu i kwasu acetylosalicylowego na ryzyko krwawienia badano u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu klinicznym II fazy, w którym kwas acetylosalicylowy podawano w skojarzeniu na podstawie randomizacji pacjentów. W oparciu o analizę regresji logistycznej, skojarzone podawanie kwasu acetylosalicylowego oraz eteksylanu dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę może zwiększać ryzyko każdego krwawienia od 12% do 18% oraz do 24% w przypadku dawki kwasu acetylosalicylowego wynoszącej odpowiednio 81 mg i 325 mg (patrz punkt 4.4).

Z danych uzyskanych z badania III fazy RE-LY (patrz punkt 5.1) wynika że kwas acetylosalicylowy lub klopidogrel podawane z eteksylanem dabigatranu w dawkach 110 mg lub 150 mg dwa razy na dobę mogą podwyższać ryzyko krwawień (patrz punkt 4.4). Wyższy odsetek epizodów krwawienia spowodowany skojarzonym podawaniem kwasu acetylosalicylowego lub klopidogrelu obserwowano również w przypadku warfaryny.

NLPZ: w trakcie jednoczesnego krótkotrwałego podawania NLPZ w znieczuleniu okołoperacyjnym z eteksylanem dabigatranu nie obserwowano zwiększonego ryzyka krwawienia. Podczas stosowania przewlekłego w badaniu RE-LY leki z grupy NLPZ zwiększały ryzyko krwawienia o około 50% zarówno w przypadku dabigatranu, jak i warfaryny. W związku z tym ze względu na ryzyko krwawień, zwłaszcza związane z podawaniem NLPZ o okresach półtrwania w fazie eliminacji > 12 godzin, zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w celu wykrycia objawów krwawienia (patrz punkt 4.4).

Heparyny niskocząsteczkowe (LMWH): nie badano skojarzonego stosowania LMWH, takich jak enoksaparyna i eteksylan dabigatranu. Po zmianie trzydniowego leczenia, w trakcie którego podawano podskórną 40 mg enoksaparyny raz na dobę, 24 godziny po ostatniej dawce enoksaparyny, ekspozycja na dabigatran była nieco niższa niż po podaniu samej dawki eteksylanu dabigatranu (pojedyncza dawka 220 mg). Wyższą aktywność anty-FXa/FIIa obserwowano po podaniu eteksylanu dabigatranu po wstępnym leczeniu enoksaparyną w porównaniu do ekspozycji po leczeniu tylko eteksylanem dabigatranu. Uważa się, że jest to spowodowane efektem przeniesienia leczenia enoksaparyną i nie jest uznawane za znaczące klinicznie. Wyniki pozostałych testów działania przeciwzakrzepowego związanego z dabigatranem nie były statystycznie różne w przypadku leczenia wstępnego enoksaparyną.

## Interakcje związane z właściwościami metabolicznymi eteksylanu dabigatranu i dabigatranu

Eteksylan dabigatranu i dabigatran nie są metabolizowane przez układ enzymatyczny cytochromu P450 i w badaniach *in vitro* nie wpływały na enzymy ludzkiego cytochromu P450. Dlatego nie należy się spodziewać związanych z tym mechanizmem interakcji dabigatranu z innymi lekami.

## Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

### Inhibitory P-glikoproteiny

Eteksylan dabigatranu jest substratem transportera błonowego P-glikoproteiny. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie silnych inhibitorów P-glikoproteiny (takich jak amiodaron, werapamil, chinidyna, ketokonazol oraz klarytromycyna) spowoduje zwiększone stężenie osoczowe dabigatranu.

Jeśli nie podano inaczej, podczas jednoczesnego podawania dabigatranu z silnymi inhibitorami P-glikoproteiny zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Badanie krzepliwości może być pomocne w określeniu pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia spowodowanym zwiększoną ekspozycją na dabigatran (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Stosowanie układowe ketokonazolu, cyklosporyny, itrakonazolu i takrolimusu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność w przypadku innych silnych inhibitorów P-glikoproteiny (np. amiodaron, chinidyna lub werapamil) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

**Ketokonazol:** Ketokonazol zwiększał całkowite wartości  $AUC_{0-\infty}$  and  $C_{max}$  dabigatranu odpowiednio o 138% i 135%, po podaniu dawki pojedynczej 400 mg, oraz odpowiednio o 153% i 149%, po podaniu wielokrotnym 400 mg ketokonazolu. Ketokonazol nie wpływał na czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia, okresu półtrwania w fazie końcowej oraz średniego czasu utrzymywania się produktu (patrz punkt 4.4). Skojarzone leczenie z ketokonazolem stosowanym ogólnoustrojowo jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

**Amiodaron:** W trakcie jednoczesnego podawania produktu leczniczego Pradaxa w dawce pojedynczej wynoszącej 600 mg z amiodaronem zasadniczo nie stwierdzano zmian stopnia i szybkości wchłaniania amiodaronu i jego czynnego metabolitu DEA. Stwierdzono zwiększenie wartości  $AUC$  i  $C_{max}$  dabigatranu odpowiednio o około 60 % i 50 %, jednak nie zaleca się modyfikowania dawkowania. Mechanizm interakcji nie został całkowicie wyjaśniony. Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu, możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami istnieje przez kilka tygodni po odstawieniu amiodaronu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W zapobieganiu żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego, dawkę produktu Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg; podawane raz na dobę jako 2 kapsułki po 75 mg, jeżeli pacjent otrzymuje eteksylan dabigatranu w skojarzeniu z amiodaronem (patrz punkt 4.2). Zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne w przypadku jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu z amiodaronem, szczególnie pod kątem krwawień, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

**Chinidyna:** Chinidynę podawano w dawce 200 mg co dwie godziny aż do łącznej dawki 1000 mg. Eteksylan dabigatranu podawano dwa razy na dobę w ciągu 3 kolejnych dni, 3 dnia z chinidyną lub bez niej. W przypadku jednoczesnego stosowania chinidyny, wartości  $AUC_{\tau,ss}$  i  $C_{max,ss}$  dabigatranu były zwiększone średnio odpowiednio o 53% i 56% (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W zapobieganiu żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego, dawkę produktu Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg; podawane raz na dobę jako 2 kapsułki po 75 mg, jeżeli pacjent otrzymuje eteksylan dabigatranu w skojarzeniu z chinidyną (patrz punkt 4.2). Zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne podczas jednoczesnego podawania eteksylanu

dabigatranu z chinidyną, a szczególnie w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek.

Werapamil: W trakcie jednoczesnego podawania eteksylanu dabigatranu (150 mg) z doustnym werapamilem  $C_{max}$  i AUC dabigatranu uległy zwiększeniu, lecz zakres tych zmian różni się w zależności od momentu podawania werapamilu i jego postaci farmaceutycznej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Największy wzrost ekspozycji na dabigatran obserwowano po pierwszej dawce produktu leczniczego werapamilu o natychmiastowym uwalnianiu podanej godzinę przed podaniem eteksylanu dabigatranu (zwiększenie  $C_{max}$  o około 180% i AUC o około 150%). Wynik ten ulegał stopniowemu zmniejszaniu przy podawaniu produktu leczniczego o przedłużonym uwalnianiu (zwiększenie  $C_{max}$  o około 90% i AUC o około 70%) i przy podawaniu dawek wielokrotnych werapamilu (zwiększenie  $C_{max}$  o około 60% i AUC o około 50%).

W związku z powyższym podczas jednoczesnego stosowania dabigatranu i werapamilu zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne pacjenta (poszukiwanie cech krwawienia lub niedokrwistości). U pacjentów z prawidłową czynnością nerek po aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego otrzymujących jednocześnie eteksylan dabigatranu i werapamil dawkę produktu Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg; podawaną raz na dobę jako 2 kapsułki po 75 mg. U pacjentów z umiarkowanie zaburzoną czynnością nerek otrzymujących jednocześnie eteksylan dabigatranu i werapamil należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Pradaxa do 75 mg na dobę (patrz punkty 4.2 i 4.4).

U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w prewencji udarów i zatorowości systemowej, otrzymujących jednocześnie eteksylan dabigatranu i werapamil, dawkę produktu Pradaxa należy zmniejszyć do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Podczas jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu i werapamilu zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne pacjentów, szczególnie pod kątem krwawień, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Nie stwierdzono żadnych istotnych interakcji podczas podawania werapamilu 2 godziny po eteksylanie dabigatranu (wzrost  $C_{max}$  o około 10% i AUC o około 20%). Wyjaśnia się to pełnym wchłonięciem dabigatranu po 2 godzinach (patrz punkt 4.4).

Klarytromycyna: W trakcie jednoczesnego podawania zdrowym ochotnikom klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) z eteksylanem dabigatranu stwierdzono wzrost AUC o około 19% i  $C_{max}$  o około 15%, przy czym nie towarzyszyły temu żadne problemy związane z bezpieczeństwem klinicznym. Nie można jednak wykluczyć klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny u osób chorych otrzymujących dabigatran. W związku z powyższym podczas jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu i klarytromycyny powinno się prowadzić ściśle monitorowanie stanu pacjenta, szczególnie pod kątem krwawień, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Następujące silne inhibitory P-glikoproteiny nie były badane klinicznie, jednak na podstawie wyników badań *in vitro*, można oczekiwać podobnego działania, jak w przypadku ketokonazolu: itrakonazol, takrolimus i cyklosporyna, które są przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Brak wyników z badań klinicznych lub badań *in vitro* dla pozakonazolu, który nie jest zalecany w jednoczesnym stosowaniu z produktem Pradaxa. Brak wystarczających danych dotyczących jednoczesnego podawania produktu Pradaxa z dronedaronem, zatem ich jednoczesne stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

### Produkty lecznicze zwiększające aktywność P-glikoproteiny

Jednoczesne podawanie leków pobudzających aktywność P-glikoproteiny (takich jak ryfampicyna lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), karbamzepina lub fenytoina) może zmniejszać stężenia dabigatranu, zatem należy go unikać (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Ryfampicyna: wcześniejsze podanie induktora ryfampicyny w dawce 600 mg raz na dobę przez 7 dni zmniejszyło całkowite największe stężenie dabigatranu i całkowitą ekspozycję, odpowiednio, o 65,5 % i 67%. Efekt indukcyjny został zmniejszony, co przełożyło się na ekspozycję bliską wartościom referencyjnym 7. dnia po zakończeniu leczenia ryfampicyną. Po kolejnych 7 dniach nie zaobserwowano kolejnego zwiększenia biodostępności.

### Pozostałe leki wpływające na P-glikoproteinę

Inhibitory proteazy, w tym rytonawir oraz ich skojarzenia z innymi inhibitorami proteazy wpływają na P-glikoproteinę (jako inhibitor bądź jako induktor). Inhibitory proteazy nie były badane, zatem nie są zalecane do jednoczesnego stosowania z produktem Pradaxa.

### Substrat P-glikoproteiny

Digoksyna: Gdy produkt leczniczy Pradaxa podawano jednocześnie z digoksyną w badaniu z udziałem 24 zdrowych uczestników, nie obserwowano zmian całkowitego wpływu digoksyny na organizm ani istotnych klinicznie zmian całkowitego wpływu dabigatranu na organizm.

### pH żołądka:

Pantoprazol: W trakcie jednoczesnego podawania produktu leczniczego Pradaxa z pantoprazolem stwierdzono zmniejszenie pola pod krzywą zależności stężenia dabigatranu w osoczu od czasu o około 30%. Pantoprazol i inne inhibitory pompy protonowej podawano jednocześnie z produktem Pradaxa w badaniach klinicznych. Nie zaobserwowano wówczas wpływu tego skojarzenia na skuteczność leczenia.

Ranitydyna: Stosowanie ranitydyny jednocześnie z produktem leczniczym Pradaxa nie wywierało istotnego klinicznie wpływu na stopień wchłaniania dabigatranu.

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

### Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Pradaxa u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny zapobiegać zajściu w ciążę w trakcie leczenia eteksylanem dabigatranu. Produktu leczniczego Pradaxa nie należy stosować podczas ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

### Karmienie piersią

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu dabigatranu na dzieci w okresie karmienia piersią.

Konieczne jest przerwanie karmienia piersią w trakcie leczenia produktem leczniczym Pradaxa.

## Płodność

Brak danych dotyczących ludzi.

W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ produktu na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby zagnieźdzeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieźdzeniem po dawce 70 mg/kg (pięć razy większej od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów). Nie obserwowano innego wpływu na płodność u samic. Nie obserwowano wpływu na płodność u samców. Po dawkach toksycznych dla matek (od pięcio- do dziesięciokrotnie większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów) u szczurów i królików stwierdzono zmniejszenie masy ciała i przeżywalności płodów, łącznie ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po dawkach toksycznych dla samic (cztery razy większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów).

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

W czterech badaniach kontrolowanych, z zastosowaniem czynnego leczenia w grupie kontrolnej, dotyczących zapobiegania ŻChZZ łącznie 10 084 pacjentów zostało poddanych leczeniu co najmniej jedną dawką badanego produktu leczniczego. Z tej grupy 5419 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Pradaxa w dawce 150 mg lub 220 mg na dobę, 389 otrzymało dawki mniejsze niż 150 mg na dobę, a 1168 – dawki większe niż 220 mg na dobę.

W kluczowym badaniu oceniającym prewencję udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków poddano randomizacji ogółem 12091 pacjentów do grupy eteksylanu dabigatranu. Spośród tych pacjentów 6059 było leczonych dawką eteksylanu dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę, zaś 5983 otrzymywało dawki 110 mg dwa razy na dobę.

Ogółem działania niepożądane występowały u 9% pacjentów leczonych po planowym zabiegu chirurgicznym wymiany stawu biodrowego lub kolanowego (leczenie krótkotrwałe przez okres do 42 dni) i 22% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w prewencji udarów i zatorowości systemowej (leczenie długotrwałe przez okres do trzech lat).

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym były krwawienia, występujące ogółem u około 14% pacjentów w krótkotrwałym leczeniu po planowym zabiegu chirurgicznym wymiany stawu biodrowego lub kolanowego i u 16,5% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w prewencji udarów i zatorowości systemowej.

Chociaż nie można porównać populacji pacjentów leczonych z powodu 2-ch wskazań a przypadki krwawień są uwzględnione w klasyfikacji układów i narządów (ang. SOC – System Organ Classes), podsumowanie przypadków dużych i jakichkolwiek krwawień z podziałem na wskazania został zamieszczony poniżej w Tabeli 4 i 5.

### Działania niepożądane

Chociaż w badaniach klinicznych przypadki krwawienia zdarzały się rzadko, nie można wykluczyć wystąpienia dużego lub silnego krwawienia, które niezależnie od lokalizacji – może zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do kalectwa, a nawet zgonu.

W Tabeli 3 przedstawiono działania zidentyfikowane podczas badań w prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegu chirurgicznym wymiany stawu biodrowego lub kolanowego oraz prewencji udaru związanego z incydentami zatorowymi i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz następującej częstości 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  $<1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Pierwotna prewencja żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegu wymiany stawu biodrowego lub kolanowego		Prewencja udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków	
Klasyfikacja wg układów i narządów / Terminologia preferowana	Eteksylan dabigatranu 150 mg raz na dobę	Eteksylan dabigatranu 220 mg raz na dobę	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę
Liczba pacjentów stosujących lek	2737	2682	5983	6059
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwistość	Często	Często	Często	Często
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Często	Często	Niezbyt często	Niezbyt często
Małopłytkowość	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zmniejszony hematokryt	Niezbyt często	Niezbyt często	Rzadko	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego				
Nadwrażliwość na produkt	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Pokrzywka	Rzadko	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Skurcz oskrzeli	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego				
Krwotok śródczaszkowy	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe				
Krwiak	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok z rany	Niezbyt często	Niezbyt często	-	-
Krwotok	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Krwawienie z nosa	Często	Często	Często	Często
Krwioplucie	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit				
Krwotok z przewodu pokarmowego	Często	Często	Często	Często
Ból brzucha	Często	Często	Często	Często
Biegunka	Często	Często	Często	Często
Niestrawność	Często	Często	Często	Często

Nudności	Często	Często	Często	Często
Krwawienie z odbytnicy	Niezbyt Często	Niezbyt Często	Niezbyt Często	Niezbyt Często
Krwawienie z guzków krwawniczych	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Owrrzodzenie żołądka i dwunastnicy	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie żołądka i przelyku	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Choroba refluksowa przelyku	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Dysfagia	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Nieprawidłowa czynność wątroby/nieprawidłowe parametry czynności wątroby	Często	Często	Często	Często
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Niezbyt często	Niezbyt często	Rzadko	Rzadko
Zwiększone transaminazy	Niezbyt często	Niezbyt często	-	-
Hiperbilirubinemia	Niezbyt często	Niezbyt często	Rzadko	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Krwotok podskórny	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Wylew krwi do stawu	Niezbyt często	Niezbyt często	Rzadko	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Krwotok z dróg moczowo-płciowych	-	-	Niezbyt często	Często
Krwiomocz	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Krwotok w miejscu wprowadzenia cewnika	Rzadko	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Krwista wydzielina	Rzadko	Rzadko	-	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Krwotok pourazowy	Niezbyt często	Niezbyt często	-	-
Krwiak pozabiegowy	Niezbyt często	Niezbyt często	-	-
Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często	Niezbyt często	-	-
Niedokrwistość po operacji	Niezbyt często	Niezbyt często	-	-
Wydzielina pozabiegowa	Niezbyt często	Niezbyt często	-	-



Wydzielina z rany	Niezbyt często	Niezbyt często	-	-
Krwotok w miejscu nacięcia	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Procedury medyczne i chirurgiczne				
Drenaż rany	Rzadko	Rzadko	-	-
Drenaż pozabiegowy	Rzadko	Rzadko	-	-

#### Prewencja żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej

##### Krwawienie

W Tabeli 4 przedstawiono liczbę pacjentów (%), u których wystąpiły krwawienia w zapobieganiu żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej w dwóch kluczowych badaniach klinicznych, zgodnie z dawką.

	Eteksylan dabigatranu 150 mg raz na dobę N (%)	Eteksylan dabigatranu 220 mg raz na dobę N (%)	Enoksaparyna N (%)
Pacjenci leczenia	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Duże krwawienie	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Każde krwawienie	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Duże krwawienia zdefiniowano w badaniach RE-NOVATE i RE-MODEL następująco:

- krwawienie ze skutkiem śmiertelnym
- klinicznie znaczące krwawienie, powyżej oczekiwanego i związane ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny  $\geq 20$  g/l (co odpowiada 1,24 mmol/l) powyżej oczekiwanego
- klinicznie znaczące krwawienie, powyżej oczekiwanego i powodujące konieczność transfuzji  $\geq 2$  jednostek koncentratu krwinek lub pełnej krwi powyżej oczekiwanego
- krwawienie pozaozrtzewnowe, wewnątrzczaszkowe, wewnątrzgałkowe, krwawienie wewnątrzrdzeniowe
- krwawienie wymagające zaprzestania leczenia
- krwawienie prowadzące do powtórnej operacji

Dodatkowe testy są wymagane dla krwawienia pozaozrtzewnowego (ultrasonografia lub tomografia komputerowa) i dla krwawienia wewnątrzczaszkowego oraz wewnątrzrdzeniowego (tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny).

#### Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i z jednym lub więcej czynnikiem ryzyka

##### Krwawienie

W Tabeli 5 przedstawiono epizody krwawienia w podziale na duże i wszystkie krwawienia w kluczowym badaniu w zapobieganiu udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków

	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6022
Duże krwawienie	342 (2,87 %)	399 (3,32 %)	421 (3,57 %)
Krwawienie wewnątrzczaszkowe	27 (0,23 %)	38 (0,32 %)	90 (0,76 %)

Krwawienie z przewodu pokarmowego	134 (1,14 %)	186 (1,57 %)	125 (1,07 %)
Krwawienie ze skutkiem śmiertelnym	23 (0,19 %)	28 (0,23 %)	39 (0,33 %)
Małe krwawienie	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Każde krwawienie	1754 (14,74 %)	1993 (16,56 %)	2166 (18,37 %)

Duże krwawienia zdefiniowano jako spełniające jedno lub więcej z następujących kryteriów: krwawienie związane ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o co najmniej 20 g/l lub powodujące konieczność transfuzji co najmniej 2 jednostek krwi lub koncentratu krwinek. Krwawienie objawowe w krytycznym miejscu lub narządzie: wewnątrzgałkowe, wewnątrzczaszkowe, dordzeniowe lub domięśniowe z zespołem ciasnoty, krwawienie pozaozowe, krwawienie dostawowe lub krwawienie do jamy osierdziowej.

Duże krwawienia klasyfikowano jako zagrażające życiu, jeśli spełniały jedno lub więcej następujących kryteriów: krwawienie o skutku śmiertelnym, objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe, zmniejszenie stężenia hemoglobiny o co najmniej 50 g/l; transfuzja co najmniej 4 jednostek krwi lub koncentratu krwinek; krwawienie związane z niedociśnieniem wymagające podania dożylnych środków inotropowych; krwawienie wymagające interwencji chirurgicznej.

U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę lub 150 mg dwa razy na dobę występowało znamienne niższe ryzyko zagrażającego życiu krwawienia i krwawienia wewnątrzczaszkowego w porównaniu do warfaryny [ $p < 0,05$ ]. Obie dawki eteksylanu dabigatranu powodowały również znamienne niższy odsetek łącznych krwawień. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę występowało znamienne niższe ryzyko dużych krwawień w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 0,80 [ $p = 0,0026$ ]). U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę występowało znamienne wyższe ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 1,47 [ $p = 0,0008$ ]). Działanie to obserwowano głównie u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat.

Korzyść kliniczna dabigatranu pod względem zapobiegania udarom i zatorowości systemowej oraz zmniejszone ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego w porównaniu do warfaryny występowała we wszystkich indywidualnych podgrupach pacjentów, tj. pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, w podeszłym wieku, przyjmujących jednocześnie inne leki, takie jak leki przeciwplatekcyjne lub inhibitory glikoproteiny P. Mimo, iż niektóre podgrupy pacjentów są w grupie podwyższonego ryzyka występowania dużego krwawienia w przypadku stosowania leku przeciwzakrzepowego, nadmierne ryzyko krwawienia w przypadku dabigatranu wynika z krwawienia z przewodu pokarmowego, które występuje na ogół w ciągu pierwszych 3 - 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia eteksylanem dabigatranu.

#### Zawał mięśnia sercowego

W badaniu RE-LY w porównaniu do warfaryny roczny odsetek zawałów mięśnia sercowego u pacjentów przyjmujących eteksylan dabigatranu był podwyższony z 0,64% (warfaryna) do 0,82% (eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę) / 0,81% (eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę) (patrz punkt 5.1).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Większe niż zalecane dawki eteksylanu dabigatranu narażają pacjentów na zwiększone ryzyko krwawienia.

W przypadku podejrzenia przedawkowania testy krzepliwości mogą pomóc w określeniu ryzyka krwawienia (patrz punkty 4.4 i 5.1). Kalibrowany test ilościowy (dTT) lub powtarzane pomiary dTT umożliwiają określenie czasu osiągnięcia określonego stężenia dabigatranu (patrz punkt 5.1), również w przypadku podjęcia innych środków, np. dializy.

Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania leczenia produktem Pradaxa. Brak swoistej odtrutki wobec dabigatranu. W przypadku powikłań krwotocznych konieczne jest przerwanie leczenia i zbadanie źródła krwawienia. Ponieważ dabigatran wydala się przede wszystkim przez nerki, należy utrzymać wystarczającą diurezę. Należy rozważyć podjęcie właściwego leczenia podtrzymującego, np. hemostazy chirurgicznej lub przetoczenia osocza objętości krwi, w zależności od decyzji lekarza.

Ze względu na niskie wiązanie z białkami, dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy; istnieją ograniczone dane kliniczne uzasadniające przydatność kliniczną tej metody w badaniach klinicznych.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: bezpośredni inhibitor trombiny, kod ATC: B01AE07

Eteksylan dabigatranu jest niskocząsteczkowym prolekiem pozbawionym działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym substancja ta szybko się wchłania i ulega przemianom do dabigatranu w drodze katalizowanej przez esterazę hydrolizy w osoczu i w wątrobie. Dabigatran jest silnie działającym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny i główną substancją czynną znajdującą się w osoczu.

Zahamowanie trombiny (proteaza serynowa) zapobiega powstawaniu zakrzepu, ponieważ umożliwia ona przemianę fibrynogenu w fibrynę w trakcie kaskady krzepnięcia. Dabigatran hamuje również wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.

Badania na zwierzętach prowadzone *in vivo* i *ex vivo* wykazały skuteczność i aktywność przeciwzakrzepową dabigatranu po podaniu dożylnym i eteksylanu dabigatranu po podaniu doustnym wobec różnych modeli zwierzęcych zakrzepicy.

Istnieje ścisły związek pomiędzy stężeniem dabigatranu w osoczu, a działaniem przeciwzakrzepowym na podstawie badań klinicznych fazy II.

#### Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Średnie stężenie dabigatranu w osoczu w stanie nasycenia (po 3 dniach), zmierzone około 2 godzin po podaniu 220 mg eteksylanu dabigatranu wynosiło 70,8 ng/ml i znajdowało się w przedziale od 35,2 ng/ml do 162 ng/ml (25 – 75 centyl). Średnie stężenie dabigatranu, mierzone przed przyjęciem kolejnej dawki (np. 24 godziny po ostatniej dawce 220 mg dabigatranu), wynosiło średnio 22 ng/ml i znajdowało się w przedziale od 13 ng/ml do 35,7 ng/ml (25 – 75 centyl) (patrz punkt 4.4).

#### Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i z jednym lub więcej czynnikami ryzyka

Średnia geometryczna maksymalnego stężenia osoczkowego dabigatranu w stanie nasycenia, mierzona około dwie godziny po podaniu 150 mg eteksylanu dabigatranu dwa razy na dobę, wynosiła 175 ng/ml, w zakresie 117-275 ng/ml (25-75 percentyl). Średnia geometryczna minimalnego stężenia dabigatranu, mierzona rano, na końcu przedziału dawkowania (tj. 12 godzin po podaniu dawki wieczornej 150 mg dabigatranu), wynosiła średnio 91,0 ng/ml, w zakresie 61,0-143 ng/ml (25-75 percentyl).

W przypadku zastosowania dTT, stężenia dabigatranu powyżej 200 ng/ml, mierzone pod koniec przedziału dawkowania po dawkowaniu 150 mg dwa razy na dobę (10-16 godzin po podaniu poprzedniej dawki) były związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.4 i 4.9).

### Pochodzenie etniczne

Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic pomiędzy pacjentami rasy białej, rasy czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, rasy żółtej.

### Badania kliniczne dotyczące zapobiegania Żylnej Chorobie Zakrzepowo-Zatorowej (ŻChZZ) po rozległym zabiegu chirurgicznym wszczepienia endoprotezy stawowej

W dwóch dużych, randomizowanych badaniach prowadzonych w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby, potwierdzających wielkość dawek, pacjenci poddawani planowej operacji ortopedycznej (w pierwszym badaniu – wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego, w drugim badaniu – wszczepienia endoprotezy stawu biodrowego) otrzymywali produkt leczniczy Pradaxa w dawce 75 mg lub 110 mg w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia operacji, a następnie 150 mg lub 220 mg raz na dobę, o ile zapewniono hemostazę lub enoksaparynę w dawce 40 mg w dniu przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie codziennie.

W badaniu RE-MODEL (wszczepienie endoprotezy stawu kolanowego) leczenie prowadzono przez 6 do 10 dni, a w badaniu RE-NOVATE (wszczepienie endoprotezy stawu biodrowego) przez 28 do 35 dni. Leczenie otrzymywali łącznie odpowiednio 2076 pacjentów (kolano) i 3494 pacjentów (biodro).

W obu badaniach złożony punkt końcowy obejmował żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ) [w tym zatorowość płucna (ZP), proksymalna i dystalna zakrzepica żył głębokich (ZZG), zarówno objawowa i bezobjawowa wykrywana za pomocą rutynowej flebografii] oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Drugorzędowy punkt końcowy składał się z dużego epizodu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (w tym zatorowość płucna, proksymalna i dystalna, zakrzepica żył głębokich zarówno objawowa i bezobjawowa wykrywana za pomocą rutynowej flebografii) oraz zgonów związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i był uznawany za bardziej znaczący klinicznie.

Wyniki obu badań wykazały, że działanie przeciwzakrzepowe leku Pradaxa 220 mg i 150 mg było statystycznie nie gorsze niż działanie enoksaparyny pod względem całkowitych epizodów ŻChZZ i umieralności całkowitej. Estymacja punktowa częstości występowania dużych epizodów ŻChZZ i umieralności z powodu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) w przypadku stosowania dawki 150 mg była nieco gorsza od tej dla enoksaparyny (Tabela 6). Lepsze wyniki obserwowano dla dawki 220 mg, w przypadku której estymacja punktowa występowania dużych epizodów była nieco lepsza niż ta dla enoksaparyny (Tabela 6).

Badania kliniczne przeprowadzono w grupie pacjentów o średniej wieku > 65 lat.

W fazie 3 badań klinicznych nie obserwowano żadnych różnic pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa pomiędzy mężczyznami a kobietami.

W populacji badanej w badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE (5539 leczonych pacjentów), u 51% pacjentów występowało nadciśnienie krwi, u 9% cukrzyca, u 9% choroba wieńcowa i u 20% niewydolność żylna w wywiadzie. Żadne z tych schorzeń nie miało wpływu na wynik działania dabigatranu w zapobieganiu ŻChZZ lub krwawieniom.

Dane dotyczące punktu końcowego istotnych ŻChZZ i umieralności związanej z ŻChZZ oraz punktów końcowych były jednorodne pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności i przedstawione w tabeli 6.

Dane dla punktów końcowych ogólnej liczby epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny przedstawiono w tabeli 7.

Dane dla rozstrzygniętych punktów końcowych dla dużych krwawień przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 6: Analiza istotnych ŻChZZ i umieralności związanej z ŻChZZ w trakcie leczenia w ramach badań RE-MODEL i RE-NOVATE nad operacjami ortopedycznymi.

Badanie	Eteksylan dabigatranu 220 mg raz na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg raz na dobę	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (biodro)			
N	909	888	917
Zdarzenia (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Różnica ryzyka vs. enoksaparyna	0,78	1,09	
95% CI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (kolano)			
N	506	527	511
Zdarzenia (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Różnica ryzyka vs. enoksaparyna	0,73	1,08	
95% CI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tabela 7: Analiza łącznych epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiejkolwiek przyczyny w okresie leczenia w badaniach chirurgii ortopedycznej RE-NOVATE i RE-MODEL

Badanie	Eteksylan dabigatranu 220 mg raz na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg raz na dobę	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (biodro)			
N	880	874	897
Częstość występowania (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do enoksaparyny	0,9	1,28	
95% CI	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (kolano)			
N	503	526	512
Częstość występowania (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do enoksaparyny	0,97	1,07	
95% CI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tabela 8: Incydenty większych krwawień w zależności rodzaju leczenia w badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE.

Badanie	Eteksylan dabigatranu 220 mg raz na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg raz na dobę	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (biodro)			
Liczba leczonych pacjentów N	1146	1163	1154
Liczba incydentów większych krwawień N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (kolano)			
Liczba leczonych pacjentów N	679	703	694
Liczba incydentów większych krwawień N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i z jednym lub więcej czynnikiem ryzyka

Dane kliniczne dotyczące skuteczności eteksylanu dabigatranu pochodzą z badania RE–LY (Randomizowana Ocena Długotrwałego Leczenia Przeciwwzakrzepowego), wieloośrodkowego, wielonarodowego, badania z randomizacją w grupach równoległych dwóch zaślepionych dawek eteksylanu dabigatranu (110 mg i 150 mg dwa razy na dobę) w porównaniu do warfaryny podawanej metodą otwartej próby u pacjentów z migotaniem przedsionków z grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka udaru i zatorowości systemowej. Celem pierwszorzędowym badania było określenie, czy eteksylan dabigatranu był nie gorszy niż warfaryna w zmniejszaniu częstości występowania złożonego punktu końcowego w postaci udaru i zatorowości systemowej. Analizowano również przewagę statystyczną.

W badaniu RE–LY randomizowano ogółem 18113 pacjentów, których średni wiek wynosił 71,5 lat, a średnia ocena punktowa w skali CHADS<sub>2</sub> wynosiła 2,1. Populacja pacjentów składała się w 64% z mężczyzn, 70% rasy białej i 16% rasy azjatyckiej. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej warfarynę, średni odsetek czasu, w którym INR 2-3 mieścił się w zakresie terapeutycznym (TTR) wynosił 64,4% (mediana TTR 67%).

Badanie RE–LY wykazało, że eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg dwa razy na dobę jest nie gorszy od warfaryny w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków, zmniejszając ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego, całkowitego krwawienia oraz dużego krwawienia. Dawka 150 mg dwa razy na dobę powodowała znaczne zmniejszenie ryzyka udaru niedokrwiennego i krwotocznego, zgonu z przyczyn naczyniowych, krwawienia wewnątrzczaszkowego oraz krwawienia całkowitego w porównaniu do warfaryny. Odsetek zawałów mięśnia sercowego był nieznacznie podwyższony w przypadku stosowania eteksylanu dabigatranu w dawce 110 mg dwa razy na dobę oraz 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny (odpowiednio współczynnik ryzyka 1,29; p = 0,0929 i współczynnik ryzyka 1,27; p = 0,1240). W przypadku poprawy monitorowania INR obserwowane korzyści eteksylanu dabigatranu w porównaniu do warfaryny maleją.

Tabele 9-11 przedstawiają szczegóły kluczowych wyników w populacji ogólnej.

Tabela 9: Analiza pierwszego wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) podczas badania RE-LY.

	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6022
Udar i/lub zatorowość systemowa			
Częstość występowania (%)	183 (1,54)	134 (1,11)	202 (1,71)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,90 (0,74, 1,10)	0,65 (0,52, 0,81)	
Wartość p przewagi	p = 0,2943	p = 0,0001	

% dotyczy rocznego odsetka epizodów

Tabela 10: Analiza pierwszego wystąpienia udaru niedokrwinnego lub krwotocznego podczas badania RE-LY.

	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6022
Udar			
Częstość występowania (%)	171 (1,44)	122 (1,01)	186 (1,58)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
Wartość p	0,3828	0,0001	
Zatorowość systemowa			
Częstość występowania (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
Wartość p	0,3099	0,1582	
Udar niedokrwieny			
Częstość występowania (%)	152 (1,28)	103 (0,86)	134 (1,14)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95 % CI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,75 (0,58, 0,97)	
Wartość p	0,3139	0,0296	
Udar krwotoczny			
Częstość występowania (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95 % CI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
Wartość p	< 0,001	< 0,001	

% dotyczy rocznego odsetka epizodów

Tabela 11: Analiza umieralności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu RE-LY.

	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6022
Umieralność całkowita			
Częstość występowania (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
Wartość p	0,1308	0,0517	
Umieralność z przyczyn naczyniowych			
Częstość występowania (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
Wartość p	0,2081	0,0430	

% dotyczy rocznego odsetka epizodów

Tabele 12-13 przedstawiają wyniki pierwszorzędowego punktu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w odpowiednich subpopulacjach.

W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego, udaru i zatorowości systemowej, nie zidentyfikowano żadnych podgrup (tj. wiekowych, masy ciała, płci, czynności nerek, pochodzenia etnicznego itp.) o różnym współczynniku ryzyka w porównaniu do warfaryny

Tabela 12: Współczynnik ryzyka i 95% CI dla udaru / zatorowości systemowej według podgrup.

Punkt końcowy	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny
Wiek (lata)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
$65 \leq i < 75$	0,87 (0,62, 1,20)	0,68 (0,47, 0,96)
$\geq 75$	0,88 (0,66, 1,17)	0,67 (0,49, 0,90)
$\geq 80$	0,68 (0,44, 1,05)	0,65 (0,43, 1,00)
CrCL (ml/min)		
$30 \leq i < 50$	0,89 (0,61, 1,31)	0,47 (0,30, 0,74)
$50 \leq i < 80$	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
$\geq 80$	0,83 (0,52, 1,32)	0,71 (0,44, 1,15)

W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego bezpieczeństwa stosowania dla dużych krwawień obserwowano interakcje pomiędzy wpływem leczenia a wiekiem. Ryzyko względne krwawienia u pacjentów otrzymujących dabigatran w porównaniu do warfaryny zwiększało się z wiekiem. Ryzyko względne było największe u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat. Nie obserwowano istotnych interakcji wpływu leczenia w podgrupach według czynności nerek oraz oceny punktowej w skali CHADS<sub>2</sub>.



Tabela 13: Współczynnik ryzyka oraz 95% CI dla dużych krwawień według podgrup.

Punkt końcowy	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny
Wiek (lata)		
< 65	0,33 (0,19, 0,59)	0,36 (0,21, 0,62)
$65 \leq i < 75$	0,70 (0,56, 0,89)	0,80 (0,64, 1,00)
$\geq 75$	1,01 (0,83, 1,23)	1,18 (0,98, 1,43)
$\geq 80$	1,12 (0,84, 1,49)	1,35 (1,03, 1,77)
CrCL (ml/min)		
$30 \leq i < 50$	1,00 (0,77, 1,29)	0,94 (0,72, 1,21)
$50 \leq i < 80$	0,76 (0,61, 0,93)	0,89 (0,73, 1,08)
$\geq 80$	0,59 (0,43, 0,82)	0,84 (0,62, 1,13)

#### Populacja dzieci i młodzieży

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pradaxa we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w prewencji powikłań zakrzepowozatorowych w dopuszczonym wskazaniu (w celu uzyskania informacji o stosowaniu u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu doustnym eteksylan dabigatranu ulega szybkiej i całkowitej przemianie do dabigatranu, który stanowi czynną postać leku w osoczu. Główną reakcją metaboliczną jest rozszczepienie proleku eteksylanu dabigatranu w drodze hydrolizy katalizowanej przez esterazę do substancji czynnej, dabigatranu. Bezwzględna dostępność biologiczna dabigatranu po podaniu doustnym produktu leczniczego Pradaxa wynosiła około 6,5%.

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Pradaxa u zdrowych ochotników przemiany farmakokinetyczne dabigatranu w osoczu charakteryzują się szybkim zwiększeniem jego stężenia osoczowego z uzyskaniem  $C_{max}$  w ciągu 0,5 do 2,0 godzin po podaniu.

#### Wchłanianie:

W badaniu oceniającym pooperacyjne wchłanianie eteksylanu dabigatranu po upływie od 1 do 3 godzin od zabiegu chirurgicznego wykazano względnie powolne wchłanianie produktu w porównaniu do ochotników, z jednostajnym przebiegiem zmian stężenia w osoczu w czasie, bez dużych wartości maksymalnego stężenia w osoczu. Produkt osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 6 godzin od podania w okresie pooperacyjnym ze względu na oddziaływanie takich czynników, jak znieczulenie ogólne, porażenie mięśniówki przewodu pokarmowego i skutki zabiegu chirurgicznego, niezależnie od postaci, w jakiej występuje doustnie podawany produkt leczniczy. W innym badaniu wykazano, że spowolnienie i opóźnienie wchłaniania ma miejsce na ogół wyłącznie w dniu operacji. W późniejszych dniach dabigatran szybko się wchłania, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2 godzin po podaniu.

Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną eteksylanu dabigatranu, jednak wydłuża czas do uzyskania maksymalnego stężenia leku w osoczu o 2 godziny.

Dostępność biologiczna po podaniu doustnym może być zwiększona o 75% w porównaniu do kapsułki referencyjnej, jeśli peletki są przyjmowane bez otoczki kapsułki z hydroksypropylometylocelulozy (HMPC). Zatem w użytku klinicznym nie należy naruszać integralności kapsułki w celu uniknięcia nieumyślnego zwiększenia dostępności biologicznej

eteksylanu dabigatranu. W związku z tym, należy pouczyć pacjentów, aby nie otwierali kapsułek i nie przyjmowali samych peletek (np. poproszonych na jedzenie lub wrzuconych do napoju) (patrz punkt 4.2).

#### Dystrybucja:

Zaobserwowano, że dabigatran wiąże się z ludzkimi białkami osocza w małym stopniu (34 % - 35 %), niezależnie od stężenia. Objętość dystrybucji dabigatranu wynosząca 60 l do 70 l przekraczała objętość całkowitej ilości wody zawartej w organizmie, co wskazuje na umiarkowaną dystrybucję tkankową dabigatranu.

$C_{max}$  i pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu były proporcjonalne do dawki. Wartości stężenia dabigatranu w osoczu zmniejszały się dwuwykładniczo, przy czym średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił u zdrowych ochotników w podeszłym wieku 11 godzin. Po podaniu wielokrotnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił od około 12 do 14 godzin. Okres półtrwania nie zależał od dawki. Okres półtrwania jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, zgodnie z Tabelą 14.

#### Metabolizm i wydalanie

Badano metabolizm i wydalanie dabigatranu po podaniu pojedynczej dawki dożylniej tego produktu znakowanego radioaktywnie u zdrowych mężczyzn. Po podaniu dożylnym wykryto, że znakowany radioaktywnie dabigatran wydala się przede wszystkim z moczem (85%). Z kałem uległo wydaleniu 6% podanej dawki. Stopień odzysku radioaktywności całkowitej wahał się od 88 do 94% podanej dawki w ciągu 168 godzin od jej podania.

Dabigatran ulega sprzęganiu, z powstaniem czynnych farmakologicznie acyloglukuronidów. Istnieją cztery izomery pozycyjne: 1-O, 2-O, 3-O i 4-O-acyloglukuronid; każdy z nich odpowiada za mniej niż 10% całkowitego stężenia dabigatranu w osoczu. Ślady innych metabolitów były wykrywalne wyłącznie przy użyciu metod analitycznych o wysokiej czułości. Dabigatran ulega wydaleniu przede wszystkim w postaci niezmienionej z moczem, z szybkością około 100 ml/min, odpowiednio do wskaźnika przesączania kłębuszkowego.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Niewydolność nerek

W badaniach I fazy całkowity wpływ dabigatranu na organizm (AUC) po doustnym podaniu produktu leczniczego Pradaxa jest około 2,7 razy większy u ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCL pomiędzy 30 - 50 ml/min) niż u osób bez niewydolności nerek.

U małej liczby ochotników z ciężką niewydolnością nerek (CrCL 10–30 ml/min), całkowity wpływ dabigatranu na organizm (AUC) był około 6 razy większy, a okres półtrwania około 2 razy dłuższy niż w populacji bez niewydolności nerek (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Tabela 14: Okres półtrwania całkowitego dabigatranu u zdrowych pacjentów oraz pacjentów z niewydolnością nerek.

Wskaźnik przesączania kłębuszkowego (CrCL) [ml/min]	gMean (gCV %; zakres) okres półtrwania [h]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0–21,6)
≥ 50 - < 80	15,3 (42,7 %; 11,7–34,1)
≥ 30 - < 50	18,4 (18,5 %; 13,3–23,0)
< 30	27,2 (15,3 %; 21,6–35,0)

Mediana CrCL w badaniu RE–LY wynosiła 68,4 ml/min. U blisko połowy (45,8%) pacjentów w badaniu RE–LY wartość wynosiła > 50 - < 80 ml/min. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością

nerek (CrCL pomiędzy 30 - 50 ml/min) stężenia osoczowe dabigatranu przed podaniem i po podaniu dawki były odpowiednio średnio 2,29-krotnie i 1,81-krotnie wyższe w porównaniu do pacjentów bez niewydolności nerek (CrCL  $\geq$  80 ml/min).

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Badania farmakokinetyczne fazy I przeprowadzone wyłącznie z udziałem pacjentów w podeszłym wieku wykazały zwiększenie AUC o 40–60% i zwiększenie  $C_{max}$  o ponad 25% w porównaniu do młodych pacjentów.

Wpływ wieku na całkowity wpływ dabigatranu na organizm potwierdzono w badaniu RE–LY, w którym obserwowano wyższe o około 31% stężenia minimalne u pacjentów w wieku  $\geq$  75 lat oraz o około 22% niższe stężenia minimalne u pacjentów w wieku  $<$  65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku pomiędzy 65 i 75 lat (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Niewydolność wątroby

U 12 pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopnia B wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie stwierdzono zmian całkowitego wpływu dabigatranu na organizm w porównaniu do 12 pacjentów z grupy kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Masa ciała

Minimalne stężenia dabigatranu były o około 20% niższe u pacjentów o masie ciała  $>$  100 kg w porównaniu do pacjentów o masie ciała 50 - 100 kg. Większość pacjentów (80,8%) mieściła się w kategorii wagowej  $\geq$  50 kg i  $<$  100 kg bez wyraźnej różnicy (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dane kliniczne u pacjentów o masie ciała  $<$  50 kg są ograniczone (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dane kliniczne u pacjentów o masie ciała  $<$  50 kg są ograniczone.

#### Płeć

U pacjentek płci żeńskiej w badaniach prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych całkowity wpływ substancji czynnej na organizm jest około 40% do 50% większy, w związku z czym nie zaleca się modyfikacji dawkowania. U pacjentek płci żeńskiej z migotaniem przedsionków stężenia minimalne w trakcie po podaniu dawki były średnio 30% wyższe. Nie zaleca się modyfikacji dawkowania (patrz punkt 4.2).

#### Pochodzenie etniczne

Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic pomiędzy pacjentami rasy białej, czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, rasy żółtej pod względem właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych dabigatranu.

#### Interakcje farmakokinetyczne

Prolek, eteksylan dabigatranu, ale nie dabigatran, jest substratem wypierającego transportera P-glikoproteiny. W związku z tym badano jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera P-glikoproteiny (amiodaron, werapamil, klarytromycyna, chinidyna i ketokonazol) oraz leków pobudzających (ryfampicyna) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Badania nad interakcjami *in vitro* nie wykazały zahamowania ani indukcji głównych izoenzymów cytochromu P450. Wynik ten potwierdziły badania przeprowadzone *in vivo* z udziałem zdrowych ochotników, u których nie stwierdzono jakichkolwiek interakcji pomiędzy omawianym produktem leczniczym a następującymi substancjami czynnymi: atorwastatyną (CYP3A4), digoksyną (interakcja z białkiem transportowym P-glikoproteiny) i diklofenakiem (CYP2C9).

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

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Skutki stosowania produktu obserwowane w badaniach dotyczących toksyczności dawek wielokrotnych wynikały z nasilonego działania farmakodynamicznego dabigatranu.

Obserwowano wpływ produktu na płodność samic w postaci zwiększenia liczby zagnieźdżeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieźdzeniem po dawce 70 mg/kg (5 razy większej od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów). Po dawkach toksycznych dla matek (od 5 do 10 większej od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów) u szczurów i królików stwierdzono zmniejszenie masy ciała i przeżywalności płodów, łącznie ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po dawkach toksycznych dla samic (4 razy większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów).

W badaniach toksykologicznych w całym okresie życia u szczurów i myszy, nie stwierdzono dowodów na potencjalne działanie guzotwórcze dabigatranu po podaniu maksymalnych dawek do 200 mg/kg.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Wypełnienie kapsułki

Kwas winowy  
Guma arabska  
Hypromeloza  
Dimetykon 350  
Talk  
Hydroksypropyloceluloza

#### Otoczka kapsułki

Karagen  
Chlorek potasu  
Tytanu dwutlenek  
Indygokarmin (E 132)  
Żółcień pomarańczowa (E 110)  
Hypromeloza  
Woda oczyszczona

#### Czarny tusz do nadruków

Szelak  
Alkohol N-butyłowy  
Alkohol izopropylowy  
Etanol metylowany  
Żelaza tlenek czarny (E 172)  
Woda oczyszczona  
Glikol propylenowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blister i butelka: 3 lata

Po pierwszym otwarciu butelki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 4 miesięcy.

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

### Blister

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

### Butelka

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pudełka zawierające po 1, 3 lub 6 blistrów (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1) oraz opakowania zbiorcze zawierające 3 opakowania po 60 x 1 kapsułka twarda (180 kapsułek twardych) w perforowanych aluminiowych pojedynczych blistrach.

Blister składa się z aluminiowej folii zamykającej blister, powlekanej kopolimerem akrylanowym polichlorku winylu-polioctanu winylu (PVCAC) mającego kontakt z produktem leczniczym z wierzchu oraz z aluminiowej folii z polichlorkiem winylu (PCV) mającej kontakt z produktem leczniczym od spodu.

Butelka propylenowa z zakrętką zawierająca 60 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Podczas wyjmowania kapsułek produktu leczniczego Pradaxa z blistra, należy postępować zgodnie z poniższymi zaleceniami:

- Należy wyjmować z blistra kapsułki twarde poprzez oderwanie folii zabezpieczającej z blistra.
- Nie należy wypychać kapsułek twardych przez folię blistra.
- Należy odkleić folię blistra kapsułek twardych z wyprzedzeniem tylko przed wymaganym przyjęciem produktu leczniczego.

Podczas wyjmowania kapsułek twardych z butelki należy postępować zgodnie z następującą instrukcją:

- Zakrętkę należy przycisnąć i odkręcić.

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

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

EU/1/08/442/005

EU/1/08/442/006

EU/1/08/442/007

EU/1/08/442/008

EU/1/08/442/014

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 Marzec 2008

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 150 mg, kapsułki, twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka, twarda zawiera 150 mg eteksyłanu dabigatranu (w postaci mezyłanu).

Substancje pomocnicze: każda kapsułka twarda zawiera 4 mikrogramy żółcieni pomarańczowej (E 110)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Kapsułki z nadrukiem, jasnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i kremowym, nieprzezroczystym korpusem rozmiaru 0, wypełnione żółtawymi peletkami. Na wieczku znajduje się nadrukowane logo firmy Boehringer Ingelheim, na korpusie kod „R150”.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka:

- przebyty udar, przemijający napad niedokrwienności lub zatorowość systemowa (ang. SEE – Systemic Embolism)
- frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 40%
- objawowa niewydolność serca,  $\geq$  II kl. wg NYHA (*New York Heart Association*)
- wiek  $\geq$  75 lat
- wiek  $\geq$  65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Zalecana dawka dobową produktu Pradaxa wynosi 300 mg, przyjmowana w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować długoterminowo.

W przypadku nietolerancji na dabigatran, należy poinstruować pacjentów o konieczności natychmiastowej konsultacji z lekarzem w celu zmiany leku na inny akceptowalny lek stosowany w prewencji udaru i zatorowości systemowej związanych z migotaniem przedsionków.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w wieku 75–80 lat powinni przyjmować dawkę dobową wynoszącą 300 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Dawka 220 mg przyjmowana w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę może być stosowana w indywidualnych przypadkach, zgodnie z decyzją lekarza, jeśli ryzyko zakrzepowo-zatorowe jest niskie, a ryzyko krwawienia wysokie (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w wieku 80 lat i starsi powinni przyjmować dawkę 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia w tej populacji.

Ze względu na potencjalne częste pogorszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku (> 75 lat), przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Pradaxa należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny, w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tj. klirens kreatyniny < 30 ml/min). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Pradaxa, czynność nerek należy oceniać co najmniej raz w roku lub częściej w razie potrzeby w sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych leków, itp.) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

#### Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia

Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2) należy ściśle monitorować (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Dostosowanie dawki zależy od decyzji lekarza po ocenie potencjalnych korzyści i zagrożeń u danego pacjenta. Test krzepliwości (patrz punkt 4.4) może być pomocny w określeniu pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, spowodowanym nadmierną ekspozycją na dabigatran. W przypadku nadmiernej ekspozycji na dabigatran u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, zalecana dawka wynosi 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę. W przypadku wystąpienia klinicznie znaczącego krwawienia, należy przerwać stosowanie produktu.

U pacjentów z zapaleniem żołądka, przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym należy rozważyć stosowanie dawki 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę, ze względu na zwiększone ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie produktu leczniczego Pradaxa u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny (CrCL) < 30 ml/min) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 50 - ≤ 80 ml/min). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 30 - 50 ml/min) zalecana dawka produktu Pradaxa również wynosi 300 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Jednakże u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka krwawień należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Pradaxa do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Pradaxa należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny, w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tj. klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Podczas leczenia należy dokonywać oceny czynności nerek co najmniej raz w roku lub częściej w razie potrzeby w sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych leków, itp.).

#### Stosowanie produktu Pradaxa z silnymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), tj. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem

Dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku jednoczesnego stosowania amiodaronu lub chinidyny (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).



Dawkowanie należy zmniejszyć do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę u pacjentów przyjmujących jednocześnie eteksylan dabigatranu i werapamil (patrz punkty 4.4 i 4.5). W takim przypadku produkt Pradaxa i werapamil powinny być przyjmowane jednocześnie.

#### Masa ciała

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na wagę (patrz punkt 5.2), jednak zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjentów o masie ciała < 50 kg (patrz punkt 4.4).

#### Płeć

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na płeć (patrz punkt 5.2).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Z udziału w badaniach klinicznych z badania oceniającego prewencję udarów i zatorowości systemowej związanej z migotaniem przedsionków wykluczano pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy (ULN). Brak dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów, dlatego nie zaleca się stosowania produktu Pradaxa w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### Zmiana leczenia

Z produktu leczniczego Pradaxa na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo

Po podaniu ostatniej dawki eteksylanu dabigatranu zaleca się odczekać 12 godzin przed zmianą na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo (patrz punkt 4.5).

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy Pradaxa

Eteksylan dabigatranu należy podać od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (UFH))(patrz punkt 4.5).

#### *Z produktu Pradaxa na antagonistę witaminy K (VKA)*

Należy dostosować czas rozpoczęcia stosowania VKA na podstawie CrCL w następujący sposób:

- CrCL  $\geq$  50 ml/min, rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem stosowania eteksylanu dabigatranu
- CrCL  $\geq$  30 - < 50 ml/min, rozpocząć stosowanie VKA 2 dni przed przerwaniem stosowania eteksylanu dabigatranu.

#### *Z leczenia VKA na produkt leczniczy Pradaxa*

Należy przerwać stosowanie VKA. Podawanie eteksylanu dabigatranu należy rozpocząć, jak tylko Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (INR) wyniesie < 2,0.

#### Kardiowersja

Pacjenci mogą kontynuować stosowanie eteksylanu dabigatranu podczas kardiowersji.

### Populacja dzieci i młodzieży

Produkt Pradaxa nie ma istotnego zastosowania w populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie zaleca się stosowania produktu Pradaxa u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

### Pominięcie dawki

Pominiętą dawkę eteksylanu dabigatranu można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, należy pominąć pominiętą dawkę.

Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

### Sposób podawania

Kapsułki produktu Pradaxa należy połykać w całości, popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku. Należy pouczyć pacjentów, aby nie otwierali kapsułek, ponieważ może to zwiększać ryzyko krwawienia (patrz punkty 5.2 i 6.6).

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienione w punkcie 6.1
- Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ( $\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$ ) (patrz punkt 4.2)
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiany narządowe wiążące się z ryzykiem krwawienia
- Samoistne lub wywołane farmakologicznie zaburzenia hemostazy
- Zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnie niekorzystnym wpływie na przeżycie
- Leczenie skojarzone ze stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem i takrolimusem (patrz punkt 4.5)

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

### Zaburzenia czynności wątroby

Z udziału w badaniach klinicznych oceniających prewencję udaru i zatorowości systemowej wykluczono pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych  $> 2$  razy powyżej górnej granicy normy. Ze względu na brak dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji nie zaleca się stosowania produktu Pradaxa w tej grupie pacjentów.

### Ryzyko krwawień

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwzakrzepowych należy zachować ostrożność podczas stosowania eteksylanu dabigatranu w przypadku chorób związanych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. Podczas leczenia dabigatranem krwawienie może wystąpić w każdym miejscu. Niewyjaśniony spadek stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu lub ciśnienia tętniczego krwi powinien prowadzić do poszukiwania miejsca krwawienia.

Czynniki, takie jak pogorszenie czynności nerek (30 - 50 ml/min CrCL), wiek  $\geq 75$  lat, niska masa ciała  $< 50$  kg lub jednoczesne stosowanie silnego inhibitora P-gp (np. amiodaron, chinidyna lub werapamil) są związane ze zwiększonym stężeniem dabigatranu w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2).

W badaniu zapobiegania udarom i zatorowości systemowej u pacjentów dorosłych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, stosowanie dabigatranu wiązało się z wyższym odsetkiem dużych krwawień z przewodu pokarmowego, które były statystycznie znamienne dla dawki eteksylanu dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę. Zwiększone ryzyko obserwowano u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat). Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA), kłopidogrelu lub niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ), jak również występowanie zapalenia przełyku, żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego wymagających stosowania inhibitorów pompy protonowej lub blokera histaminy-2 zwiększają ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. U tych pacjentów z migotaniem przedsionków należy rozważyć stosowanie dawki 220 mg dabigatranu, podawanej w postaci dwóch kapsułek 110 mg dwa razy na dobę i przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania przedstawionych w punkcie 4.2. Można też rozważyć podawanie inhibitora pompy protonowej w celu zapobiegania krwawieniom z przewodu pokarmowego.

Ścisłe monitorowanie kliniczne (poszukiwanie objawów krwawienia lub niedokrwistości) jest zalecane przez cały okres leczenia, szczególnie w przypadku występujących jednocześnie czynników ryzyka (patrz punkt 5.1).

W Tabeli 1 podsumowano czynniki mogące zwiększać ryzyko krwawienia.

Czynniki farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Wiek $\geq 75$ lat
Czynniki zwiększające stężenia osoczowe dabigatranu	<p><u>Główne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Umiarkowane zaburzenie czynności nerek (30–50 ml/min CrCL)</li> <li>• Jednoczesne stosowanie inhibitora P-gp</li> </ul> <p><u>Dodatkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niska masa ciała (<math>&lt; 50</math> kg)</li> </ul>
Interakcje farmakodynamiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA</li> <li>• NLPZ</li> <li>• Kłopidogrel</li> </ul>
Choroby i zabiegi o szczególnym ryzyku krwawienia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepliwości</li> <li>• Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi</li> <li>• Czynne owrzodzenie przewodu pokarmowego</li> <li>• Niedawne krwawienie z przewodu pokarmowego,</li> <li>• Niedawna biopsja lub duży uraz</li> <li>• Niedawny krwotok wewnątrzczaszkowy</li> <li>• Zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub oka</li> <li>• Bakteryjne zapalenie wsierdza</li> </ul>

Oznaczenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu może być pomocne w uniknięciu nadmiernej ekspozycji na dabigatran w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka.

Test czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) jest powszechnie stosowany i umożliwia przybliżone określenie intensywności działania przeciwzakrzepowego dabigatranu. U pacjentów z krwawieniem lub u tych z grupy ryzyka występowania krwawienia, test aPTT może być pomocny w określeniu nadmiernej aktywności przeciwzakrzepowej. Jednakże test aPTT charakteryzuje się ograniczoną wrażliwością i nie jest odpowiedni do dokładnego określenia ilościowego działania

przeciwwkrzepowego, szczególnie w przypadku wysokich stężeń osoczowych dabigatranu. Wysokie wyniki testu aPTT należy interpretować ostrożnie.

W razie potrzeby należy wykonać dokładniejsze testy ilościowe, takie jak pomiar czasu trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (diluted Thrombin Time, dTT) (patrz punkt 5.1).

U pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek, leczenie produktem Pradaxa musi zostać przerwane (patrz punkt 4.3).

Dane dotyczące pacjentów o masie ciała < 50 kg są ograniczone (patrz punkt 5.2).

W przypadku wystąpienia silnego krwawienia leczenie musi zostać przerwane, a źródło krwawienia musi zostać określone (patrz punkt 4.9).

Leków, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia nie należy podawać jednocześnie z produktem Pradaxa lub należy je stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.5).

#### Produkty lecznicze zwiększające aktywność P-glikoproteiny (P-gp)

Leki pobudzające aktywność P-glikoproteiny (takie jak ryfampicyna lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), karbamazepina, lub fenytoina) mogą zmniejszać stężenia osoczowe dabigatranu, zatem należy unikać ich stosowania (patrz punkty 4.5 i 5.2).

#### Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne

Pacjenci leczeni eteksylanem dabigatranu, poddawani zabiegom chirurgicznym lub procedurom inwazyjnym są w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia. Zabiegi chirurgiczne mogą zatem wymagać doraźnego przerwania leczenia eteksylanem dabigatranu.

Należy zachować ostrożność we przypadku doraźnego przerwania leczenia z powodu zabiegów inwazyjnych; konieczne jest wówczas monitorowanie przeciwwkrzepowe. U pacjentów z niewydolnością nerek klirens dabigatranu może być wydłużony (patrz punkt 5.2). Należy to uwzględnić przed każdym zabiegiem chirurgicznym. W takich przypadkach test krzepliwości (patrz punkty 4.4 i 5.1) może być pomocny w celu określenia, czy hemostaza jest wciąż nieprawidłowa.

#### Faza przedoperacyjna

W Tabeli 2 podsumowano zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym.

Czynność nerek (CrCL w ml/min)	Szacowany okres półtrwania (godziny)	Przerwanie stosowania dabigatranu przed planowym zabiegiem chirurgicznym	
		Wysokie ryzyko krwawienia lub duży zabieg chirurgiczny	Ryzyko standardowe
≥ 80	~ 13	2 dni przed	24 godziny przed
≥ 50 - < 80	~ 15	2-3 dni przed	1-2 dni przed
≥ 30 - < 50	~ 18	4 dni przed	2-3 dni przed (> 48 godzin)

W przypadku konieczności nagłego zabiegu, należy doraźnie przerwać stosowanie eteksylanu dabigatranu. Zabieg chirurgiczny lub interwencję należy w miarę możliwości opóźnić co najmniej 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli zabiegu chirurgicznego nie można opóźnić ryzyko krwawienia może być zwiększone. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

### Znieczulenie rdzeniowe / znieczulenie zewnątrzoponowe / nakłucie lędźwiowe

Zabiegi takie jak znieczulenie rdzeniowe wymagają pełnej czynności hemostatycznej.

Ryzyko krwaków zewnątrzoponowych lub rdzeniowych może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia oraz przez długotrwałe stosowanie cewnika zewnątrzoponowego. Po usunięciu cewnika należy odczekać co najmniej 2 godziny przed podaniem pierwszej dawki eteksylanu dabigatranu. Pacjenci tacy wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

### Pacjenci po zabiegach chirurgicznych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia

Należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.1) podczas leczenia pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia krwawienia lub pacjentów narażonych na nadmierną ekspozycję na lek, a zwłaszcza pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min). Leczenie należy wznowić po uzyskaniu całkowitej hemostazy.

### Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka zgonu na skutek zabiegu chirurgicznego oraz z wewnętrznymi czynnikami ryzyka występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych

Dla tej grupy pacjentów dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu są ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia.

### Zawał mięśnia sercowego

W badaniu III fazy RE-LY (patrz punkt 5.1) całkowity odsetek zawałów mięśnia sercowego wynosił 0,82, 0,81 oraz 0,64% na rok u pacjentów otrzymujących odpowiednio eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg dwa razy na dobę, 150 mg dwa razy na dobę oraz warfarynę, a zwiększenie ryzyka względnego dabigatranu w porównaniu do warfaryny wynosiło 29% i 27%. Niezależnie od stosowanego leczenia, najwyższe ryzyko bezwzględne zawału mięśnia sercowego obserwowano w następujących podgrupach, o porównywalnym ryzyku względnym: pacjenci z wcześniejszym zawałem mięśnia sercowego, pacjenci w wieku  $\geq 65$  lat z cukrzycą lub chorobą wieńcową, pacjenci z frakcją wyrzutową lewej komory serca  $< 40\%$  oraz pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Ponadto podwyższone ryzyko zawału mięśnia sercowego obserwowano u pacjentów przyjmujących jednocześnie ASA plus kłopidogrel lub tylko kłopidogrel.

### Barwniki

Kapsułki twarde produktu Pradaxa zawierają barwnik, żółcień pomarańczową (E110), który może powodować reakcje alergiczne.

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

### Leki przeciwzakrzepowe i leki hamujące agregację płytek

Następujące leki nie były badane i mogą zwiększać ryzyko krwawienia w przypadku jednoczesnego stosowania z produktu Pradaxa: niefrakcjonowane heparyny, heparyny niskocząsteczkowe (ang. LMWH) oraz pochodne heparyny (fondaparynuks, dezryudyna), leki trombolityczne, antagoniści receptora GPIIb/IIIa, tyklopidyna, prasugrel, dekstran, sulfinpirazon, rywaroksaban i antagoniści witaminy K (patrz punkt 4.4).

Niefrakcjonowaną heparynę można podawać w dawkach niezbędnych do utrzymania drożnego centralnego cewnika żylnego lub tętniczego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Klopidogrel: w badaniu I fazy z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej skojarzone podawanie eteksylanu dabigatranu i klopidogrelu nie powodowało dalszego wydłużania czasu krzepnięcia krwi metodą kapilarową w porównaniu do monoterapii klopidogrelem. Ponadto, wartości  $AUC_{\tau,ss}$  oraz  $C_{max,ss}$  i krzepliwości oddziaływania dabigatranu lub hamowania agregacji płytek jako oddziaływania klopidogrelu pozostawały zasadniczo niezmienione w porównaniu do skojarzonego leczenia oraz odpowiadających im monoterapii. Po użyciu dawki nasycającej 300 mg lub 600 mg klopidogrelu,  $AUC_{\tau,ss}$  oraz  $C_{max,ss}$  dabigatranu wzrastały o około 30-40% (patrz punkt 4.4).

Kwas acetylosalicylowy: wpływ skojarzonego podawania eteksylanu dabigatranu i kwasu acetylosalicylowego na ryzyko krwawienia badano u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu klinicznym II fazy, w którym kwas acetylosalicylowy podawano w skojarzeniu na podstawie randomizacji pacjentów. W oparciu o analizę regresji logistycznej, skojarzone podawanie kwasu acetylosalicylowego oraz eteksylanu dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę może zwiększać ryzyko każdego krwawienia od 12% do 18% oraz do 24% w przypadku dawki kwasu acetylosalicylowego wynoszącej odpowiednio 81 mg i 325 mg (patrz punkt 4.4). Z danych uzyskanych z badania RE-LY III fazy (patrz punkt 5.1) wynika że kwas acetylosalicylowy lub klopidogrel podawane z eteksylanem dabigatranu w dawkach 110 mg lub 150 mg dwa razy na dobę mogą podwyższać ryzyko krwawień (patrz punkt 4.4). Wyższy odsetek epizodów krwawienia spowodowany skojarzonym podawaniem kwasu acetylosalicylowego lub klopidogrelu obserwowano również w przypadku warfaryny.

NLPZ: w trakcie jednoczesnego krótkotrwałego podawania NLPZ w znieczuleniu okołoperacyjnym z eteksylanem dabigatranu nie obserwowano zwiększonego ryzyka krwawienia. Podczas stosowania przewlekłego w badaniu RE-LY leki z grupy NLPZ zwiększały ryzyko krwawienia o około 50% zarówno w przypadku dabigatranu, jak i warfaryny. W związku z tym, ze względu na ryzyko krwawień, zwłaszcza związane z podawaniem NLPZ o okresach półtrwania w fazie eliminacji > 12 godzin, zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w celu wykrycia objawów krwawienia (patrz punkt 4.4).

Heparyny niskocząsteczkowe (LMWH): nie badano skojarzonego stosowania LMWH, takich jak enoksaparyna i eteksylan dabigatranu. Po zmianie trzydniowego leczenia, w trakcie którego podawano podskórnie 40 mg enoksaparyny raz na dobę, 24 godziny po ostatniej dawce enoksaparyny, ekspozycja na dabigatran była nieco niższa niż po podaniu samej dawki eteksylanu dabigatranu (pojedyncza dawka 220 mg). Wyższą aktywność anty-FXa/FIIa obserwowano po podaniu eteksylanu dabigatranu po wstępnym leczeniu enoksaparyną w porównaniu do ekspozycji po leczeniu tylko eteksylanem dabigatranu. Uważa się, że jest to spowodowane efektem przeniesienia leczenia enoksaparyną i nie jest uznawane za znaczące klinicznie. Wyniki pozostałych testów działania przeciwwązrowego związanego z dabigatranem nie były statystycznie różne w przypadku leczenia wstępnego enoksaparyną.

#### Interakcje związane z właściwościami metabolicznymi eteksylanu dabigatranu i dabigatranu

Eteksylan dabigatranu i dabigatran nie są metabolizowane przez układ enzymatyczny cytochromu P450 i w badaniach *in vitro* nie wpływały na enzymy ludzkiego cytochromu P450. Dlatego nie należy się spodziewać związanych z tym mechanizmem interakcji dabigatranu z innymi lekami.

#### Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

##### *Inhibitory P-glikoproteiny*

Eteksylan dabigatranu jest substratem transportera błonowego P-glikoproteiny. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie silnych inhibitorów P-glikoproteiny (takich jak amiodaron, werapamil, chinidyna, ketokonazol oraz klarytromcyna) spowoduje zwiększone stężenie osoczowe dabigatranu.

Jeśli nie podano inaczej, podczas jednoczesnego podawania dabigatranu z silnymi inhibitorami P-glikoproteiny zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Badanie krzepliwości może być pomocne w określeniu pacjentów ze zwiększonym

ryzykiem krwawienia spowodowanym zwiększoną ekspozycją na dabigatran (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Stosowanie układowe ketokonazolu, cyklosporyny, itrakonazolu i takrolimusu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność w przypadku innych silnych inhibitorów P-glikoproteiny (np. amiodaron, chinidyna lub werapamil) (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Ketokonazol: ketokonazol zwiększał całkowite wartości  $AUC_{0-\infty}$  oraz  $C_{max}$  odpowiednio o 138% i 135% po podaniu jednorazowej dawki 400 mg oraz odpowiednio o 153% i 149% po podaniu wielokrotnym dawki 400 mg ketokonazolu raz na dobę. Ketokonazol nie wpływał na czas do osiągnięcia wartości maksymalnej, okres półtrwania w fazie końcowej ani na średni czas przebywania leku w organizmie (patrz punkt 4.4). Jednoczesne leczenie ketokonazolem podawanym układowo jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Amiodaron: w trakcie jednoczesnego podawania produktu Pradaxa z amiodaronem w dawce pojedynczej wynoszącej 600 mg zasadniczo nie stwierdzano zmian stopnia i szybkości wchłaniania amiodaronu i jego czynnego metabolitu DEA. Stwierdzono zwiększenie wartości AUC i  $C_{max}$  dabigatranu odpowiednio o około 60% i 50 %. Mechanizm interakcji nie został całkowicie wyjaśniony. Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu, możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami istnieje przez kilka tygodni po odstawieniu amiodaronu (patrz punkty 4.2 i 4.4). Zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne w przypadku jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu z amiodaronem, szczególnie pod kątem krwawień, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Chinidyna: chinidynę podawano w dawce 200 mg co dwie godziny, aż do łącznej dawki 1000 mg. Eteksylan dabigatranu podawano dwa razy na dobę w ciągu 3 kolejnych dni, 3 dnia z chinidyną lub bez niej. W przypadku jednoczesnego stosowania chinidyny, wartości  $AUC_{\tau,ss}$  oraz  $C_{max,ss}$  dabigatranu były zwiększone średnio odpowiednio o 53% i 56% (patrz punkt 4.2 i 4.4). W przypadku jednoczesnego podawania eteksylanu dabigatranu z chinidyną zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne, szczególnie pod kątem krwawień, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Werapamil: w trakcie jednoczesnego podawania eteksylanu dabigatranu (150 mg) z doustnym werapamilem,  $C_{max}$  i AUC dabigatranu uległy zwiększeniu, lecz zakres tych zmian różnił się w zależności od momentu podawania werapamilu i jego postaci farmaceutycznej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Największy wzrost ekspozycji na dabigatran obserwowano po pierwszej dawce produktu leczniczego werapamilu o natychmiastowym uwalnianiu podanej godzinę przed podaniem eteksylanu dabigatranu (zwiększenie  $C_{max}$  o około 180% i AUC o około 150%). Wynik ten ulegał stopniowemu zmniejszaniu przy podawaniu produktu leczniczego o przedłużonym uwalnianiu (zwiększenie  $C_{max}$  o około 90% i AUC o około 70%) i przy podawaniu dawek wielokrotnych werapamilu (zwiększenie  $C_{max}$  o około 60% i AUC o około 50%).

U pacjentów otrzymujących jednocześnie eteksylan dabigatranu i werapamil dawkę produktu Pradaxa należy zmniejszyć do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2). Podczas jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu i werapamilu zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne pacjentów, szczególnie pod kątem krwawień, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Nie stwierdzono żadnych istotnych interakcji podczas podawania werapamilu dwie godziny po eteksylanie dabigatranu (wzrost  $C_{max}$  o około 10% i AUC o około 20%). Wyjaśnia się to pełnym wchłonięciem dabigatranu po dwóch godzinach (patrz punkt 4.4).

Klarytromycyna: w trakcie jednoczesnego podawania zdrowym ochotnikom klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) z eteksylanem dabigatranu stwierdzono wzrost AUC o około 19% i  $C_{max}$  o około 15%, przy czym nie towarzyszyły temu żadne problemy związane z bezpieczeństwem klinicznym. Nie można jednak wykluczyć klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania

klarytromycyny u osób chorych otrzymujących dabigatran. W związku z powyższym podczas jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu i klarytromycyny powinno się prowadzić ściśle monitorowanie stanu pacjenta, szczególnie pod kątem krwawień, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Następujące silne inhibitory P-glikoproteiny nie były badane klinicznie, jednak na podstawie wyników badań *in vitro*, można oczekiwać podobnego działania, jak w przypadku ketokonazolu: itrakonazol, takrolimus i cyklosporyna, które są przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Brak wyników z badań klinicznych lub badań *in vitro* dla pozakonazolu, który nie jest zalecany w jednoczesnym stosowaniu z produktem Pradaxa. Brak wystarczających danych dotyczących jednoczesnego podawania produktu Pradaxa z dronedaronem, zatem ich jednoczesne stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

#### *Produkty lecznicze zwiększające aktywność P-glikoproteiny*

Jednoczesne podawanie leków pobudzających aktywność P-glikoproteiny (takich jak ryfampicyna lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), karbamzepina lub fenytoina) może zmniejszać stężenia dabigatranu, zatem należy go unikać (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Ryfampicyna: wstępne dawkowanie ryfampicyny w dawce 600 mg raz na dobę przez siedem dni zmniejszało całkowity pik dabigatranu i ekspozycję całkowitą odpowiednio o 65,5% i 67%. Działanie pobudzające było zmniejszone, prowadząc do ekspozycji dabigatranu zbliżonej do wartości referencyjnej do siódmego dnia po przerwaniu leczenia ryfampicyną. Przez kolejne siedem dni nie obserwowano dalszego zwiększania biodostępności.

#### *Pozostałe leki wpływające na P-glikoproteinę*

Inhibitory proteazy, w tym rytonawir, oraz ich skojarzenia z innymi inhibitorami proteazy wpływają na P-glikoproteinę (jako inhibitor, bądź jako induktor). Inhibitory proteazy nie były badane, zatem nie są zalecane do jednoczesnego stosowania z produktem Pradaxa.

#### *Substrat P-glikoproteiny*

Digoksyna: gdy produkt Pradaxa podawano jednocześnie z digoksyną w badaniu z udziałem 24 zdrowych uczestników, nie obserwowano wpływu na digoksynę, ani istotnych klinicznie zmian pod względem ekspozycji na dabigatran.

#### *pH żołądka*

Pantoprazol: w trakcie jednoczesnego podawania produktu Pradaxa z pantoprazolem stwierdzono zmniejszenia pola pod krzywą zależności stężenia dabigatranu w osoczu od czasu o około 30%. Pantoprazol i inne inhibitory pompy protonowej podawano jednocześnie z produktem Pradaxa w badaniach klinicznych. Nie zaobserwowano wówczas wpływu tego skojarzenia na skuteczność leczenia.

Ranitydyna: stosowanie ranitydyny jednocześnie z produktem Pradaxa nie wywierało istotnego klinicznie wpływu na stopień wchłaniania dabigatranu.

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

### *Ciąża*

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Pradaxa u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.



Kobiety w wieku rozrodczym powinny zapobiegać zajściu w ciążę w trakcie leczenia eteksylanem dabigatranu. Produktu Pradaxa nie należy stosować podczas ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

#### Karmienie piersią

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu dabigatranu na dzieci w okresie karmienia piersią.

Należy przerwać karmienie piersią w trakcie leczenia produktem Pradaxa.

#### Płodność

Brak danych dotyczących ludzi.

W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ produktu na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby zagnieźdżeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieźdzeniem po dawce 70 mg/kg (pięć razy większej od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów). Nie obserwowano innego wpływu na płodność u samic. Nie obserwowano wpływu na płodność u samców. Po dawkach toksycznych dla matek (od pięcio- do dziesięciokrotnie większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów) u szczurów i królików stwierdzono zmniejszenie masy ciała i przeżywalności płodów, łącznie ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po dawkach toksycznych dla samic (cztery razy większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów).

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

W kluczowym badaniu oceniającym prewencję udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków randomizowano ogółem 12091 pacjentów. Spośród tych pacjentów 6059 było leczonych dawką eteksylanu dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę, zaś 5983 otrzymywało dawki 110 mg dwa razy na dobę.

Ogółem działania niepożądane występowały u 22% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej (leczenie długotrwałe przez okres do trzech lat).

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym były krwawienia, występujące ogółem u około 16,5% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej.

Chociaż w badaniach klinicznych przypadki krwawienia zdarzały się rzadko, nie można wykluczyć wystąpienia dużego lub silnego krwawienia, które niezależnie od lokalizacji może zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do kalectwa, a nawet zgonu.

### Działania niepożądane

W Tabeli 3 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane podczas programu zapobiegania udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz następującej częstości 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 ( $< 1/10\ 000$ ); nie znane (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

	Prewencja udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków	
Klasyfikacja układów i narządów / preferowane określenia	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę
Liczba leczonych pacjentów	5983	6059
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	Często	Często
Obniżone stężenie hemoglobiny	Niezbyt często	Niezbyt często
Małopłytkowość	Niezbyt często	Niezbyt często
Obniżenie hematokrytu	Rzadko	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego		
Nadwrażliwość na lek	Niezbyt często	Niezbyt często
Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często
Pokrzywka	Rzadko	Rzadko
Skurcz oskrzeli	Nie znane	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego		
Krwawienie wewnątrzczaszkowe	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń		
Krwiak	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		
Krwawienie z nosa	Często	Często
Krwioplucie	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często	Często
Ból brzucha	Często	Często
Biegunka	Często	Często
Niestrawność	Często	Często
Nudności	Często	Często
Krwawienie z odbytu	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwawienie z guzków krwawniczych	Niezbyt często	Niezbyt często
Owrzodzenie żołądka i dwunastnicy	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie żołądka i przełyku	Niezbyt często	Niezbyt często
Choroba refluksowa przełyku	Niezbyt często	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często
Problemy z przełykaniem	Niezbyt często	Niezbyt często

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Nieprawidłowa czynność wątroby / nieprawidłowe parametry czynności wątroby	Często	Często
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Rzadko	Rzadko
Hiperbilirubinemia	Rzadko	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanek podskórnych		
Krwotok podskórny	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		
Wylew krwi do stawu	Rzadko	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Krwotok z dróg moczowo-płciowych	Niezbyt często	Często
Krwiomocz	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko	Rzadko
Krwotok w miejscu wprowadzenia cewnika	Rzadko	Rzadko
Urazy i zatrucia		
Krwotok w miejscu nacięcia	Niezbyt często	Niezbyt często

### Krwawienie

W Tabeli 4 przedstawiono epizody krwawienia w podziale na duże i wszystkie krwawienia w kluczowym badaniu w zapobieganiu udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków.

	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6022
Duże krwawienie	342 (2,87 %)	399 (3,32 %)	421 (3,57 %)
Krwawienie wewnątrczaszkowe	27 (0,23 %)	38 (0,32 %)	90 (0,76 %)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	134 (1,14 %)	186 (1,57 %)	125 (1,07 %)
Krwawienie ze skutkiem śmiertelnym	23 (0,19 %)	28 (0,23 %)	39 (0,33 %)
Małe krwawienie	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Każde krwawienie	1754 (14,74 %)	1993 (16,56 %)	2166 (18,37 %)

Duże krwawienia zdefiniowano jako spełniające jedno lub więcej z następujących kryteriów: krwawienie związane ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o co najmniej 20 g/l lub powodujące konieczność transfuzji co najmniej 2 jednostek krwi lub koncentratu krwinek. Krwawienie objawowe w krytycznym miejscu lub narządzie: wewnątrzgłowe, wewnątrzczaszkowe, dordzeniowe lub domięśniowe z zespołem ciasnoty, krwawienie pozaozowe, krwawienie dostawowe lub krwawienie do jamy osierdziejowej.

Duże krwawienia klasyfikowano jako zagrażające życiu, jeśli spełniały jedno lub więcej następujących kryteriów: krwawienie o skutku śmiertelnym, objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe, zmniejszenie stężenia hemoglobiny o co najmniej 50 g/l; transfuzja co najmniej 4 jednostek krwi lub koncentratu krwinek; krwawienie związane z niedociśnieniem wymagające podania dożylnych środków inotropowych; krwawienie wymagające interwencji chirurgicznej.

U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę lub 150 mg dwa razy na dobę występowało znamienne niższe ryzyko zagrażającego życiu krwawienia i krwawienia wewnątrzczaszkowego w porównaniu do warfaryny [ $p < 0,05$ ]. Obie dawki eteksylanu dabigatranu powodowały również znamienne niższy odsetek łącznych krwawień. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę występowało znamienne niższe ryzyko dużych krwawień w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 0,80 [ $p = 0,0026$ ]). U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę występowało znamienne wyższe ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 1,47 [ $p=0,0008$ ]). Działanie to obserwowano głównie u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat.

Korzyść kliniczna dabigatranu pod względem zapobiegania udarom i zatorowości systemowej oraz zmniejszone ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego w porównaniu do warfaryny występowała we wszystkich indywidualnych podgrupach pacjentów, tj. pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, w podeszłym wieku, przyjmujących jednocześnie inne leki, takie jak leki przeciwplatekcyjne lub inhibitory glikoproteiny P. Mimo, iż niektóre podgrupy pacjentów są w grupie podwyższonego ryzyka występowania dużego krwawienia w przypadku stosowania leku przeciwzakrzepowego, nadmierne ryzyko krwawienia w przypadku dabigatranu wynika z krwawienia z przewodu pokarmowego, które występuje na ogół w ciągu pierwszych 3 - 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia eteksylanem dabigatranu.

#### Zawał mięśnia sercowego

W badaniu RE-LY, w porównaniu do warfaryny roczny odsetek zawałów mięśnia sercowego u pacjentów przyjmujących eteksylan dabigatranu był podwyższony z 0,64% (warfaryna) do 0,82% (eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę) / 0,81% (eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę) (patrz punkt 5.1).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Większe niż zalecane dawki eteksylanu dabigatranu narażają pacjentów na zwiększone ryzyko krwawienia.

W przypadku podejrzenia przedawkowania testy krzepliwości mogą pomóc w określeniu ryzyka krwawienia (patrz punkty 4.4 i 5.1). Kalibrowany test ilościowy (dTT) lub powtarzane pomiary dTT umożliwiają określenie czasu osiągnięcia określonego stężenia dabigatranu (patrz punkt 5.1), również w przypadku podjęcia innych środków, np. dializy.

Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania leczenia produktem Pradaxa. Brak swoistej odtrutki wobec dabigatranu. W przypadku powikłań krwotocznych konieczne jest przerwanie leczenia i zbadanie źródła krwawienia. Ponieważ dabigatran wydala się przede wszystkim przez nerki, należy utrzymać wystarczającą diurezę. Należy rozważyć podjęcie właściwego leczenia

podtrzymującego, np. hemostazy chirurgicznej lub przetoczenia osocza objętości krwi, w zależności od decyzji lekarza.

Ze względu na niskie wiązanie z białkami, dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy; istnieją ograniczone dane kliniczne uzasadniające przydatność kliniczną tej metody w badaniach klinicznych.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: bezpośredni inhibitor trombiny, kod ATC: B01AE07.

Eteksylan dabigatranu jest niskocząsteczkowym prolekiem pozbawionym działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym eteksylan dabigatranu jest szybko wchłaniany i ulega przemianie do dabigatranu w drodze katalizowanej przez esterazę hydrolizy w osoczu i w wątrobie. Dabigatran jest silnie działającym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny i główną substancją czynną znajdującą się w osoczu.

Zahamowanie trombiny (proteaza serynowa) zapobiega powstawaniu zakrzepu, ponieważ umożliwia ona przemianę fibrynogenu w fibrynę w trakcie kaskady krzepnięcia. Dabigatran hamuje również wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.

Badania na zwierzętach prowadzone *in vivo* i *ex vivo* wykazały skuteczność i aktywność przeciwwzakrzepową dabigatranu po podaniu dożylnym i eteksylanu dabigatranu po podaniu doustnym wobec różnych modeli zwierzęcych zakrzepicy.

Istnieje ścisły związek pomiędzy stężeniem dabigatranu w osoczu, a działaniem przeciwwzakrzepowym na podstawie badań klinicznych fazy II.

Średnia geometryczna maksymalnego stężenia osoczkowego dabigatranu w stanie nasycenia, mierzona około dwie godziny po podaniu 150 mg eteksylanu dabigatranu dwa razy na dobę, wynosiła 175 ng/ml, w zakresie 117-275 ng/ml (25-75 percentyl). Średnia geometryczna minimalnego stężenia dabigatranu, mierzona rano, na końcu przedziału dawkowania (tj. 12 godzin po podaniu dawki wieczornej 150 mg dabigatranu), wynosiła średnio 91,0 ng/ml, w zakresie 61,0-143 ng/ml (25-75 percentyl).

W przypadku zastosowania dTT, stężenia dabigatranu powyżej 200 ng/ml, mierzone pod koniec przedziału dawkowania po dawkowaniu 150 mg dwa razy na dobę (10-16 godzin po podaniu poprzedniej dawki) były związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.4 i 4.9).

Dane kliniczne dotyczące skuteczności eteksylanu dabigatranu pochodzą z badania RE–LY (Randomizowana Ocena Długotrwałego Leczenia Przeciwwzakrzepowego), wieloośrodkowego, wielonarodowego, badania z randomizacją w grupach równoległych dwóch zaślepionych dawek eteksylanu dabigatranu (110 mg i 150 mg dwa razy na dobę) w porównaniu do warfaryny podawanej metodą otwartej próby u pacjentów z migotaniem przedsionków z grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka udaru i zatorowości systemowej. Celem pierwszorzędowym badania było określenie, czy eteksylan dabigatranu był nie gorszy niż warfaryna w zmniejszaniu częstości występowania złożonego punktu końcowego w postaci udaru i zatorowości systemowej. Analizowano również przewagę statystyczną.

W badaniu RE–LY randomizowano ogółem 18113 pacjentów, których średni wiek wynosił 71,5 lat, a średnia ocena punktowa w skali CHADS<sub>2</sub> wynosiła 2,1. Populacja pacjentów składała się w 64% z mężczyzn, 70% rasy białej i 16% rasy azjatyckiej. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej warfarynę, średni odsetek czasu, w którym INR 2-3 mieścił się w zakresie terapeutycznym (TTR) wynosił 64,4% (mediana TTR 67%).

Badanie RE-LY wykazało, że eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg dwa razy na dobę jest nie gorszy od warfaryny w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków, zmniejszając ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego, całkowitego krwawienia oraz dużego krwawienia. Dawka 150 mg dwa razy na dobę powodowała znaczne zmniejszenie ryzyka udaru niedokrwinnego i krwotocznego, zgonu z przyczyn naczyniowych, krwawienia wewnątrzczaszkowego oraz krwawienia całkowitego w porównaniu do warfaryny. Odsetek zawałów mięśnia sercowego był nieznacznie podwyższony w przypadku stosowania eteksylanu dabigatranu w dawce 110 mg dwa razy na dobę oraz 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny (odpowiednio współczynnik ryzyka 1,29;  $p = 0,0929$  i współczynnik ryzyka 1,27;  $p = 0,1240$ ). W przypadku poprawy monitorowania INR obserwowane korzyści eteksylanu dabigatranu w porównaniu do warfaryny maleją.

Tabele 5-7 przedstawiają szczegóły kluczowych wyników w populacji ogólnej.

Tabela 5: Analiza pierwszego wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) podczas badania RE-LY.

	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6022
Udar i/lub zatorowość systemowa			
Częstość występowania (%)	183 (1,54)	134 (1,11)	202 (1,71)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,90 (0,74, 1,10)	0,65 (0,52, 0,81)	
Wartość p przewagi	$p = 0,2943$	$p = 0,0001$	

% dotyczy rocznego odsetka epizodów

Tabela 6: Analiza pierwszego wystąpienia udaru niedokrwinnego lub krwotocznego podczas badania RE-LY.

	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę	Warfa ryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6 022
Udar			
Częstość występowania (%)	171 (1,44)	122 (1,01)	186 (1,58)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
Wartość p	0,38	0,0001	
Zatorowość systemowa			
Częstość występowania (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
Wartość p	0,3099	0,16	
Udar niedokrwieny			

Częstość występowania (%)	152 (1,28)	103 (0,86)	134 (1,14)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95 % CI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,75 (0,58, 0,97)	
Wartość p	0,3139	0,0296	
Udar krwotoczny			
Częstość występowania (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95 % CI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
Wartość p	< 0,001	< 0,001	

% dotyczy rocznego odsetka epizodów

Tabela 7: Analiza umieralności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu RE-LY.

	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę	Warfa ryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6022
Umieralność całkowita			
Częstość występowania (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
Wartość p	0,1308	0,0517	
Umieralność z przyczyn naczyniowych			
Częstość występowania (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
Wartość p	0,2081	0,0430	

% dotyczy rocznego odsetka epizodów

Tabele 8-9 przedstawiają wyniki pierwszorzędnego punktu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w odpowiednich subpopulacjach.

W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego, udaru i zatorowości systemowej, nie zidentyfikowano żadnych podgrup (tj. wiekowych, masy ciała, płci, czynności nerek, pochodzenia etnicznego itp.) o różnym współczynniku ryzyka w porównaniu do warfaryny.

Tabela 8: Współczynnik ryzyka i 95% CI dla udaru / zatorowości systemowej według podgrup.

Punkt końcowy	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny
Wiek (lata)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65 ≤ i < 75	0,87 (0,62, 1,20)	0,68 (0,47, 0,96)
≥ 75	0,88 (0,66, 1,17)	0,67 (0,49, 0,90)
≥ 80	0,68 (0,44, 1,05)	0,65 (0,43, 1,00)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ i < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,47 (0,30, 0,74)
50 ≤ i < 80	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
≥ 80	0,83 (0,52, 1,32)	0,71 (0,44, 1,15)

W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego bezpieczeństwa stosowania dla dużych krwawień obserwowano interakcje pomiędzy wpływem leczenia a wiekiem. Ryzyko względne krwawienia u pacjentów otrzymujących dabigatran w porównaniu do warfaryny zwiększało się z wiekiem. Ryzyko względne było największe u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Nie obserwowano istotnych interakcji wpływu leczenia w podgrupach według czynności nerek oraz oceny punktowej w skali CHADS<sub>2</sub>.

Tabela 9: Współczynnik ryzyka oraz 95% CI dla dużych krwawień według podgrup.

Punkt końcowy	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny
Wiek (lata)		
< 65	0,33 (0,19, 0,59)	0,36 (0,21, 0,62)
65 ≤ i < 75	0,70 (0,56, 0,89)	0,80 (0,64, 1,00)
≥ 75	1,01 (0,83, 1,23)	1,18 (0,98, 1,43)
≥ 80	1,12 (0,84, 1,49)	1,35 (1,03, 1,77)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ i < 50	1,00 (0,77, 1,29)	0,94 (0,72, 1,21)
50 ≤ i < 80	0,76 (0,61, 0,93)	0,89 (0,73, 1,08)
≥ 80	0,59 (0,43, 0,82)	0,84 (0,62, 1,13)

#### Populacja dzieci i młodzieży

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pradaxa we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w prewencji powikłań zakrzepowozatorowych w dopuszczonym wskazaniu (w celu uzyskania informacji o stosowaniu u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2).

#### Pochodzenie etniczne

Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic pomiędzy pacjentami rasy białej, rasy czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, Japończyków lub Chińczyków.



## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym eteksylan dabigatranu ulega szybkiej i całkowitej przemianie do dabigatranu, który stanowi czynną postać leku w osoczu. Główną reakcją metaboliczną jest rozszczepienie proleku eteksylanu dabigatranu w drodze hydrolizy katalizowanej przez esterazę do substancji czynnej, dabigatranu. Bezwzględna dostępność biologiczna dabigatranu po podaniu doustnym produktu Pradaxa wynosiła około 6,5%.

Po doustnym podaniu produktu Pradaxa u zdrowych ochotników profil farmakokinetyczny dabigatranu w osoczu charakteryzuje się szybkim zwiększeniem jego stężenia osoczowego z uzyskaniem C<sub>max</sub> w ciągu 0,5 do 2,0 godzin po podaniu.

### Wchłanianie

W badaniu oceniającym pooperacyjne wchłanianie eteksylanu dabigatranu po upływie 1 - 3 godzin od zabiegu chirurgicznego wykazano względnie powolne wchłanianie produktu w porównaniu do zdrowych ochotników, z jednostajnym przebiegiem zmian stężenia w osoczu w czasie, bez dużych wartości maksymalnego stężenia w osoczu. Produkt osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu sześciu godzin od podania w okresie pooperacyjnym ze względu na oddziaływanie takich czynników, jak znieczulenie ogólne, porażenie mięśniówki przewodu pokarmowego i skutki zabiegu chirurgicznego, niezależnie od postaci, w jakiej występuje doustnie podawany produkt leczniczy. W innym badaniu wykazano, że spowolnienie i opóźnienie wchłaniania ma miejsce na ogół wyłącznie w dniu operacji. W późniejszych dniach dabigatran szybko się wchłania, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu dwóch godzin po podaniu.

Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną eteksylanu dabigatranu, jednak wydłuża czas do uzyskania maksymalnego stężenia leku w osoczu o 2 godziny.

Dostępność biologiczna po podaniu doustnym może być zwiększona o 75% w porównaniu do kapsułki referencyjnej, jeśli peletki są przyjmowane bez otoczki kapsułki z hydroksypropylometylocelulozy (HMPC). Zatem w użytku klinicznym nie należy naruszać integralności kapsułki w celu uniknięcia nieumyślnego zwiększenia dostępności biologicznej eteksylanu dabigatranu. W związku z tym, należy pouczyć pacjentów, aby nie otwierali kapsułek i nie przyjmowali samych peletek (np. poproszonych na jedzenie lub wrzuconych do napoju) (patrz punkt 4.2).

### Dystrybucja

Zaobserwowano, że dabigatran wiąże się z ludzkimi białkami osocza w małym stopniu (34 - 35%), niezależnie od stężenia. Objętość dystrybucji dabigatranu wynosząca od 60 do 70 l przekraczała objętość całkowitej ilości wody zawartej w organizmie, co wskazuje na umiarkowaną dystrybucję tkankową dabigatranu.

C<sub>max</sub> i pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu były proporcjonalne do dawki. Wartości stężenia dabigatranu w osoczu zmniejszały się dwuwykładniczo, przy czym średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił u zdrowych ochotników 11 godzin. Po dawkowaniu wielokrotnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił od około 12 do 14 godzin. Okres półtrwania nie zależał od dawki. Okres półtrwania jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, zgodnie z Tabelą 10.

### Metabolizm i wydalanie

Badano metabolizm i wydalanie dabigatranu po podaniu pojedynczej dawki dożylniej dabigatranu znakowanego radioaktywnie u zdrowych mężczyzn. Po podaniu dożylnym wykryto, że znakowany radioaktywnie dabigatran wydala się przede wszystkim z moczem (85%). Z kałem uległo wydaleniu 6% podanej dawki. Stopień odzysku radioaktywności całkowitej wahał się od 88 do 94% podanej dawki w ciągu 168 godzin od jej podania.

Dabigatran ulega sprzęganiu, z powstaniem czynnych farmakologicznie acyloglukuronidów. Istnieją cztery izomery pozycyjne: 1-O, 2-O, 3-O i 4-O-acyloglukuronid; każdy z nich odpowiada za mniej niż 10% całkowitego stężenia dabigatranu w osoczu. Ślady innych metabolitów były wykrywalne wyłącznie przy użyciu metod analitycznych o wysokiej czułości. Dabigatran ulega wydaleniu przede wszystkim w postaci niezmienionej z moczem, z szybkością około 100 ml/min, odpowiednio do wskaźnika przesączania kłębuszkowego.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Niewydolność nerek

W badaniach I fazy całkowity wpływ dabigatranu na organizm (AUC) po doustnym podaniu produktu Pradaxa jest około 2,7 razy większy u ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCL pomiędzy 30 - 50 ml/min) niż u osób bez niewydolności nerek.

U małej liczby ochotników z ciężką niewydolnością nerek (CrCL 10 - 30 ml/min), całkowity wpływ dabigatranu na organizm (AUC) był około sześć razy większy, a okres półtrwania około dwa razy dłuższy niż w populacji bez niewydolności nerek (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Tabela 10: Okres półtrwania całkowitego dabigatranu u zdrowych pacjentów oraz pacjentów z niewydolnością nerek.

Wskaźnik przesączania kłębuszkowego (CrCL) [ml/min]	gMean (gCV %; zakres) okres półtrwania [h]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0–21,6)
≥ 50 i < 80	15,3 (42,7 %; 11,7–34,1)
≥ 30 i < 50	18,4 (18,5 %; 13,3–23,0)
< 30	27,2 (15,3 %; 21,6–35,0)

Mediana CrCL w badaniu RE–LY wynosiła 68,4 ml/min. U blisko połowy (45,8%) pacjentów w badaniu RE–LY wartość wynosiła > 50 - < 80 ml/min. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCL pomiędzy 30 - 50 ml/min) stężenia osoczowe dabigatranu przed podaniem i po podaniu dawki były odpowiednio średnio 2,29-krotnie i 1,81-krotnie wyższe w porównaniu do pacjentów bez niewydolności nerek (CrCL ≥ 80 ml/min).

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Badania farmakokinetyczne I fazy przeprowadzone wyłącznie z udziałem pacjentów w podeszłym wieku wykazały zwiększenie AUC o 40 - 60% i zwiększenie C<sub>max</sub> o ponad 25% w porównaniu do młodych pacjentów.

Wpływ wieku na całkowity wpływ dabigatranu na organizm potwierdzono w badaniu RE–LY, w którym obserwowano wyższe o około 31% stężenia minimalne u pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz o około 22% niższe stężenia minimalne u pacjentów w wieku < 65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku pomiędzy 65 i 75 lat (patrz punkty 4.2 i 4.4).

##### Niewydolność wątroby

U 12 pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopnia B wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie stwierdzono zmian całkowitego wpływu dabigatranu na organizm w porównaniu do 12 pacjentów z grupy kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

##### Masa ciała

Minimalne stężenia dabigatranu były o około 20% niższe u pacjentów o masie ciała > 100 kg w porównaniu do pacjentów o masie ciała 50 - 100 kg. Większość pacjentów (80,8%) mieściła się w kategorii wagowej ≥ 50 kg i < 100 kg bez wyraźnej różnicy (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dane kliniczne u pacjentów o masie ciała < 50 kg są ograniczone.

## Płeć

U pacjentek płci żeńskiej z migotaniem przedsionków stężenie minimalne w trakcie po podaniu dawki były średnio 30% wyższe. Nie zaleca się modyfikacji dawkowania (patrz punkt 4.2).

## Pochodzenie etniczne

Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic pomiędzy pacjentami rasy białej, czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, rasy żółtej pod względem właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych dabigatranu.

## Interakcje farmakokinetyczne

Prolek eteksylan dabigatranu, a nie dabigatran, jest substratem transportera błonowego P-glikoproteiny. W związku z tym badano jednoczesne stosowanie inhibitorów białka transportowego p-glikoproteiny (amiodaron, werapamil, klarytromycyna, chinidyna i ketokonazol) oraz leków indukujących (ryfampicyna) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Badania nad interakcjami *in vitro* nie wykazały zahamowania ani indukcji głównych izoenzymów cytochromu P450. Wynik ten potwierdziły badania przeprowadzone *in vivo* z udziałem zdrowych ochotników, u których nie stwierdzono jakichkolwiek interakcji pomiędzy omawianym produktem leczniczym a następującymi substancjami czynnymi: atorwastatyną (CYP3A4), digoksyną (interakcja z białkiem transportowym P-glikoproteiny) i diklofenakiem (CYP2C9).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Skutki stosowania produktu obserwowane w badaniach dotyczących toksyczności dawek wielokrotnych wynikały z nasilonego działania farmakodynamicznego dabigatranu.

Obserwowano wpływ produktu na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby zagnieźdzeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieźdzeniem po dawce 70 mg/kg (pięć razy większej od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów). Po dawkach toksycznych dla matek (od pięcio- do dziesięciokrotnie większej od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów) u szczurów i królików stwierdzono zmniejszenie masy ciała i przeżywalności płodów, łącznie ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po dawkach toksycznych dla samic (cztery razy większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów).

W badaniach toksykologicznych w całym okresie życia u szczurów i myszy, nie stwierdzono dowodów na potencjał tumorogenny dabigatranu po podaniu maksymalnych dawek do 200 mg/kg.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Wypełnienie kapsułki

- Kwas winowy
- Guma arabska
- Hypromeloza
- Dimetykon 350

- Talk
- Hydroksypropyloceluloza

#### Otoczka kapsułki

- Karagen
- Chlorek potasu
- Tytanu dwutlenek
- Indygokarmin (E 132)
- Żółcień pomarańczowa (E 110)
- Hypromeloza
- Woda oczyszczona

#### Czarny tusz do nadruków

- Szelak
- Alkohol N-butyłowy
- Alkohol izopropylowy
- Etanol metylowany
- Żelaza tlenek czarny (E 172)
- Woda oczyszczona
- Glikol propylenowy

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

Blister i butelka: 3 lata.

Po pierwszym otwarciu butelki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 4 miesięcy.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

#### Blister

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

#### Butelka

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko zawierające po 1, 3 lub 6 blistrów (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1) oraz opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania po 60 x 1 kapsułka twarda (180 kapsułek twardych) w perforowanych aluminiowych pojedynczych blistrach.

Blister składa się z aluminiowej folii zamykającej blister, powlekanej kopolimerem akrylanowym polichlorku winylu-polioktanu winylu (PVCAC) mającego kontakt z produktem leczniczym oraz z aluminiowej folii z polichlorkiem winylu (PCV) mającej kontakt z produktem leczniczym.

Butelka propylenowa z zakrętką zawierająca 60 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Podczas wyjmowania kapsułek produktu leczniczego Pradaxa z blistra, należy postępować zgodnie z poniższymi zaleceniami:

- Należy wyjmować z blistra kapsułki twarde poprzez oderwanie folii zabezpieczającej z blistra.
- Nie należy wypychać kapsułek twardych przez folię blistra.
- Należy odkleić folię blistra kapsułek twardych tylko przed wymaganym przyjęciem produktu leczniczego.

Podczas wyjmowania kapsułek twardych z butelki należy postępować zgodnie z następującą instrukcją:

- Zakrętkę należy przycisnąć i odkręcić.

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

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

EU/1/08/442/009  
EU/1/08/442/010  
EU/1/08/442/011  
EU/1/08/442/012  
EU/1/08/442/013

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 Sierpnia 2011

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

## **A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Nie dotyczy

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1. dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

## **• WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

Podmiot odpowiedzialny dostarczy pakiet edukacyjny dla każdego wskazania, skierowany do wszystkich lekarzy, którzy będą przepisywać lub stosować produkt leczniczy Pradaxa. Ten pakiet edukacyjny ma na celu zwiększenie świadomości o potencjalnym ryzyku krwawienia podczas leczenia produktem leczniczym Pradaxa oraz zapewnić wskazówki dotyczące postępowania z tym ryzykiem.

Podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść oraz formę materiałów edukacyjnych, wraz planem komunikowania się z narodowymi właściwymi władzami przed rozpoczęciem rozpowszechniania pakietu edukacyjnego. Pakiet edukacyjny musi być gotowy do dystrybucji w obu wskazaniach terapeutycznych przed wprowadzeniem nowego wskazania (prewencja udarów i zatorowości

systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej czynnikami ryzyka) w państwie członkowskim.

Pakiet edukacyjny dla lekarzy powinien zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Wytyczne dla lekarzy
- Karty ostrzegawcze dla pacjenta

Wytyczne dla lekarzy powinny zawierać następujące kluczowe komunikaty o bezpieczeństwie stosowania:

- Szczegółowe populacje pacjentów potencjalnie zagrożonych wyższym ryzykiem krwawienia
- Zalecenia w sprawie oceny czynności nerek
- Zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki w populacji pacjentów zwiększonego ryzyka
- Postępowanie w przypadku przedawkowania
- Stosowanie testów krzepliwości oraz interpretacja ich wyników
- Dotyczące konieczności przekazania każdemu pacjentowi Karty ostrzegawczej dla pacjenta oraz pouczeniu o:
  - Objawach przedmiotowych i podmiotowych krwawień oraz kiedy zwrócić się o pomoc do ośrodka służby zdrowia
  - Znaczeniu przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania leku
  - Konieczności noszenia ze sobą Karty ostrzegawczej dla pacjenta
  - Konieczności poinformowania lekarzy o przyjmowaniu produktu leczniczego Pradaxa w przypadku konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub procedury inwazyjnej.
- Instrukcja jak przyjmować produkt leczniczy Pradaxa

Karta ostrzegawcza dla pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe komunikaty o bezpieczeństwie stosowania:

- Objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawienia oraz kiedy zwrócić się o pomoc do ośrodka służby zdrowia
- Znaczenie przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania leku
- Konieczność noszenia ze sobą Karty ostrzegawczej dla pacjenta
- Konieczność poinformowania lekarzy o przyjmowaniu produktu leczniczego Pradaxa w przypadku konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub procedury inwazyjnej.
- Instrukcja jak przyjmować produkt leczniczy Pradaxa



### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**SKŁADANE PUDEŁKO NA BLISTER dla 75 mg**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pradaxa 75 mg kapsułki, twarde  
Eteksylan dabigatranu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka, twarda zawiera 75 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 x 1 kapsułka, twarda  
30 x 1 kapsułka, twarda  
60 x 1 kapsułka, twarda

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Stosowanie doustne.  
Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsułek.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/442/001

EU/1/08/442/002

EU/1/08/442/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Pradaxa 75 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**SKŁADANE PUDEŁKO NA BLISTER dla 110 mg**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pradaxa 110 mg kapsułki, twarde  
Eteksylan dabigatranu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka, twarda zawiera 110 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 x 1 kapsułka, twarda  
30 x 1 kapsułka, twarda  
60 x 1 kapsułka, twarda

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Stosowanie doustne.  
Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsułek.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

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

EU/1/08/442/005  
EU/1/08/442/006  
EU/1/08/442/007

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Pradaxa 110 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OPAKOWANIWE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 180 (3 OPAKOWANIA PO 60 KAPSULEK  
TWARDYCH) – BEZ BLUE BOX - 110 mg KAPSUŁKI TWARDE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pradaxa 110 mg kapsułki, twarde  
Eteksylan dabigatranu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka, twarda zawiera 110 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 x 1 kapsułka, twarda. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Stosowanie doustne.  
Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsułek.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

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

EU/1/08/442/014

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Pradaxa 110 mg



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIWE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 180 (3 OPAKOWANIA PO  
60 KAPSULEK TWARDYCH) – OPAKOWANE PRZEZROCYSTĄ FOLIĄ –  
ZAWIERAJĄCE BLUE BOX - 110 mg KAPSUŁKI TWARDE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pradaxa 110 mg kapsułki, twarde  
Eteksylan dabigatranu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka, twarda zawiera 110 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania, każde zawiera 60 x 1 kapsułka twarda.

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Stosowanie doustne.  
Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsulek.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

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

EU/1/08/442/014

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Pradaxa 110 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**SKŁADANE PUDEŁKO NA BLISTER dla 150 mg**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pradaxa 150 mg kapsułki, twarde  
Eteksylan dabigatranu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka, twarda zawiera 150 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 x 1 kapsułka, twarda  
30 x 1 kapsułka, twarda  
60 x 1 kapsułka, twarda

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Stosowanie doustne.  
Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsułek.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

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

EU/1/08/442/009  
EU/1/08/442/010  
EU/1/08/442/011

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Pradaxa 150 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OPAKOWANIWE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 180 (3 OPAKOWANIA PO 60 KAPSULEK  
TWARDYCH) – BEZ BLUE BOX - 150 mg KAPSUŁKI TWARDE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pradaxa 150 mg kapsułki, twarde  
Eteksylan dabigatranu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka, twarda zawiera 150 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 x 1 kapsułka, twarda. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Stosowanie doustne.  
Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsulek.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

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

EU/1/08/442/012

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Pradaxa 150 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIWE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 180 (3 OPAKOWANIA PO 60 KAPSULEK TWARDYCH) – OPAKOWANE PRZEZROCZYSTĄ FOLIĄ – ZAWIERAJĄCE BLUE BOX - 150 mg KAPSUŁKI TWARDE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pradaxa 150 mg kapsułki, twarde  
Eteksylan dabigatranu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka, twarda zawiera 150 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania, każde zawiera 60 x 1 kapsułka, twarda,

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Stosowanie doustne.  
Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsulek.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

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

EU/1/08/442/012

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Pradaxa 150 mg



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER dla 75 mg**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pradaxa 75 mg kapsułki twarde  
Eteksylan dabigatranu

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

 Oderwać folię

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER dla 150 mg**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pradaxa 150 mg kapsułki twarde  
Eteksylan dabigatranu

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER dla 110 mg**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pradaxa 110 mg kapsułki twarde  
Eteksylan dabigatranu

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim (logo)


**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

 Oderwać folię

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWNIACH BEZPOŚREDNICH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE ORAZ OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE NA BUTELKĘ  
dla 75 mg**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pradaxa 75 mg kapsułki, twarde  
Eteksylan dabigatranu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka, twarda zawiera 75 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylamu),

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka),

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 kapsułek, twardych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Stosowanie doustne.  
Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsułek.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności  
Po pierwszym otwarciu produkt należy zużyć w ciągu 4 miesięcy.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

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

EU/1/08/442/004

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Pradaxa 75 mg (dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego, nie dotyczy opakowania bezpośredniego)

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE ORAZ OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE NA BUTELKĘ  
dla 110 mg**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pradaxa 110 mg kapsułki, twarde  
Eteksylan dabigatranu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka, twarda zawiera 110 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylamu),

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka),

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 kapsulek, twardych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Stosowanie doustne.  
Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsulek.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności  
Po pierwszym otwarciu produkt należy zużyć w ciągu 4 miesięcy.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

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

EU/1/08/442/008

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Pradaxa 110 mg (dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego, nie dotyczy opakowania bezpośredniego)

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE ORAZ OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE NA BUTELKĘ  
dla 150 mg**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pradaxa 150 mg kapsułki, twarde  
Eteksylan dabigatranu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka, twarda zawiera 150 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylamu),

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka),

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 kapsulek, twardych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Stosowanie doustne.  
Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsulek.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności  
Po pierwszym otwarciu produkt należy zużyć w ciągu 4 miesięcy.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.



**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

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

EU/1/08/442/013

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Pradaxa 150 mg (dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego, nie dotyczy opakowania bezpośredniego)

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### **Pradaxa 75 mg, kapsulki twarde** Eteksylan dabigatranu

#### **Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Pradaxa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pradaxa
3. Jak przyjmować lek Pradaxa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pradaxa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### **1. Co to jest lek Pradaxa i w jakim celu się go stosuje**

#### Co to jest Pradaxa

Pradaxa to lek, który zawiera eteksylan dabigatranu jako substancję czynną. Jego działanie polega na blokowaniu substancji odpowiedzialnej za powstawanie zakrzepów krwi.

#### W jakim celu stosuje się lek Pradaxa

Lek Pradaxa stosowany jest w zapobieganiu powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach po przebytej operacji wszczepienia protezy stawu biodrowego lub kolanowego.

### **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pradaxa**

#### **Kiedy nie stosować leku Pradaxa**

- jeśli pacjent ma uczulenie na eteksylan dabigatranu, dabigatran lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności nerek.
- jeśli u pacjenta aktualnie występuje krwawienie.
- jeśli u pacjenta występuje choroba dowolnego z narządów wewnętrznych, która zwiększa ryzyko dużego krwawienia.
- jeśli u pacjenta występuje zwiększona skłonność do krwawień. Może być wrodzona, o nieznanej przyczynie lub spowodowana stosowaniem innych leków.
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby, które mogą prowadzić do śmierci.
- jeśli pacjent przyjmuje doustnie ketokonazol lub itrakonazol, leki stosowane w zakażeniach grzybiczych.
- jeśli pacjent przyjmuje cyklosporynę lub takrolimus, leki zapobiegające odrzuceniu przeszczepionego narządu.

## **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania Pradaxa należy zwrócić się do lekarza. Pacjent powinien poinformować lekarza, gdy występują u niego lub występowały w przeszłości jakiegokolwiek stany patologiczne lub choroby, zwłaszcza wymienione poniżej:

- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, wpływająca na wyniki badania krwi nie należy stosować leku Pradaxa.
- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawienia, co może mieć miejsce w następujących sytuacjach:
  - jeśli w ostatnim czasie u pacjenta występowało krwawienie.
  - jeśli u pacjenta wykonano chirurgiczne pobranie wycinka (biopsję) w ciągu ostatniego miesiąca.
  - jeśli u pacjenta wystąpił poważny uraz (np. złamanie nogi, uraz głowy lub jakiegokolwiek uraz wymagający leczenia chirurgicznego).
  - jeśli u pacjenta występuje zapalenie przełyku lub żołądka.
  - jeśli u pacjenta występuje zarzucanie soku żołądkowego do przełyku.
  - jeśli pacjent stosuje leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia.
  - jeśli pacjent stosuje leki przeciwzapalne.
  - jeśli u pacjenta występuje zakażenie w obrębie serca (bakteryjne zapalenie wsierdzia).
  - jeśli u pacjenta występuje umiarkowane zaburzenie czynności nerek.
  - jeśli pacjent jest w wieku powyżej 75 lat.
  - jeśli pacjent waży 50 kg lub mniej.
- jeśli pacjent był lub jest w grupie ryzyka wystąpienia ataku serca.
- jeśli pacjent będzie poddawany planowemu zabiegowi chirurgicznemu. Konieczne jest doraźne przerwanie stosowania leku Pradaxa, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia podczas operacji oraz bezpośrednio po operacji. Jeżeli to możliwe, należy zaprzestać stosowania leku Pradaxa co najmniej 24 godziny przed operacją. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, lekarz może zdecydować o wcześniejszym przerwaniu leczenia.
- jeśli konieczne jest poddanie pacjenta nieplanowemu zabiegowi chirurgicznemu. W miarę możliwości zabieg należy opóźnić co najmniej do 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli opóźnienie zabiegu nie jest możliwe, może występować zwiększone ryzyko krwawienia. Lekarz prowadzący oceni ryzyko krwawienia oraz pilność zabiegu chirurgicznego.
- jeśli pacjent ma cewnik wprowadzony do kręgosłupa:  
Pacjent może zostać poddany zabiegowi wprowadzenia cewnika do kręgosłupa np. w celu znieczulenia lub złagodzenia bólu podczas lub po zabiegu chirurgicznym. W przypadku podawania leku Pradaxa po usunięciu cewnika, lekarz będzie przeprowadzał regularne badania pacjenta.

## **Dzieci i młodzież**

Leku Pradaxa nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

## **Inne leki i Pradaxa**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Na przykład:

- Leki obniżające krzepliwość krwi (np. warfaryna, fenpropakumon, heparyna, kłopidogrel, prasugrel, rywaroksaban)
- Leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. aspiryna)
- Ziele dziurawca, lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji

- Ryfampicyna lub klarytromycyna, oba antybiotyki
- Leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (np. amiodaron, dronedaron, chinidyna, werapamil)  
U pacjentów stosujących leki zawierające amiodaron, chinidynę lub werapamil należy zmniejszyć dawkę leku Pradaxa do 150 mg podawaną raz na dobę w postaci 2 kapsułek 75 mg ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Należy stosować lek Pradaxa i leki zawierające werapamil w tym samym czasie.  
Pacjenci stosujący leki zawierające werapamil, u których czynność nerek jest zmniejszona o ponad połowę, powinni zażywać zmniejszoną do 75 mg dawkę leku Pradaxa ze względu na zwiększone ryzyko krwawień.
- Leki stosowane w zakażeniach grzybiczych (np. ketokonazol, itraconazol, flukonazol), chyba, że leki te stosowane są wyłącznie na skórę.
- Leki zapobiegające odrzuceniu narządu po przeszczepie (np. takrolimus, cyklosporyna).
- Leki przeciwwirusowe, stosowane w leczeniu AIDS (np. rytonawir)
- Leki stosowane w leczeniu padaczki (np. karbamazepina, fenytoina)

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Nie wiadomo jaki wpływ dabigatran ma na przebieg ciąży i na nienarodzone dziecko. Nie należy stosować leku Pradaxa w trakcie ciąży, chyba że lekarz stwierdzi, że jest to bezpieczne. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zapobiegać zajściu w ciążę podczas stosowania leku Pradaxa.

W trakcie stosowania leku Pradaxa nie należy karmić piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Wpływ dabigatranu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn nie jest znany. Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy może zacząć prowadzić pojazdy.

### **Pradaxa zawiera żółcień pomarańczową**

Pradaxa kapsułki, twarde zawierają barwnik o nazwie żółcień pomarańczowa, który może powodować reakcje alergiczne.

## **3. Jak przyjmować lek Pradaxa**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

Lek Pradaxa można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy kruszyć, przeżuwać lub wysypywać peletek z kapsułki ponieważ może to wpłynąć na zwiększenie ryzyka krwawienia.

Zwykle zalecana dawka leku Pradaxa wynosi 220 mg raz na dobę (przyjmowana jako 2 kapsułki po 110 mg).

Jeśli czynność nerek jest zmniejszona o ponad połowę lub u pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej, zalecana dawka wynosi 150 mg raz na dobę (przyjmowana jako 2 kapsułki po 75 mg).

U pacjentów stosujących leki zawierające amiodaron, chinidynę lub werapamil zalecana dawka leku Pradaxa wynosi 150 mg raz na dobę (przyjmowana w postaci 2 kapsułek po 75 mg).

Pacjenci stosujący leki zawierające werapamil, u których czynność nerek jest zmniejszona o ponad połowę, powinni zażywać zmniejszoną do 75 mg dawkę leku Pradaxa ze względu na zwiększone ryzyko krwawień.

### Po zabiegu wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego

Stosowanie leku Pradaxa należy rozpocząć od zażycia jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego. Następnie należy stosować 2 kapsułki raz na dobę przez łącznie 10 dni.

### Po zabiegu wszczepienia endoprotezy stawu biodrowego

Stosowanie leku Pradaxa należy rozpocząć od zażycia jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego. Następnie należy stosować 2 kapsułki raz na dobę przez łącznie od 28 do 35 dni.

W obu rodzajach zabiegów, nie należy rozpoczynać leczenia w przypadku krwawienia z miejsca operacji. Jeżeli nie będzie możliwe rozpoczęcie leczenia do następnego dnia po wykonaniu zabiegu chirurgicznego, należy je rozpocząć od dawki 2 kapsułek raz na dobę.

### **Podczas wyjmowania kapsułek leku Pradaxa z blistra należy postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami**

- kapsułki należy wyjmować poprzez oderwanie folii z blistra.
- nie należy wyciskać kapsułek przez folię blistra.
- nie należy odrywać folii, dopóki kapsułka nie jest potrzebna.

### **Podczas wyjmowania kapsułek leku Pradaxa z butelki należy postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami**

- aby otworzyć butelkę, należy wcisnąć i obrócić zakrętkę.

### **Zmiana leku przeciwzakrzepowego**

- *Zmiana leczenia ze stosowania leku Pradaxa na stosowanie leków przeciwzakrzepowych podawanych w zastrzykach:*  
Nie należy rozpoczynać stosowania leków przeciwzakrzepowych podawanych w zastrzykach (np. heparyny) przed upływem 24 godzin od podania ostatniej dawki leku Pradaxa.
- *Zmiana leczenia ze stosowania leków przeciwzakrzepowych podawanych w zastrzykach na stosowanie leku Pradaxa:*  
Rozpocząć przyjmowanie leku Pradaxa od 0 do 2 godzin przed podaniem następnego zastrzyku.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Pradaxa**

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Pradaxa istnieje zwiększone ryzyko krwawienia. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu badania krwi, w celu dokonania oceny ryzyka krwawienia.

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Pradaxa należy skontaktować się z lekarzem. W przypadku wystąpienia krwawienia konieczne może być leczenie chirurgiczne lub przetoczenie krwi.

### **Pominięcie przyjęcia leku Pradaxa**

Kontynuować przyjmowanie pominiętej dobowej dawki leku Pradaxa o tej samej porze następnego dnia.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### **Przerwanie stosowania leku Pradaxa**

Lek Pradaxa należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy przerywać stosowania leku Pradaxa bez porozumienia z lekarzem. Przerwanie stosowania leku Pradaxa może zwiększać ryzyko powstania zakrzepu krwi w żyłę u pacjentów leczonych po zabiegu wszczepiania endoprotezy stawu biodrowego lub kolanowego.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Lek ten wpływa na układ krzepnięcia krwi, dlatego większość działań niepożądanych dotyczy takich objawów, jak siniaki lub krwawienia.

Chociaż w badaniach klinicznych przypadki krwawienia zdarzały się rzadko, nie można wykluczyć wystąpienia dużego lub silnego krwawienia, które niezależnie od lokalizacji – może zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do kalectwa, a nawet zgonu. W niektórych przypadkach te krwawienia mogą nie być widoczne.

W przypadku wystąpienia któregoś z następujących działań niepożądanych należy natychmiast skonsultować się z lekarzem: długotrwałe lub nadmierne krwawienie, wyjątkowe osłabienie, zmęczenie, błądność, zawroty głowy, ból głowy lub niewyjaśniony obrzęk.

Lekarz może zdecydować o objęciu pacjenta ścisłą obserwacją lub zmienić lek.

Działania niepożądane wymienione poniżej pogrupowano według częstości ich występowania:

Znane są następujące działania niepożądane po podaniu leku Pradaxa:

Częste działania niepożądane (występujące u 1 do 10 na 100 pacjentów):

- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych we krwi
- Zmniejszenie zawartości hemoglobiny we krwi (substancji w krwinkach czerwonych)
- Krwawienie z nosa
- Krwawienie do żołądka lub jelit
- Ból brzucha lub żołądka
- Częste oddawanie luźnego lub płynnego stolca
- Niestrawność
- Nudności
- Nieprawidłowe parametry czynności wątroby w badaniach laboratoryjnych

Niezbyt częste działania niepożądane (występujące u 1 do 10 na 1 000 pacjentów):

- Krwawienie  
Krwawienie może wystąpić z guzków krwawniczych, z odbytnicy, pod skórą, do mózgu, do stawu, z powodu urazu lub po urazie lub po zabiegu chirurgicznym.
- Kaszel z krwią lub krew w płwocinie
- Sińce występujące po zabiegu chirurgicznym
- Krwawienie z nacięcia chirurgicznego
- Sączenie się niewielkiej ilości płynu z cięcia wykonanego w trakcie zabiegu chirurgicznego
- Wydzielina z rany (sączenie się płynu z rany pooperacyjnej)
- Krwawienie podskórne (krwiak)
- Krew w moczu, powodująca zabarwienie moczu na różowo lub czerwono
- Obecność krwi w moczu stwierdzona w badaniach laboratoryjnych
- Krew w stolcu oznaczona w badaniach laboratoryjnych
- Zmniejszenie liczby płytek we krwi
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek we krwi po zabiegu chirurgicznym
- Zmniejszenie odsetka czerwonych krwinek we krwi
- Reakcja alergiczna
- Nagła zmiana skóra wpływająca na wygląd i kolor skóry
- Świąd
- Owrzodzenie układu pokarmowego
- Zapalenie błony śluzowej przełyku i żołądka

- Cofanie się treści pokarmowej żołądka do przełyku
- Wymioty
- Trudności z połykaniem

Rzadkie działania niepożądane (występujące u 1 do 10 na 10 000 pacjentów):

- Krwawienie z miejsca podania zastrzyku
- Krwawienie z miejsca wprowadzenia cewnika do żyły
- Wydzielina podbarwiona krwią z miejsca wprowadzenia cewnika do żyły
- Wydzielanie się płynu z rany
- Wydzielanie się płynu z rany pooperacyjnej
- Wysypka skórna w postaci ciemnoczerwonych, wypukłych, swędzących guzków występująca w wyniku reakcji alergicznej

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Trudności z oddychaniem lub świszczący oddech

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz może zdecydować o zmianie leku.

## 5. Jak przechowywać lek Pradaxa

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym, blistrze lub butelce po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Blister: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka: Po pierwszym otwarciu lek należy zużyć w ciągu 4 miesięcy. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Pradaxa

- Substancją czynną jest dabigatran, który jest stosowany w postaci 75 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).
- Ponadto lek zawiera: kwas winowy, gumę arabską, hypromelozę, dimetykon 350, talk i hydroksypropylocelulozę.
- Otoczką kapsułki zawiera: karagen, chlorek potasu, tytanu dwutlenek, indygokarmin, żółcień pomarańczową, hypromelozę i wodę oczyszczoną.
- Czarny tusz do nadruków zawiera: szelak, alkohol N-butyłowy, alkohol izopropylowy, etanol metylowany, żelaza tlenek czarny, wodę oczyszczoną i glikol propylenowy.

### Jak wygląda lek Pradaxa i co zawiera opakowanie

Pradaxa jest kapsułką twardą.



Kapsułki twarde leku Pradaxa 75 mg mają jasnoniebieskie, nieprzezroczyste wieczko i kremowy, nieprzezroczysty korpus z nadrukowanym logo firmy Boehringer Ingelheim na wieczku i kodem „R75” na korpusie kapsułki.

Lek Pradaxa 75 mg kapsułki twarde jest dostępny w opakowaniach zawierających 10 x 1,30 x 1, 60 x 1 kapsułek w aluminiowych, podzielonych na dawki pojedyncze blistrach.

Lek Pradaxa 75 mg kapsułki twarde jest również dostępny w polipropylenowych (plastikowych) butelkach po 60 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

**Wytwórca**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 8900

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Eesti**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 60 80 940

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 699 0 699

**España**

Boehringer Ingelheim España S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 28 00

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH  
Atstovybė Lietuvoje  
Tel: +370 37 473922

**Data zatwierdzenia ulotki:**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### **Pradaxa 110 mg, kapsułki twarde** Eteksylan dabigatranu

#### **Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Pradaxa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pradaxa
3. Jak przyjmować lek Pradaxa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pradaxa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### **1. Co to jest lek Pradaxa i w jakim celu się go stosuje**

#### Co to jest Pradaxa

Pradaxa to lek, który zawiera eteksylan dabigatranu jako substancję czynną. Jego działanie polega na blokowaniu substancji odpowiedzialnej za powstawanie zakrzepów krwi.

#### W jakim celu stosuje się lek Pradaxa

Lek Pradaxa stosowany jest w zapobieganiu powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach po przebytej operacji wszczepienia protezy stawu biodrowego lub kolanowego.

Lek Pradaxa stosowany jest w celu obniżenia ryzyka zwichnięcia naczyń w mózgu i ciele przez powstawanie zakrzepów krwi u pacjentów z niemierną pracą serca (migotanie przedsionków) i dodatkowymi czynnikami ryzyka. Lek Pradaxa należy do grupy produktów rozrzedzających krew, zmniejszających ryzyko powstawania zakrzepów krwi.

### **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pradaxa**

#### **Kiedy nie stosować leku Pradaxa**

- jeśli pacjent ma uczulenie na eteksylan dabigatranu, dabigatran lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności nerek.
- jeśli u pacjenta aktualnie występuje krwawienie.
- jeśli u pacjenta występuje choroba dowolnego z narządów wewnętrznych, która zwiększa ryzyko dużego krwawienia.
- jeśli u pacjenta występuje zwiększona skłonność do krwawień. Może być wrodzona, o nieznanej przyczynie lub spowodowana stosowaniem innych leków.
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby, które mogą prowadzić do śmierci.
- jeśli pacjent przyjmuje doustnie ketokonazol lub itraconazol, leki stosowane w zakażeniach grzybiczych.
- jeśli pacjent przyjmuje cyklosporynę lub takrolimus, leki zapobiegające odrzuceniu przeszczepionego narządu.

## **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania Prdaxa należy zwrócić się do lekarza. Pacjent powinien poinformować lekarza, gdy występują u niego lub występowały w przeszłości jakiegokolwiek stany patologiczne lub choroby, zwłaszcza wymienione poniżej:

- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, wpływająca na wyniki badania krwi nie należy stosować leku Pradaxa.
- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawienia, co może mieć miejsce w następujących sytuacjach:
  - jeśli w ostatnim czasie u pacjenta występowało krwawienie.
  - jeśli u pacjenta wykonano chirurgiczne pobranie wycinka (biopsję) w ciągu ostatniego miesiąca.
  - jeśli u pacjenta wystąpił poważny uraz (np. złamanie nogi, uraz głowy lub jakiegokolwiek uraz wymagający leczenia chirurgicznego).
  - jeśli u pacjenta występuje zapalenie przełyku lub żołądka.
  - jeśli u pacjenta występuje zarzucanie soku żołądkowego do przełyku.
  - jeśli pacjent stosuje leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia.
  - jeśli pacjent stosuje leki przeciwzapalne.
  - jeśli u pacjenta występuje zakażenie w obrębie serca (bakteryjne zapalenie wsierdza).
  - jeśli u pacjenta występuje umiarkowane zaburzenie czynności nerek.
  - jeśli pacjent jest w wieku powyżej 75 lat.
  - jeśli pacjent waży 50 kg lub mniej.
- jeśli pacjent był lub jest w grupie ryzyka wystąpienia ataku serca.
- jeśli pacjent będzie poddawany planowemu zabiegowi chirurgicznemu. Konieczne jest doraźne przerwanie stosowania leku Pradaxa, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia podczas operacji oraz bezpośrednio po operacji. Jeżeli to możliwe, należy zaprzestać stosowania leku Pradaxa co najmniej 24 godziny przed operacją. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, lekarz może zdecydować o wcześniejszym przerwaniu leczenia.
- jeśli konieczne jest poddanie pacjenta nieplanowemu zabiegowi chirurgicznemu. W miarę możliwości zabieg należy opóźnić co najmniej do 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli opóźnienie zabiegu nie jest możliwe, może występować zwiększone ryzyko krwawienia. Lekarz prowadzący oceni ryzyko krwawienia oraz pilność zabiegu chirurgicznego.
- jeśli pacjent ma cewnik wprowadzony do kręgosłupa:  
Pacjent może zostać poddany zabiegowi wprowadzenia cewnika do kręgosłupa np. w celu znieczulenia lub złagodzenia bólu podczas lub po zabiegu chirurgicznym. W przypadku podawania leku Pradaxa po usunięciu cewnika, lekarz będzie przeprowadzał regularne badania pacjenta.

## **Dzieci i młodzież**

Leku Pradaxa nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

## **Inne leki i Pradaxa**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Na przykład:

- Leki obniżające krzepliwość krwi (np. warfaryna, fenpropakumon, heparyna, kłopidogrel, prasugrel, rywaroksaban)
- Leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. aspiryna)

- Ziele dziurawca, lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji
- Ryfampicyna lub klarytromycyna, oba antybiotyki
- Leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (np. amiodaron, dronedaron, chinidyna, werapamil)

#### Zapobieganie powstawaniu zakrzepów krwi po zabiegu wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego lub biodrowego

U pacjentów stosujących leki zawierające amiodaron, chinidynę lub werapamil należy zmniejszyć dawkę leku Pradaxa do 150 mg podawaną raz na dobę w postaci dwóch kapsułek 75 mg ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Należy stosować lek Pradaxa i leki zawierające werapamil w tym samym czasie.

Pacjenci stosujący leki zawierające werapamil, u których czynność nerek jest zmniejszona o ponad połowę, powinni zażywać zmniejszoną do 75 mg dawkę leku Pradaxa ze względu na zwiększone ryzyko krwawień.

#### Zapobieganie zwichnięciu naczyń w mózgu i ciele przez powstawanie zakrzepów krwi, które tworzą się podczas nieprawidłowej pracy serca

U pacjentów stosujących leki zawierające werapamil należy zmniejszyć dawkę leku Pradaxa do 220 mg przyjmowanej w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Należy stosować lek Pradaxa i leki zawierające werapamil w tym samym czasie.

- Leki stosowane w zakażeniach grzybiczych (np. ketokonazol, itraconazol, flukonazol), chyba, że leki te stosowane są wyłącznie na skórę.
- Leki zapobiegające odrzuceniu narządu po przeszczepie (np. takrolimus, cyklosporyna).
- Leki przeciwwirusowe, stosowane w leczeniu AIDS (np. rytonawir)
- Leki stosowane w leczeniu padaczki (np. karbamazepina, fenytoina)

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Nie wiadomo jaki wpływ dabigatran ma na przebieg ciąży i na nienarodzone dziecko. Nie należy stosować leku Pradaxa w trakcie ciąży, chyba że lekarz stwierdzi, że jest to bezpieczne. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zapobiegać zajściu w ciążę podczas stosowania leku Pradaxa.

W trakcie stosowania leku Pradaxa nie należy karmić piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Wpływ dabigatranu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn nie jest znany. Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy może zacząć prowadzić pojazdy.

### **Pradaxa zawiera żółcień pomarańczową**

Pradaxa kapsułki, twarde zawierają barwnik o nazwie żółcień pomarańczowa, który może powodować reakcje alergiczne.

## **3. Jak przyjmować lek Pradaxa**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

Lek Pradaxa można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy kruszyć, przeżuwać lub wysypywać peletek z kapsułki ponieważ może to wpłynąć na zwiększenie ryzyka krwawienia.

### **Należy stosować lek Pradaxa zgodnie z poniższymi zalecaniami:**

#### Zapobieganie powstawaniu zakrzepów krwi po zabiegu wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego lub biodrowego

Zwykle zalecana dawka leku Pradaxa wynosi 220 mg raz na dobę (przyjmowana jako 2 kapsułki po 110 mg).

Jeśli czynność nerek jest zmniejszona o ponad połowę lub u pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej, zalecana dawka wynosi 150 mg raz na dobę (przyjmowana jako 2 kapsułki po 75 mg).

U pacjentów stosujących leki zawierające amiodaron, chinidynę lub werapamil zalecana dawka leku Pradaxa wynosi 150 mg raz na dobę (przyjmowana w postaci 2 kapsułek po 75 mg).

Pacjenci stosujący leki zawierające werapamil, u których czynność nerek jest zmniejszona o ponad połowę, powinni zażywać zmniejszoną do 75 mg dawkę leku Pradaxa ze względu na zwiększone ryzyko krwawień.

#### Po zabiegu wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego

Stosowanie leku Pradaxa należy rozpocząć od zażycia jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego. Następnie należy stosować 2 kapsułki raz na dobę przez łącznie 10 dni.

#### Po zabiegu wszczepienia endoprotezy stawu biodrowego

Stosowanie leku Pradaxa należy rozpocząć od zażycia jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego. Następnie należy stosować 2 kapsułki raz na dobę przez łącznie od 28 do 35 dni.

W obu rodzajach zabiegów, nie należy rozpoczynać leczenia w przypadku krwawienia z miejsca operacji. Jeżeli nie będzie możliwe rozpoczęcie leczenia do następnego dnia po wykonaniu zabiegu chirurgicznego, należy je rozpocząć od dawki 2 kapsułek raz na dobę.

#### Zapobieganie zwichnięciu naczyń w mózgu i ciele przez powstawanie zakrzepów krwi, które tworzą się podczas nieprawidłowej pracy serca

Zwykle zalecana dawka leku Pradaxa wynosi 300 mg przyjmowana w postaci 1 kapsułki 150 mg dwa razy na dobę.

U pacjentów w wieku 80 lat lub powyżej, zalecana dawka leku Pradaxa wynosi 220 mg przyjmowana w postaci 1 kapsułki 110 mg dwa razy na dobę.

Pacjenci stosujący leki zawierające werapamil powinni zażywać zmniejszoną dawkę leku Pradaxa do 220 mg przyjmowaną w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę ze względu na zwiększone ryzyko krwawień.

U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawień lekarz może zalecić stosowanie leku Pradaxa w dawce 220 mg przyjmowane w postaci 1 kapsułki 110 mg dwa razy na dobę.

#### **Podczas wyjmowania kapsułek leku Pradaxa z blistra należy postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami**

- kapsułki należy wyjmować poprzez oderwanie folii z blistra.
- nie należy wyciskać kapsułek przez folię blistra.
- nie należy odrywać folii, dopóki kapsułka nie jest potrzebna.

#### **Podczas wyjmowania kapsułek leku Pradaxa z butelki należy postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami**

- aby otworzyć butelkę, należy wcisnąć i obrócić zakrętkę.

## **Zmiana leku przeciwzakrzepowego**

- *Zmiana leczenia ze stosowania leku Pradaxa na stosowanie leków przeciwzakrzepowych podawanych w zastrzykach:*

### Zapobieganie powstawaniu zakrzepów krwi po zabiegu wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego lub biodrowego

Nie należy rozpoczynać stosowania leków przeciwzakrzepowych podawanych w zastrzykach (np. heparyny) przed upływem 24 godzin od podania ostatniej dawki leku Pradaxa.

### Zapobieganie zwichnięciu naczyń w mózgu i ciele przez powstawanie zakrzepów krwi, które tworzą się podczas nieprawidłowej pracy serca

Nie należy rozpoczynać stosowania leków przeciwzakrzepowych podawanych w zastrzykach (np. heparyny) przed upływem 12 godzin od podania ostatniej dawki leku Pradaxa.

- *Zmiana leczenia ze stosowania leków przeciwzakrzepowych podawanych w zastrzykach na stosowanie leku Pradaxa:*  
Rozpocząć przyjmowanie leku Pradaxa od 0 do 2 godzin przed podaniem następnego zastrzyku, w której zostałby podany następny zastrzyk.

### Zapobieganie zwichnięciu naczyń w mózgu i ciele przez powstawanie zakrzepów krwi, które tworzą się podczas nieprawidłowej pracy serca

- *Zmiana leczenia z leku Pradaxa na leki rozrzedzające krew zawierające antagonistę witaminy K (np. fenpropakumon):*  
Lekarz zaleci wykonanie badań krwi i poinformuje pacjenta, kiedy należy rozpocząć stosowanie antagonisty witaminy K.
- *Zmiana leczenia z leków rozrzedzających krew zawierających antagonistę witaminy K (np. fenpropakumon) na lek Pradaxa:*  
Należy przerwać stosowanie leków zawierających antagonistów witaminy K. Lekarz zaleci wykonanie badań krwi i poinformuje pacjenta, kiedy należy rozpocząć stosowanie leku Pradaxa.

## **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Pradaxa**

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Pradaxa istnieje zwiększone ryzyko krwawienia. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu badania krwi, w celu dokonania oceny ryzyka krwawienia.

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Pradaxa należy skontaktować się z lekarzem. W przypadku wystąpienia krwawienia konieczne może być leczenie chirurgiczne lub przetoczenia krwi.

## **Pominięcie przyjęcia leku Pradaxa**

### Zapobieganie powstawaniu zakrzepów krwi po zabiegu wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego lub biodrowego

Kontynuować przyjmowanie pominiętej dobowej dawki leku Pradaxa o tej samej porze następnego dnia.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### Zapobieganie zwichnięciu naczyń w mózgu i ciele przez powstawanie zakrzepów krwi, które tworzą się podczas nieprawidłowej pracy serca

Pominiętą dawkę można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

## **Przerwanie stosowania leku Pradaxa**

Lek Pradaxa należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy przerywać stosowania leku Pradaxa bez porozumienia z lekarzem. Przerwanie stosowania leku Pradaxa może zwiększać ryzyko



powstania zakrzepu krwi u pacjentów po zabiegu wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego lub biodrowego lub zwiększać ryzyko zwichnięcia naczyń w mózgu lub w ciele u pacjentów z nieprawidłową pracą serca.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Lek ten wpływa na układ krzepnięcia krwi, dlatego większość działań niepożądanych dotyczy takich objawów, jak siniaki lub krwawienia.

Chociaż w badaniach klinicznych przypadki krwawienia zdarzały się rzadko, nie można wykluczyć wystąpienia dużego lub silnego krwawienia, które niezależnie od lokalizacji – może zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do kalectwa, a nawet zgonu. W niektórych przypadkach te krwawienia mogą nie być widoczne.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących działań niepożądanych należy natychmiast skonsultować się z lekarzem: długotrwałe lub nadmierne krwawienie, wyjątkowe osłabienie, zmęczenie, bledność, zawroty głowy, ból głowy lub niewyjaśniony obrzęk.

Lekarz może zdecydować o objęciu pacjenta ścisłą obserwacją lub zmienić lek.

Działania niepożądane wymienione poniżej pogrupowano według częstości ich występowania:

Znane są następujące działania niepożądane po podaniu leku Pradaxa:

Częste działania niepożądane (występujące u 1 do 10 na 100 pacjentów):

- Krwawienie z nosa
- Krwawienie do żołądka lub jelit
- Ból brzucha lub żołądka
- Częste oddawanie luźnego lub płynnego stolca
- Niestrawność
- Nudności
- Nieprawidłowe parametry czynności wątroby w badaniach laboratoryjnych

Niezbyt częste działania niepożądane (występujące u 1 do 10 na 1 000 pacjentów):

- Krwawienie  
Krwawienie może wystąpić z guzków krwawniczych, z odbytnicy, pod skórą, do mózgu.
- Kaszel z krwią lub krew w płwocinie
- Krwawienie z nacięcia chirurgicznego
- Krwawienie podskórne (krwiak)
- Krew w moczu, powodująca zabarwienie moczu na różowo lub czerwono
- Zmniejszenie liczby płytek we krwi
- Reakcja alergiczna
- Nagła zmiana skórna wpływająca na wygląd i kolor skóry
- Świąd
- Owrzodzenie układu pokarmowego
- Zapalenie błony śluzowej przełyku i żołądka
- Cofanie się treści pokarmowej żołądka do przełyku
- Wymioty
- Trudności z połykaniem

Rzadkie działania niepożądane (występujące u 1 do 10 na 10 000 pacjentów):

- Krwawienie z miejsca podania zastrzyku
- Krwawienie z miejsca wprowadzenia cewnika do żyły

- Wysypka skórna w postaci ciemnoczerwonych, wypukłych, swędzących guzków występująca w wyniku reakcji alergicznej

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Trudności z oddychaniem lub świszczący oddech

Mogą wystąpić następujące dodatkowe działania niepożądane:

<u>Zapobieganie powstawaniu zakrzepów krwi po zabiegu wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego lub biodrowego</u>	<u>Zapobieganie zwichnięciu naczyń w mózgu i ciele przez powstawanie zakrzepów krwi, które tworzą się podczas nieprawidłowej pracy serca</u>
Częste działania niepożądane (występujące u 1 do 10 na 100 pacjentów):	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek we krwi</li> <li>- Zmniejszenie ilości hemoglobiny we krwi (substancja znajdująca się w czerwonych krwinkach)</li> </ul>	
Niezbędne częste działania niepożądane (występujące u 1 do 10 na 1 000 pacjentów):	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Krwawienia Krwawienie może wystąpić w stawach, z powodu urazu lub po urazie lub po zabiegu chirurgicznym</li> <li>- Sińce występujące po zabiegu chirurgicznym</li> <li>- Sączenie się niewielkiej ilości płynu z cięcia wykonanego w trakcie zabiegu chirurgicznego</li> <li>- Wydzielina z rany (sączenie się płynu z rany pooperacyjnej)</li> <li>- Krew w moczu oznaczona w badaniach laboratoryjnych</li> <li>- Krew w stolcu oznaczona w badaniach laboratoryjnych</li> <li>- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek we krwi po zabiegu chirurgicznym</li> <li>- Zmniejszenie odsetka czerwonych krwinek we krwi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Krwawienie z penisa/pochwy lub dróg moczowych</li> <li>- Zmniejszenie ilości hemoglobiny we krwi (substancja znajdująca się w czerwonych krwinkach)</li> </ul>
Rzadkie działania niepożądane (występujące u 1 do 10 na 10 000 pacjentów):	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Krwawienie z miejsca wprowadzenia cewnika do żyły</li> <li>- Wydzielanie się płynu z rany</li> <li>- Wydzielanie się płynu z rany pooperacyjnej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Krwawienie dostawowe</li> <li>- Zmniejszenie odsetka czerwonych krwinek we krwi</li> <li>- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych</li> <li>- Zażółcenie skóry lub białówek oczu w wyniku problemów z wątrobą lub krwią</li> </ul>

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz może zdecydować o zmianie leku.

Zapobieganie zwichnięciu naczyń w mózgu i ciele przez powstawanie zakrzepów krwi, które tworzą się podczas nieprawidłowej pracy serca:

W badaniach klinicznych ilość ataków serca z użyciem leku Pradaxa była ilościowo większa niż z użyciem warfaryny. Ogólna liczba wystąpień była niska.

## **5. Jak przechowywać lek Pradaxa**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym, blistrze lub butelce po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Blister: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka: Po pierwszym otwarciu lek należy zużyć w ciągu 4 miesięcy. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Pradaxa**

- Substancją czynną jest dabigatran, który jest stosowany w postaci 110 mg eteksyланu dabigatranu (w postaci mezyłanu).
- Ponadto lek zawiera: kwas winowy, gumę arabską, hypromelozę, dimetykon 350, talk i hydroksypropylocelulozę.
- Otoczka kapsułki zawiera: karagen, chlorek potasu, tytanu dwutlenek, indygo karmin, żółcień pomarańczową, hypromelozę i wodę oczyszczoną.
- Czarny tusz do nadruków zawiera: szelak, alkohol N-butyłowy, alkohol izopropylowy, etanol metylowany, żelaza tlenek czarny, wodę oczyszczoną i glikol propylenowy.

### **Jak wygląda lek Pradaxa i co zawiera opakowanie**

Pradaxa jest kapsułką twardą.

Kapsułki twarde leku Pradaxa 110 mg mają jasnoniebieskie, nieprzezroczyste wieczko i kremowy, nieprzezroczysty korpus z nadrukowanym logo firmy Boehringer Ingelheim na wieczku i kodem „R110” na korpusie kapsułki.

Lek Pradaxa 110 mg kapsułki twarde jest dostępny w opakowaniach zawierających 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 lub opakowaniach zbiorczych zawierających 3 opakowania po 60 x 1 kapsułka twarda (180 kapsułek twardych) w aluminiowych, podzielonych na dawki pojedyncze blistrach.

Lek Pradaxa 110 mg kapsułki twarde jest również dostępny w polipropylenowych (plastikowych) butelkach po 60 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

**Wytwórca**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 8900

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Eesti**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 60 80 940

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 699 0 699

**España**

Boehringer Ingelheim España S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 28 00

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH  
Atstovybė Lietuvoje  
Tel: +370 37 473922

**Data zatwierdzenia ulotki:**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### **Pradaxa 150 mg, kapsułki twarde** Eteksylan dabigatranu

#### **Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Pradaxa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pradaxa
3. Jak przyjmować lek Pradaxa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pradaxa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### **1. Co to jest lek Pradaxa i w jakim celu się go stosuje**

#### Co to jest Pradaxa

Pradaxa lek który zawiera eteksylan dabigatranu jako substancję czynną. Jego działanie polega na blokowaniu substancji odpowiedzialnej za powstawanie zakrzepów krwi.

#### W jakim celu stosuje się lek Pradaxa

Lek Pradaxa stosowany jest w celu obniżenia ryzyka zwichnięcia naczyń w mózgu i ciele przez powstawanie zakrzepów krwi u pacjentów z niemierną pracą serca (migotanie przedsionków) i dodatkowymi czynnikami ryzyka. Lek Pradaxa należy do grupy produktów rozrzedzających krew, zmniejszających ryzyko powstawania zakrzepów krwi .

### **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pradaxa**

#### **Kiedy nie stosować leku Pradaxa**

- jeśli pacjent ma uczulenie na eteksylan dabigatranu, dabigatran lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności nerek.
- jeśli u pacjenta aktualnie występuje krwawienie.
- jeśli u pacjenta występuje choroba dowolnego z narządów wewnętrznych, która zwiększa ryzyko dużego krwawienia.
- jeśli u pacjenta występuje zwiększona skłonność do krwawień. Może być wrodzona, o nieznanym przyczynie lub spowodowana stosowaniem innych leków.
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby, które mogą prowadzić do śmierci.
- jeśli pacjent przyjmuje doustnie ketokonazol lub itraconazol, leki stosowane w zakażeniach grzybiczych.
- jeśli pacjent przyjmuje cyklosporynę lub takrolimus, leki zapobiegające odrzuceniu przeszczepionego narządu.

## Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania Pradaxa należy zwrócić się do lekarza. Pacjent powinien poinformować lekarza, gdy występują u niego lub występowały w przeszłości jakiegokolwiek stany patologiczne lub choroby, zwłaszcza wymienione poniżej:

- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, wpływająca na wyniki badania krwi nie należy stosować leku Pradaxa.
- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawienia, co może mieć miejsce w następujących sytuacjach:
  - jeśli u pacjenta występowało ostatnio krwawienie.
  - jeśli u pacjenta wykonano chirurgiczne pobranie wycinka (biopsję) w ciągu ostatniego miesiąca.
  - jeśli u pacjenta wystąpił poważny uraz (np. złamanie nogi, uraz głowy lub jakiegokolwiek uraz wymagający leczenia chirurgicznego).
  - jeśli u pacjenta występuje zapalenie przełyku lub żołądka.
  - jeśli u pacjenta występuje zarzucanie soku żołądkowego do przełyku.
  - jeśli pacjent stosuje leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia.
  - jeśli pacjent stosuje leki przeciwzapalne.
  - jeśli u pacjenta występuje zakażenie w obrębie serca (bakteryjne zapalenie wsierdza).
  - jeśli u pacjenta występuje umiarkowane zaburzenie czynności nerek.
  - jeśli pacjent jest w wieku powyżej 75 lat.
  - jeśli pacjent waży 50 kg lub mniej.
- jeśli pacjent był lub jest w grupie ryzyka wystąpienia ataku serca.
- jeśli pacjent będzie poddawany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, konieczne jest doraźne przerwanie stosowania leku Pradaxa, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia podczas operacji oraz bezpośrednio po operacji. Jeśli możliwe lek Pradaxa nie należy podawać przynajmniej 24 godziny przed operacją. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, lekarz może zdecydować o wcześniejszym przerwaniu leczenia.
- jeśli konieczne jest poddanie pacjenta nieplanowemu zabiegowi chirurgicznemu, w miarę możliwości zabieg należy opóźnić co najmniej do 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli opóźnienie zabiegu nie jest możliwe, może występować zwiększone ryzyko krwawienia. Lekarz prowadzący rozważy ryzyko krwawienia oraz pilność zabiegu chirurgicznego.
- jeśli pacjent ma cewnik wprowadzony do kręgosłupa:  
Pacjent może zostać poddany zabiegowi wprowadzenia cewnika do kręgosłupa np. w celu znieczulenia lub złagodzenia bólu podczas lub po zabiegu chirurgicznym. W przypadku podawania leku Pradaxa po usunięciu cewnika, lekarz będzie przeprowadzał regularne badania pacjenta.

## Dzieci i młodzież

Leku Pradaxa nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

## Inne leki i Pradaxa

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Na przykład:

- Leki obniżające krzepliwość krwi (np. warfaryna, fenpropakumon, heparyna, kłopidogrel, prasugrel, rywaroksaban)
- Leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. aspiryna)
- Ziele dziurawca, lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji



- Ryfampicyna lub klarytromycyna, oba antybiotyki
- Leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (np. amiodaron, dronedaron, chinidyna, werapamil)  
U pacjentów stosujących leki zawierające werapamil należy zmniejszyć dawkę leku Pradaxa do 220 mg przyjmowanej w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Należy stosować lek Pradaxa i leki zawierających werapamil w tym samym czasie
- Leki stosowane w zakażeniach grzybiczych (np. ketokonazol, itraconazol, flukonazol), chyba, że leki te stosowane są wyłącznie na skórę
- Leki zapobiegające odrzuceniu narządu po przeszczepie (np. takrolimus, cyklosporyna)
- Leki przeciwwirusowe, stosowane w leczeniu AIDS (np. rytonawir)
- Leki stosowane w leczeniu padaczki (np. karbamazepina, fenytoina)

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Nie wiadomo jaki wpływ dabigatran ma na przebieg ciąży i na nienarodzone dziecko. Nie należy stosować leku Pradaxa w trakcie ciąży, chyba że lekarz stwierdzi, że jest to bezpieczne. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zapobiegać zajściu w ciążę podczas stosowania leku Pradaxa.

W trakcie stosowania leku Pradaxa nie należy karmić piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ze względu na brak odpowiednich badań, wpływ dabigatranu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn nie jest znany. Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy może zacząć prowadzić pojazdy.

### **Pradaxa zawiera żółcień pomarańczową**

Pradaxa kapsułki, twarde zawierają barwnik o nazwie żółcień pomarańczowa, który może powodować reakcje alergiczne.

## **3. Jak przyjmować lek Pradaxa**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

Zwykle zalecana dawka leku Pradaxa wynosi 300 mg przyjmowana w postaci 1 kapsułki 150 mg dwa razy na dobę.

U pacjentów w wieku 80 lat lub powyżej, zalecana dawka leku Pradaxa wynosi 220 mg przyjmowana w postaci 1 kapsułki 110 mg dwa razy na dobę.

Pacjenci stosujący leki zawierające werapamil powinni zażywać zmniejszoną dawkę leku Pradaxa do 220 mg przyjmowaną w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę ze względu na zwiększone ryzyko krwawień.

U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawień lekarz może zalecić stosowanie leku Pradaxa w dawce 220 mg przyjmowane w postaci 1 kapsułki 110 mg dwa razy na dobę.

Lek Pradaxa można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy kruszyć, przeżuwać lub wysypywać peletek z kapsułki ponieważ może to wpłynąć na zwiększenie ryzyka krwawienia.

**Podczas wyjmowania kapsułek leku Pradaxa z blistra należy postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami**

- kapsułki należy wyjmować poprzez oderwanie folii z blistra.
- nie należy wyciskać kapsułek przez folię blistra.
- nie należy odrywać folii, dopóki kapsułka nie jest potrzebna.

**Podczas wyjmowania kapsułek leku Pradaxa z butelki należy postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami**

- aby otworzyć butelkę, należy wcisnąć i obrócić zakrętkę.

**Zmiana leku przeciwzakrzepowego**

- *Zmiana leczenia ze stosowania leku Pradaxa na stosowanie leków przeciwzakrzepowych podawanych w zastrzykach:*  
Nie należy rozpoczynać stosowania leków przeciwzakrzepowych podawanych w zastrzykach (np. heparyny) przed upływem 12 godzin od podania ostatniej dawki leku Pradaxa.
- *Zmiana leczenia ze stosowania leków przeciwzakrzepowych podawanych w zastrzykach na stosowanie leku Pradaxa:*  
Należy rozpocząć przyjmowanie leku Pradaxa 0-2 godzin przed podaniem następnego zastrzyku.
- *Zmiana leczenia z leku Pradaxa na leki rozrzedzające krew zawierające antagonistę witaminy K (np. fenpropakumon):*  
Lekarz zaleci wykonanie badania krwi i poinformuje pacjenta, kiedy należy rozpocząć stosowanie antagonisty witaminy K.
- *Zmiana leczenia z leków rozrzedzających krew zawierających antagonistę witaminy K (np. fenpropakumon) na lek Pradaxa:*  
Należy przerwać stosowanie leków zawierających antagonistów witaminy K. Lekarz zaleci wykonanie badania krwi i poinformuje pacjenta, kiedy należy rozpocząć stosowanie leku Pradaxa.

**Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Pradaxa**

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Pradaxa istnieje zwiększone ryzyko krwawienia. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu badania krwi, w celu dokonania oceny ryzyka krwawienia.

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Pradaxa należy skontaktować się z lekarzem. W przypadku wystąpienia krwawienia konieczne może być leczenie chirurgiczne lub przetoczenia krwi.

**Pominięcie przyjęcia leku Pradaxa**

Pominiętą dawkę eteksylanu dabigatranu można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

**Przerwanie stosowania leku Pradaxa**

Lek Pradaxa należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy przerywać stosowania leku Pradaxa bez porozumienia z lekarzem.

Przerwanie stosowania leku Pradaxa może zwiększać ryzyko powstania zakrzepu krwi u pacjentów po zabiegu wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego lub biodrowego lub zwiększać ryzyko zwichnięcia naczyń w mózgu lub w ciele u pacjentów z nieprawidłową pracą serca.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Lek ten wpływa na układ krzepnięcia krwi, dlatego większość działań niepożądanych dotyczy takich objawów, jak siniaki lub krwawienia.

Chociaż w badaniach klinicznych przypadki krwawienia zdarzały się rzadko, nie można wykluczyć wystąpienia dużego lub silnego krwawienia, które niezależnie od lokalizacji – może zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do kalectwa, a nawet zgonu. W niektórych przypadkach te krwawienia mogą nie być widoczne.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących działań niepożądanych należy natychmiast skonsultować się z lekarzem: długotrwałe lub nadmierne krwawienie, wyjątkowe osłabienie, zmęczenie, błądność, zawroty głowy, ból głowy lub niewyjaśniony obrzęk.

Lekarz może zdecydować o objęciu pacjenta ścisłą obserwacją lub zmienić lek.

Działania niepożądane wymienione poniżej pogrupowano według częstości ich występowania:

Znane są następujące działania niepożądane po podaniu leku Pradaxa:

Częste działania niepożądane (występujące u 1 do 10 na 100 pacjentów):

- Krwawienie z nosa
- Krwawienie do żołądka lub jelit
- Ból brzucha lub żołądka
- Krwawienie z penisa/ pochwy lub układu moczowego
- Częste oddawanie luźnego lub płynnego stolca, luźny stolec
- Niestrawność
- Nudności
- Nieprawidłowe parametry czynności wątroby w badaniach laboratoryjnych

Niezbyt częste działania niepożądane (występujące u 1 do 10 na 1000 pacjentów):

- Krwawienie
- Krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z odbytnicy, krwawienie podskórne lub krwawienie w obrębie mózgu
- Krwawienie z nacięcia chirurgicznego
- Krwiak
- Kaszel z krwią lub krew w płwocinie
- Krew w moczu, powodująca zabarwienie moczu na różowo lub czerwono
- Zmniejszenie liczby płytek we krwi
- Zmniejszenie zawartości hemoglobiny we krwi (substancji w komórkach czerwonych krwinek)
- Reakcja alergiczna
- Nagła zmiana skórna wpływająca na wygląd i kolor skóry
- Świąd
- Owrzodzenie układu pokarmowego
- Zapalenie błony śluzowej przełyku i żołądka
- Cofanie się treści pokarmowej żołądka do przełyku
- Wymioty
- Trudności z połykaniem

Rzadkie działania niepożądane (występujące u 1 do 10 na 10 000 pacjentów):

- Krwawienie do stawu
- Krwawienie z miejsca podania zastrzyku

- Krwawienie z miejsca wprowadzenia cewnika do żyły
- Zmniejszenie odsetka czerwonych krwinek we krwi
- Wzrost enzymów wątrobowych
- Zażółcenie skóry lub białek ocznych w wyniku problemów z wątrobą lub krwią
- Wysypka skórna w postaci ciemnoczerwonych, wypukłych, swędzących guzków występująca w wyniku reakcji alergicznej

Bardzo rzadkie działania niepożądane (występujące u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- Trudności z oddychaniem lub świszczący oddech

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz może zdecydować o zmianie leku.

W badaniach klinicznych ilość ataków serca z użyciem leku Pradaxa była ilościowo większa niż z użyciem warfaryny. Ogólna liczba wystąpień była niska.

## 5. Jak przechowywać lek Pradaxa

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, blistrze lub butelce po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Blister: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka: Po pierwszym otwarciu lek należy zużyć w ciągu 4 miesięcy. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Pradaxa

- Substancją czynną leku jest dabigatran, który jest stosowany w postaci 150 mg eteksyłanu dabigatranu (w postaci mezyłanu).
- Ponadto lek zawiera: kwas winowy, gumę arabską, hypromelozę, dimetykon 350, talk i hydroksypropylocelulozę.
- Otoczka kapsułki zawiera: karagen, chlorek potasu, tytanu dwutlenek, indygo karmin, żółcień pomarańczową, hypromelozę i wodę oczyszczoną.
- Czarny tusz do nadruków zawiera: szelak, alkohol N-butyłowy, alkohol izopropylowy, etanol metylowany, żelaza tlenek czarny, wodę oczyszczoną i glikol propylenowy.

### Jak wygląda lek Pradaxa i co zawiera opakowanie

Pradaxa jest kapsułką twardą.

Kapsułki twarde leku Pradaxa 150 mg mają jasnoniebieskie, nieprzezroczyste wieczko i kremowy, nieprzezroczysty korpus z nadrukowanym logo firmy Boehringer Ingelheim na wieczku i kodem „R150” na korpusie kapsułki.

Lek Pradaxa 150 mg kapsułki twarde są dostępne w opakowaniach zawierających 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 lub opakowaniach zbiorczych zawierających 3 opakowania po 60 x 1 kapsułka twarda (180 kapsułek twardych) w perforowanych aluminiowych pojedynczych blistrach.

Lek Pradaxa 150 mg kapsułki twarde jest również dostępny w polipropylenowych (plastikowych) butelkach po 60 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

**Wytwórca**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 8900

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Eesti**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 60 80 940

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 699 0 699

**España**

Boehringer Ingelheim España S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 28 00

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH  
Atstovybė Lietuvoje  
Tel: +370 37 473922

**Data zatwierdzenia ulotki:**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**



## **1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ig VENA, 50 g/l, roztwór do infuzji

## **2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg).

Jeden ml roztworu zawiera:

Immunoglobulina ludzka normalna 50 mg  
(w tym co najmniej 95% immunoglobuliny G).

Każda fiolka po 20 ml zawiera 1 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej  
Każda fiolka po 50 ml zawiera 2,5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej  
Każda fiolka po 100 ml zawiera 5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej  
Każda fiolka po 200 ml zawiera 10 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Rozkład podklas IgG (wartości średnie):

IgG<sub>1</sub> 62,1%  
IgG<sub>2</sub> 34,8%  
IgG<sub>3</sub> 2,5%  
IgG<sub>4</sub> 0,6%

Maksymalna zawartość IgA wynosi 50 mikrogramów/ml.

Produkt wytworzono z osocza dawców krwi.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Produkt zawiera 100 mg maltozy w 1 ml.

Ten produkt leczniczy zawiera 3 mmol/l (lub 69 mg) sodu. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku pacjentów na diecie ubogosodowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do infuzji.

Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub jasnożółty.

## **4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie substytucyjne u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (0-18 lat):

- w zespołach pierwotnych niedoborów odporności z upośledzonym wytwarzaniem przeciwciał (patrz punkt 4.4)
- w hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeniach bakteryjnych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną, u których profilaktyka antybiotykowa była nieskuteczna
- w hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeniach bakteryjnych u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na uodpornienie przeciw pneumokokom
- w hipogammaglobulinemii u pacjentów po przeszczepie allogenicznym macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. HSCT - haematopoietic stem cell transplantation)
- u pacjentów z wrodzonym AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi.

#### Leczenie immunomodulujące u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży (0-18 lat):

- w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. ITP – primary immune thrombocytopenia) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia lub przed operacją w celu zwiększenia liczby płytek
- w zespole Guillaina–Barré
- w przewlekłej demielinizacyjnej polineuropatii zapalnej (ang. CIDP - Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy)
- w chorobie Kawasaki.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie substytucyjne musi być rozpoczęte i monitorowane przez lekarza specjalistę doświadczonego w leczeniu niedoboru odporności.

### **Dawkowanie**

Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazań.

W leczeniu substytucyjnym dawkowanie należy ustalić indywidualne dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej. Poniższe sposoby dawkowania podano jako wskazówkę.

#### Leczenie substytucyjne w pierwotnych zespołach niedoboru odporności

Dawkowanie należy ustalić tak żeby osiągnąć poziom IgG (mierzony przed następną infuzją), co najmniej 5 do 6 g/l. Od rozpoczęcia leczenia do wyrównania stężenia potrzeba trzy do sześciu miesięcy. Zaleca się zastosowanie dawki początkowej 0,4 - 0,8 g/kg podanej jednorazowo, a następnie podawanie co najmniej 0,2 g/kg co trzy do czterech tygodni.

Dawka wymagana do osiągnięcia stężenia 5-6 g/l we krwi krążącej wynosi 0,2 - 0,8 g/kg/miesiąc. Po osiągnięciu stabilnego stanu, przerwy między infuzjami wynoszą od 3 do 4 tygodni.

Należy oznaczać i oceniać poziom immunoglobuliny w odniesieniu do częstości występowania zakażeń. W celu zmniejszenia częstości występowania zakażeń może być konieczne zwiększenie dawki w celu uzyskania większego stężenia.

#### Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których profilaktyka antybiotykowa była nieskuteczna; hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na uodpornienie przeciw pneumokokom; pacjenci z wrodzonym AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi

Zalecana dawka wynosi 0,2 - 0,4 g/kg co trzy do czterech tygodni.

#### Hipogammaglobulinemia u pacjentów po przeszczepie allogenicznym macierzystych komórek krwiotwórczych

Zalecana dawka wynosi 0,2 - 0,4 g/kg co trzy do czterech tygodni. Należy utrzymać stężenie powyżej 5 g/l.

#### Pierwotna małopłytkowość immunologiczna

Dwa alternatywne schematy leczenia:

- dawka 0,8 - 1,0 g/kg w pierwszym dniu; dawka może być powtórzona raz w ciągu 3 dni
- 0,4 g/kg na dobę przez dwa do pięciu dni.

Leczenie można powtórzyć, jeśli nastąpi nawrót choroby.

#### Zespół Guillain – Barré

0,4 g/kg/dobę przez dłużej niż 5 dni.

#### Przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna (CIDP)

Dawka początkowa: 2 g/kg przez 4 kolejne dni; zaleca się podawać dawkę początkową co 3-4 tygodnie do osiągnięcia maksymalnego działania leczniczego.

Dawka podtrzymująca: lekarz prowadzący ustali dawkę podtrzymującą; po uzyskaniu maksymalnego działania zaleca się zmniejszyć dawkowanie i dostosować częstość podawania aż do uzyskania najmniejszej leczniczej dawki podtrzymującej.

Wykazano, że dawka początkowa była dobrze tolerowana przez 7 kolejnych cykli terapeutycznych prowadzonych przez ponad 6 miesięcy.

#### Choroba Kawasaki

1,6 - 2,0 g/kg w podzielonych dawkach przez dwa do pięciu dni lub 2,0 g/kg jako jednorazowa dawka. Pacjenci powinni otrzymywać równocześnie kwas acetylosalicylowy.

Zalecane dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli:

Wskazania	Dawka	Częstość wstrzyknięć
Leczenie substytucyjne w pierwotnych zespołach niedoboru odporności	- dawka początkowa: 0,4 - 0,8 g/kg - następnie: 0,2 - 0,8 g/kg	co 3 - 4 tygodnie do osiągnięcia we krwi stężenia IgG co najmniej 5 - 6 g/l
Leczenie substytucyjne we wtórnym niedoborze odporności	0,2 - 0,4 g/kg	co 3 - 4 tygodnie do osiągnięcia we krwi stężenia IgG co najmniej 5 - 6 g/l
AIDS wrodzone	0,2 - 0,4 g/kg	co 3 - 4 tygodnie
Hipogammaglobulinemia (<4 g/l) u pacjentów po przeszczepie allogenicznym macierzystych komórek krwiotwórczych	0,2 - 0,4 g/kg	co 3 - 4 tygodnie do osiągnięcia we krwi stężenia IgG powyżej 5 g/l
Leczenie immunomodulujące:		
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna	0,8 - 1 g/kg  lub 0,4 g/kg/d	w pierwszym dniu, możliwe powtórzenie raz w ciągu 3 dni  przez 2 - 5 dni
Zespół Guillain–Barré	0,4 g/kg/d	przez 5 dni
Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)*	dawka początkowa 2 g/kg	przez 4 kolejne dni co 3-4 tygodnie
	dawka podtrzymująca	dostosowana do potrzeb pacjenta, patrz opis powyżej
Choroba Kawasaki	1,6 - 2 g/kg	w podzielonych dawkach przez ponad 2 - 5 dni w połączeniu

	lub 2 g/kg	z kwasem acetylosalicylowym  w jednej dawce w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym
--	---------------	---

\*Dawka ustalona na podstawie dawek stosowanych w badaniu klinicznym przeprowadzonym z produktem Ig VENA (patrz punkt 5.1).

#### Osoby w podeszłym wieku

Doświadczenie dotyczące pacjentów w wieku 65 lat i więcej jest ograniczone.

#### Dawkowanie u dzieci i młodzieży

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0-18 lat) nie różni się od tego stosowanego u dorosłych, ponieważ dawkowanie w poszczególnych wskazaniach określone jest na podstawie masy ciała i stanu klinicznego pacjenta odpowiednio do ww.

#### CIDP

Ze względu na rzadkie występowanie przewlekłej demielinizacyjnej polineuropatii zapalnej i w konsekwencji małą liczbę pacjentów ogółem, doświadczenie w stosowaniu immunoglobulin dożylnych u dzieci z CIDP jest ograniczone; z tego względu dostępne są tylko dane z literatury. Jednakże, opublikowane dane są zgodne i wszystkie wykazują, że leczenie IVIg u dorosłych i dzieci jest jednakowo skuteczne, jak w przypadku zatwierdzonych dotychczas wskazań.

#### **Sposób podawania**

Do podawania dożylnego.

Immunoglobulinę ludzką normalną należy podawać dożylnie z początkową z szybkością infuzji 0,46 – 0,92 ml/kg/godz. (10 – 20 kropli na minutę) przez 20 - 30 minut. Jeśli jest dobrze tolerowana (patrz punkt 4.4.), szybkość infuzji można stopniowo zwiększać maksymalnie do 1,85 ml/kg/godz. (40 kropli na minutę).

U pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności, którzy tolerują szybkość infuzji 0,92 ml/kg/godz., można stopniowo co 20-30 minut zwiększać szybkość podawania do 2 ml/kg/godz., 4 ml/kg/godz. i maksymalnie do 6 ml/kg/godz., ale tylko jeśli pacjent dobrze toleruje infuzję.

Na ogół, dawkowanie i szybkość infuzji muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta. W zależności od masy ciała pacjenta, dawkowania i występowania działań niepożądanych maksymalna szybkości infuzji może nie zostać osiągnięta. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy natychmiast przerwać wlew a następnie wznowić z odpowiednią dla pacjenta szybkością.

Patrz także punkt 6.6.

#### Populacje szczególne

U dzieci i młodzieży (0-18 lat) i u osób starszych (>64 lat) początkowa szybkość podawania powinna wynosić 0,46 – 0,92 ml/kg/godz. (10 – 20 kropli na minutę) przez 20 - 30 minut. Jeśli jest dobrze tolerowana, po uwzględnieniu stanu klinicznego pacjenta, szybkość można stopniowo zwiększać maksymalnie do 1,85 ml/kg/godz. (40 kropli na minutę).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, szczególnie u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA.

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

Ten produkt leczniczy w 1 ml zawiera 100 mg maltozy jako substancję pomocniczą. Obecność maltozy we krwi może wpływać na wynik badania glukozy, dając fałszywie zawyżony odczyt stężenia glukozy we krwi, co w konsekwencji może prowadzić do niewłaściwego podania insuliny powodującego zagrażającą życiu hipoglikemię i śmierć. Ponadto, przypadki rzeczywistej hipoglikemii mogą pozostać nieleczone, jeśli stan niedocukrzenia będzie zamaskowany fałszywie zwiększonym wynikiem stężenia glukozy. *Więcej informacji, patrz punkt 4.5.* W przypadku ostrej niewydolności nerek, patrz poniżej.

Niektóre ciężkie działania niepożądane mogą być związane z szybkością infuzji. Należy ściśle przestrzegać zalecanej szybkości infuzji podanej w punkcie 4.2. Pacjenci muszą być dokładnie monitorowani i uważnie obserwowani podczas infuzji z powodu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Niektóre działania niepożądane mogą pojawiać się częściej:

- w przypadku zbyt szybkiej infuzji
- u pacjentów, którzy otrzymują immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy, lub w rzadkich przypadkach, kiedy zmienia się produkt immunoglobuliny ludzkiej normalnej na inny lub gdy produkt podaje się po dłuższej przerwie.

Potencjalnych powikłań można często uniknąć przez upewnienie się, że pacjenci:

- nie są uczuleni na immunoglobulinę ludzką normalną, przez początkowe powolne podawanie produktu (szybkość podawania 0,46 - 0,92 ml/kg/godz.);
- są dokładnie monitorowani w czasie infuzji co do działań niepożądanych. Szczególnie pacjenci otrzymujący immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy, pacjenci którzy otrzymywali wcześniej inny produkt IVIg lub w przypadku długiej przerwy od poprzedniej infuzji powinni być monitorowani podczas pierwszej infuzji i przez pierwszą godzinę po pierwszej infuzji, w celu zauważenia objawów potencjalnych działań niepożądanych. Pozostali pacjenci powinni być obserwowani, przez co najmniej 20 minut po infuzji.

W przypadku działania niepożądanego, należy albo zmniejszyć szybkość podawania, albo przerwać podawanie immunoglobulin. Leczenie zależy od rodzaju i ciężkości działania niepożądanego.

W przypadku wystąpienia wstrząsu, należy postępować według obecnie obowiązujących standardów medycznych leczenia wstrząsu.

U wszystkich pacjentów podawanie dożylnie Ig wymaga:

- odpowiedniego nawodnienia przed rozpoczęciem infuzji Ig
- monitorowania wydalania moczu
- monitorowania poziomu kreatyniny w surowicy
- unikania równoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.

#### Nadwrażliwość

Rzeczywiste reakcje nadwrażliwości występują rzadko. Mogą pojawić się u pacjentów z przeciwciałami przeciw IgA.

IVIg nie jest wskazany u pacjentów z selektywnym niedoborem IgA, w którym niedobór IgA jest jedynym ważnym zaburzeniem.

W rzadkich przypadkach immunoglobulina ludzka normalna może spowodować spadek ciśnienia krwi z reakcją anafilaktyczną, nawet u pacjentów, którzy wcześniej dobrze tolerowali leczenie immunoglobuliną ludzką normalną.

### Choroba zakrzepowo-zatorowa

Istnieją kliniczne dowody na związek pomiędzy podawaniem dożylnym Ig a przypadkami zakrzepowo-zatorowymi takimi jak zawał serca, epizod naczyniowo-mózgowy (w tym udar), zakrzep tętnicy płucnej i zakrzepica żył głębokich, które uważa się za mające związek ze względnym zwiększeniem lepkości krwi po intensywnym podaniu immunoglobuliny u pacjentów z grupy ryzyka. Należy zachować ostrożność w przepisywaniu i podawaniu IVIg pacjentom otyłym i pacjentom, u których istnieje ryzyko wystąpienia stanów zakrzepowych (takich jak podeszły wiek, nadciśnienie, cukrzyca i choroby naczyniowe lub stany zakrzepowe w wywiadzie, nabyte lub wrodzone zaburzenia krzepliwości, długotrwałe unieruchomionych, pacjentów z ciężką hipowolemią, pacjentów z chorobami objawiającymi się zwiększeniem lepkości krwi).

U pacjentów z ryzykiem niepożądanych reakcji zakrzepowo-zatorowych, immunoglobuliny do stosowania dożylnego powinny być podawane z minimalną szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej stosowanej dawce.

### Ostra niewydolność nerek

Odnotowano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych immunoglobulinami do stosowania dożylnego. U większości z nich zidentyfikowano czynniki ryzyka, takie jak istniejąca uprzednio niewydolność nerek, cukrzyca, poważne zmniejszenie objętości krwi krążącej, nadwaga, równoczesne przyjmowanie produktów o właściwościach nefrotoksycznych lub wiek powyżej 65 lat.

W przypadku upośledzenia czynności nerek, należy rozważyć przerwanie dożylnego podawania Ig. Doniesienia o zaburzeniu czynności nerek i ostrej niewydolności nerek dotyczyły stosowania wielu licencjonowanych produktów dożylnych immunoglobulin zawierających różne substancje pomocnicze takie jak sacharoza, glukoza i maltoza. W ogólnej liczbie przypadków, udział produktów zawierających sacharozę jako stabilizator, był nieproporcjonalnie większy. U pacjentów z grupy ryzyka można rozważyć stosowanie produktów dożylnych immunoglobulin niezawierających tych substancji pomocniczych. Ig VENA zawiera maltozę (patrz powyżej: substancje pomocnicze).

U pacjentów z ryzykiem ostrej niewydolności nerek, immunoglobuliny dożylnie powinny być podawane z minimalną szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej stosowanej dawce.

### Aseptyczne zapalenie opon mózgowych

W czasie leczenia dożylnymi immunoglobulinami odnotowano występowanie zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowych (ang. AMS - aseptic meningitis syndrome). Przerwanie leczenia IVIg powodowało remisję AMS w ciągu kilku dni bez wystąpienia następstw. Zespół z reguły rozpoczyna się w ciągu kilku godzin do 2 dni od zastosowania IVIg.

W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego często stwierdza się pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm<sup>3</sup>, głównie granulocytów, oraz stężenia białka podwyższone do kilkuset mg/dl.

AMS może występować częściej w związku z leczeniem dużymi dawkami IVIg (2 g/kg).

### Niedokrwistość hemolityczna

Produkty immunoglobuliny dożylniej mogą zawierać przeciwciała grup krwi, które mogą działać jak hemolizyny i indukować w warunkach *in vivo* opłaszczanie krwinek czerwonych immunoglobuliną, powodując dodatnią bezpośrednią reakcję antyglobulinową (test Coombs'a) oraz, rzadko, hemolizę. Niedokrwistość hemolityczna może rozwinąć się w czasie leczenia IVIg w wyniku wzmożonej sekwestracji krwinek czerwonych. Pacjenci otrzymujący dożylnie immunoglobulinę powinni być monitorowani ze względu na możliwość wystąpienia klinicznych objawów hemolizy (patrz punkt 4.8).

### Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI, ang. *Transfusion related acute lung injury*)

U pacjentów otrzymujących produkty lecznicze IVIg zgłaszano pewne przypadki ostrego niekardiogenego obrzęku płuc (ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc - TRALI). TRALI charakteryzuje się ciężkim niedotlenieniem (hipoksja), niewydolnością oddechową, zaburzeniami oddychania, sinicą, gorączką i niedociśnieniem. Objawy TRALI zwykle pojawiają się w czasie 6 godzin po podaniu produktu IVIg, często w ciągu 1-2 godzin. Dlatego, należy monitorować pacjentów; w przypadku wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu oddechowego należy

natychmiast zaprzestać infuzji IVIg. Wystąpienie TRALI może zagrażać życiu, wymaga natychmiastowego leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej.

#### Wpływ na wyniki testów serologicznych

Po wstrzyknięciu immunoglobuliny, przejściowy wzrost we krwi pacjenta biernie przeniesionych różnych przeciwciał może spowodować fałszywie dodatnie wyniki testów serologicznych.

Bierne przeniesienie przeciwciał przeciw antygenom erytrocytów, np. A, B, D mogą wpływać na wyniki niektórych testów serologicznych na przeciwciała dla czerwonych krwinek np. bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, test Coombs'a).

#### Czynniki zakaźne

Standardowe środki zapobiegające zakażeniom wynikającym ze stosowania produktów leczniczych wytwarzanych z ludzkiej krwi lub osocza, obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe indywidualnych donacji i puli osocza w kierunku swoistych markerów zakażeń i włączenie w proces produkcji skutecznych metod inaktywacji/usuwania wirusów.

Jednakże nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych przez produkt leczniczy przygotowany z ludzkiej krwi lub osocza. Odnosi się to również do nieznanymi lub niedawno poznanych wirusów i innych patogenów.

Uważa się, że przedsięwzięte środki zapobiegawcze są skuteczne w stosunku do wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV i HCV, oraz do wirusów bezotoczkowych, takich jak HAV.

Środki te mogą mieć ograniczoną skuteczność przeciwko wirusom bezotoczkowym, takim jak parwovirus B19.

Z dotychczasowego doświadczenia klinicznego wynika, że produkty immunoglobulin nie przenoszą wirusa zapalenia wątroby typu A lub parwowirusa B19 i przyjmuje się również, że zawarte przeciwciała mają znaczący udział w zabezpieczeniu przed zakażeniami wirusami.

Zaleca się, aby za każdym razem, kiedy podaje się pacjentowi Ig VENA, zapisać nazwę i numer serii produktu w celu ustalenia w przyszłości jaką serię produktu otrzymał pacjent.

#### Dzieci i młodzież

Po podaniu produktu Ig VENA u dzieci i młodzieży obserwowano przypadki glukozurii, która zazwyczaj jest łagodna i przemijająca, bez klinicznych objawów.

Ig VENA zawiera 100 mg maltozy w 1 ml jako substancję pomocniczą. W kanalikach nerkowych maltoza ulega hydrolizie do glukozy, która jest resorbowana i w bardzo małym stopniu wydzielana w moczu. Resorpcja glukozy zależy od wieku pacjenta. Przemijające zwiększenie stężenia maltozy w osoczu może przekroczyć pojemność nerkową resorpcji cukru i wpłynąć na dodatni wynik badania glukozy w moczu.

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

#### Żywe atenuowane szczepionki wirusowe

Podanie immunoglobuliny może osłabić przez okres od co najmniej 6 tygodni do 3 miesięcy skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy, takie jak wirus odry, różyczki, świnki lub ospy wietrznej. Po podaniu tego produktu leczniczego, należy zachować 3 miesięczną przerwę przed szczepieniem szczepionką zawierającą żywe atenuowane wirusy. W przypadku odry, to osłabienie może utrzymywać się do roku. Z tego powodu pacjenci otrzymujący szczepionkę przeciw odrze powinni mieć oznaczone miano przeciwciał.

#### Badanie stężenia glukozy we krwi

Niektóre rodzaje badań stężenia glukozy we krwi (np. wykorzystujące metody bazujące na dehydrogenazie glukozy-pirolochinolinochinonu (GDH-PQQ) lub oksydoreduktazie glukozy-barwniku) fałszywie interpretują maltozę (100 mg/ml) zawartą w produkcie Ig VENA jako glukozę. Może to spowodować fałszywie zawyżony odczyt stężenia glukozy w czasie infuzji i przez okres

około 15 godzin po zakończeniu infuzji, co w konsekwencji może prowadzić do niewłaściwego podawania insuliny, prowadzącego do zagrażającej życiu hipoglikemii. Ponadto przypadki rzeczywistej hipoglikemii mogą pozostać nieleczone, jeżeli stan hipoglikemii został zamaskowany fałszywie podwyższonymi odczytami stężenia glukozy. W związku z tym, podając Ig VENA lub inne produkty do podawania pozajelitowego zawierające maltozę, pomiar stężenia glukozy we krwi należy przeprowadzić metodą swoistą dla glukozy.

Należy dokładnie zapoznać się z informacjami dotyczącymi testów do badania stężenia glukozy we krwi, włącznie z informacjami o paskach testowych, w celu ustalenia, czy można je stosować z produktami do podawania pozajelitowego zawierającymi maltozę. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z producentem urządzenia w celu ustalenia, czy można je stosować z produktami do podawania pozajelitowego zawierającymi maltozę.

#### Dzieci i młodzież

Nie prowadzono badań interakcji u dzieci i młodzieży, pomimo to nie oczekuje się różnic między populacją dorosłych a pediatryczną.

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

#### Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży nie zostało ustalone w kontrolowanych badaniach klinicznych i dlatego powinien on być stosowany ostrożnie u kobiet w ciąży i matek karmiących piersią. Wykazano, że produkty IVIg przenikają przez łożysko, z nasileniem w czasie trzeciego trymestru.

Doświadczenia kliniczne dotyczące stosowania immunoglobulin sugerują, że nie należy spodziewać się żadnego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, na płód ani na noworodka.

#### Karmienie piersią

Immunoglobuliny są wydzielane do mleka i mogą przyczyniać się do ochrony noworodka przed zakażeniami przenikającymi przez błony śluzowe.

#### Płodność

Doświadczenia kliniczne z immunoglobulinami sugerują, że nie należy oczekiwać ich szkodliwego wpływu na płodność.

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

Niektóre działania niepożądane związane z produktem Ig VENA mogą pogarszać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane w czasie leczenia, powinni poczekać na ich ustąpienie przed prowadzeniem pojazdu lub obsługiwaniem maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Sporadycznie mogą wystąpić działania niepożądane takie jak dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, obniżenie ciśnienia krwi i umiarkowany ból dolnej części pleców.

Rzadko immunoglobulina ludzka normalna może spowodować nagły spadek ciśnienia krwi i w pojedynczych przypadkach wstrząs anafilaktyczny, nawet u pacjenta, u którego nie występowała nadwrażliwość po wcześniejszych podaniach.

Po podaniu immunoglobuliny ludzkiej normalnej obserwowano przypadki odwracalnego aseptycznego zapalenia opon mózgowych i rzadkie przypadki przejściowych reakcji skórnych. Obserwowano odwracalne działania hemolityczne u pacjentów, w szczególności z grupami krwi A, B



i AB. Rzadko, w czasie leczenia dużą dawką IVIg może wystąpić niedokrwistość hemolityczna wymagająca transfuzji (patrz także punkt 4.4).

Obserwowano wzrost poziomu kreatyniny w surowicy i/lub ostrą niewydolność nerek.

Bardzo rzadko występowały powikłania zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zator płucny, zakrzepica żył głębokich.

Bezpieczeństwo stosowania produktu Ig VENA oceniono w czterech badaniach klinicznych, w których w sumie podano 1189 infuzji. Do badania CIDP włączono 24 pacjentów z przewlekłą demielinizacyjną polineuropatią zapalną (CIDP) otrzymujących produkt Ig VENA, w sumie podano 840 infuzji. W badaniu PID było 16 pacjentów z zespołem pierwotnych niedoborów odporności (PID), którzy otrzymali ogółem 145 infuzji. W badaniu ITP było 15 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP), którzy otrzymali ogółem 80 infuzji. W badaniu ID/ITP było 43 pacjentów z niedoborem odporności (ID) lub małopłytkowością immunologiczną (ITP), otrzymali oni w sumie 124 infuzje.

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabelach poniżej przedstawiono klasyfikację układów i narządów zgodną z terminologią MedDRA. Tabela 1 przedstawia działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, Tabela 2 przedstawia działania niepożądane z doniesień po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstość określono zgodnie z następującą konwencją: 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).

Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych podano w oparciu o ich udział procentowy w odniesieniu do liczby infuzji (całkowita liczba infuzji: 1189).

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu podano z nieznaną częstością występowania, ponieważ zgłaszanie działań niepożądanych jest dobrowolne i od nieznaney liczby osób, dlatego nie można oszacować częstości występowania tych reakcji.

**Tabela 1**

**Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane (termin wg MedDRA)	Częstość (liczba działań niepożądanych/liczba infuzji)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, senność	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Niezbyt często
	Ból mięśni	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, uczucie zmęczenia, gorączka	Rzadko

**Tabela 2**

**Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane (termin wg MedDRA)	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu	Hemoliza, niedokrwistość hemolityczna	Nieznana

chłonnego		
Zaburzenia układu immunologicznego	Wstrząs anafilaktyczny, nadwrażliwość	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Stan splątania	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Incydent naczyniowo-mózgowy, ból głowy, zawroty głowy, drżenie, parestezja	Nieznana
Zaburzenia serca	Zawał mięśnia sercowego, sinica, tachykardia, bradykardia, kołatanie serca	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepica żył głębokich, zatorowość, niedociśnienie, nadciśnienie, błądność	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zatorowość płucna, obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, duszność, kaszel	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, biegunka, nudności, ból brzucha	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, rumień, zapalenie skóry, wysypka, świąd, wyprysk, nadmierna potliwość	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból pleców, ból mięśni, ból szyi, sztywność mięśni szkieletowych	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie żyły w miejscu podania, gorączka, dreszcze, ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, złe samopoczucie	Nieznana
Badania diagnostyczne	Obniżone ciśnienie krwi, zwiększone stężenie kreatyniny w krwi	Nieznana

Informacje dotyczące bezpieczeństwa i ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych patrz punkt 4.4.

#### Dzieci i młodzież

Należy spodziewać się, że częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych u dzieci i młodzieży są takie same jak u dorosłych.

Po podaniu produktu Ig VENA, u dzieci i młodzieży obserwowano przypadki przemijającej glukozurii. Może to wynikać z zawartości maltozy w produkcie Ig VENA oraz różnej pojemności kanalików nerkowych resorbujących glukozę, mechanizm resorpcji zależy od wieku pacjenta.

#### 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: 22 4921301, faks: 22 4921309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do przeciążenia krążenia i nadmiernej lepkości krwi, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka, z pacjentami w wieku podeszłym lub z niewydolnością serca lub nerek łącznie.

### Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży (0-18 lat) nie należy spodziewać się różnic.

## 5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny, ludzkie normalne, do stosowania dożylnego; kod ATC: J06BA02.

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym.

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG obecne w normalnej populacji. Przygotowana jest zwykle z puli osocza od co najmniej 1000 dawców. Rozkład podklas immunoglobuliny G jest proporcjonalny do rozkładu w osoczu ludzkim. Odpowiednie dawki produktu pozwalają zwiększyć stężenie immunoglobuliny G do wartości prawidłowych.

Mechanizm działania we wskazaniach innych niż leczenie substytucyjne nie jest w pełni wyjaśniony, ale obejmuje także działanie immunomodulujące.

### Dzieci i młodzież

Dostępne dane dotyczące badań skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej samej chorobie nie wykazały większych różnic pomiędzy dorosłymi a dziećmi i młodzieżą.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Przeprowadzono cztery badania kliniczne z produktem Ig VENA: trzy badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności (PID), z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) i z przewlekłą demielinizacyjną polineuropatią zapalną (CIDP); oraz jedno badanie bezpieczeństwa i tolerancji produktu Ig VENA przy zwiększonych szybkościach infuzji u pacjentów z niedoborami odporności (ID) lub ITP.

Głównym celem prospektywnego, otwartego badania III fazy prowadzonego z udziałem pacjentów z zespołami pierwotnych niedoborów odporności (KB028) była ocena profilu farmakokinetycznego produktu Ig VENA. Dodatkowym celem była ocena skuteczności terapeutycznej w zakresie profilaktyki epizodów zakażeń oraz bezpieczeństwo w zakresie krótkotrwałej tolerancji. Skuteczność produktu badano u piętnastu pacjentów z 16 włączonych do badania, w wieku 28-60 lat, których leczono produktem Ig VENA przez 24 tygodnie (ogółem 140 infuzji).

Profil farmakokinetyczny produktu Ig VENA wykazał końcowy okres półtrwania całkowicie zgodny z danymi w literaturze, wynosił 26,4 dni. U jednego pacjenta rozwinęło się zapalenie płuc po 18 tygodniach leczenia produktem Ig VENA, ale występowały u niego ciężkie zakażenia płuc w przeciągu ostatnich 10 lat. Nie obserwowano poważnych zakażeń u innych pacjentów w badaniu.

Dane z badania KB028 wskazują, że Ig VENA jest produktem bezpiecznym i skutecznym w leczeniu zespołów pierwotnych niedoborów odporności.

Badanie ITP (KB027) było prospektywnym otwartym badaniem III fazy oceniającym skuteczność i tolerancję produktu Ig VENA u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Głównym celem badania była ocena zwiększenia liczby płytek krwi. Dodatkowe cele to: redukcja zdarzeń krwawień, czas odpowiedzi ze strony płytek krwi oraz występowanie działań niepożądanych. Każdy z piętnastu pacjentów otrzymał całkowitą dawkę 2 g/kg masy ciała, podzieloną

na 5 dobowych infuzji po 400 mg/kg, podawanych przez kolejne dni. W drugim cyklu podawano jednemu pacjentowi dawkę 2 g/kg masy ciała w ciągu pierwszych 14 dni. Całkowita liczba podanych infuzji wyniosła 80.

Wszyscy pacjenci osiągnęli wartość płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9/l$ , oprócz jednego, który otrzymał drugi cykl terapii ale nie osiągnął docelowej liczby płytek (odsetek odpowiedzi 93,3%, 90% CI od 68,1 do 99,8). Nie obserwowano działań niepożądanych.

Wyniki otrzymane w badaniu KB027 potwierdzają tolerancję i skuteczność leczenia produktem Ig VENA u pacjentów z ITP.

W badaniu III fazy KB057, dotyczącym tolerancji i bezpieczeństwa stosowania produktu Ig VENA przy zwiększonych szybkościach infuzji, brało udział 43 dorosłych pacjentów: 38 pacjentów z ID i 5 pacjentów z ITP, którzy otrzymywali Ig VENA w dawkach zatwierdzonych w obu wskazaniach.

Trzydziestu siedmiu pacjentów z ID obserwowano w ciągu 3 podań infuzji a jednego pacjenta z ID w ciągu 2 infuzji. Czterech pacjentów z ITP otrzymało planowaną dawkę w ciągu 2 codziennych infuzji natomiast jednemu pacjentowi podawano infuzję przez 3 dni (ogółem 124 infuzje).

Przy drugiej infuzji, z maksymalną szybkością 8 ml/kg/godz. podawano infuzję dwudziestu ośmiu pacjentom z 43; u 13 z 43 pacjentów osiągnięto maksymalną szybkość infuzji tylko 6 ml/kg/godz., ponieważ zakończono u nich infuzję przed przejściem na kolejny wzrost szybkości infuzji. W czasie badania klinicznego u dwóch pacjentów nie osiągnięto szybkości 8 ml/kg/godz. ze względu na wystąpienie u nich 3 działań niepożądanych podczas infuzji z mniejszą szybkością.

Wyniki z badania wskazują, że produkt Ig VENA podawany z rosnącą szybkością infuzji był dobrze tolerowany w obu grupach pacjentów z ID i z ITP., a szybkość infuzji może zostać zwiększona maksymalnie do 6 ml/kg/godz., a u ograniczonej liczby pacjentów do 8 ml/kg/godz.

Działania niepożądane wystąpiły u mniej niż 10% pacjentów z ID i były na ogół związane z podawaniem IVIg (np. gorączka, ból pleców, ból mięśni, astenia, senność i uczucie zmęczenia)

Nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane ani reakcje w miejscu podania.

#### *Badanie kliniczne produktu Ig VENA przeprowadzone z udziałem pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP):*

Badanie kontrolowane fazy III, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, dotyczące tolerancji i skuteczności dużych dawek immunoglobulin podawanych dożylnie w porównaniu do dużych dawek metyloprednizolonu podawanego dożylnie (IVMP) w długotrwałym leczeniu CIDP (KB034), było randomizowane z udziałem 46 dorosłych pacjentów z CIDP otrzymujących Ig VENA (w dawce: 2 g/kg/miesiąc przez 4 kolejne dni przez 6 miesięcy) lub IVMP (w dawce: 2 g/miesiąc przez 4 kolejne dni przez 6 miesięcy).

Dziesięciu z 21 pacjentów, którym podawano metyloprednizolon dożylnie (47,6%) ukończyło 6-miesięczne badanie w porównaniu do 21 z 24 pacjentów otrzymujących IgVena (87,5%) ( $p=0,0085$ ). Prawdopodobieństwo łączne zaprzestania leczenia było znacznie większe po stosowaniu IVMP niż po stosowaniu Ig VENA w 15 dniu, po 2 miesiącach i po 6 miesiącach. Z 11 pacjentów, którzy przerwali otrzymywanie IVMP, ośmiu zrezygnowało z powodu postępującego pogorszenia po rozpoczęciu leczenia (5 pacjentów) lub braku poprawy po dwóch cyklach leczenia (3 pacjentów), u jednego z pozostałych wystąpiło niepożądane zdarzenie (zapalenie błony śluzowej żołądka) (9,1%), a dwóch zrezygnowało dobrowolnie (18,2%). Trzech pacjentów zaprzestało leczenia produktem Ig VENA, ze względu na pogarszający się stan po rozpoczęciu terapii (dwóch pacjentów) lub braku poprawy po dwóch cyklach leczenia (jeden pacjent). Wszyscy pacjenci, u których nastąpiło pogorszenie lub brak poprawy po podaniu IVMP lub IVIg, zostali przesunięci do alternatywnego leczenia, podczas, gdy trzech pacjentów, którzy zaprzestali otrzymywania IVMP ze względu na niepożądane zdarzenie lub dobrowolną rezygnację po podaniu IVMP, odmówili dalszego leczenia.

Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych badania są zebrane w poniższej tabeli (różnice istotne statystycznie są pogrubione):

	<i>Analiza zgodna z intencją leczenia (ITT)</i>			<i>Analiza zgodna z protokołem (PP)</i>		
<b>Drugorzędowe punkty końcowe</b>	<b>IgVENA 10 g/200 ml</b>	<b>MP iv.</b>	<b>wartość p</b>	<b>IgVENA 10 g/200 ml</b>	<b>MP iv.</b>	<b>wartość p</b>
Częstość nawrotów *	45,8% (n 11/24)	52,4% (n 11/21)	0,7683	38,1% (n 8/21)	0% (n 0/10)	<b>0,0317</b>
Suma wyników MRC [delta (wartość p)]	+4,7 <b>(0,0078)</b>	+1,8 (0,1250)	0,6148	+4,0 <b>(0,0469)</b>	+2,0 (0,5000)	0,5473
INCAT (wartość p)	<b>0,0004</b>	0,1877	0,3444	<b>0,0057</b>	0,2622	0,9065
Wskaźnik czucia wibracji – kostka przyśrodkowa prawa (wartość p)	<0,0001	0,6515	<b>0,0380</b>	<b>0,0009</b>	0,2160	0,4051
Siła chwytu ręki prawej [delta (wartość p)]	+19,4 <b>(0,0005)</b>	+5,4 (0,6169)	0,0641	+16,5 <b>(0,0044)</b>	+14,7 <b>(0,0156)</b>	0,5012
Siła chwytu ręki lewej [delta (wartość p)]	+16,9 <b>(0,0011)</b>	+8,8 (0,1170)	0,1358	+12,7 <b>(0,0014)</b>	+10,5 <b>(0,0156)</b>	0,3330
Czas na 10 metrów [delta (wartość p)]	-3,2 <b>(0,0025)</b>	-0,5 (0,2051)	0,0800	-3,5 <b>(0,0043)</b>	-2,0 (0,4453)	0,2899
Skala ONLS (wartość p)	<b>0,0006</b>	0,0876	0,4030	<b>0,0033</b>	0,0661	0,8884
Skala Rankin (wartość p)	<b>0,0006</b>	0,0220	0,3542	<b>0,0132</b>	0,2543	0,8360
Skala Rotterdam [delta (wartość p)]	+1,4 <b>(0,0071)</b>	+1,3 <b>(0,0342)</b>	0,6465	+1,1 <b>(0,0342)</b>	+1,1 (0,0859)	0,4056
SF-36 QoL	+14,2 <b>(0,0011)</b>	+16,7 <b>(0,0008)</b>	0,3634	+11,1 <b>(0,0091)</b>	+16,0 (0,1094)	0,6518

\*ITT (ang. Intention To Treat Population): w trakcie badania (12 miesięcy); PP (ang. Per Protocol Population): okres obserwacji kontrolnej po badaniu (6 miesięcy).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Biodostępność w krążeniu biorcy po podaniu dożylnym immunoglobuliny normalnej ludzkiej jest natychmiastowa i całkowita w krążeniu biorcy. Dystrybucja pomiędzy osoczem a płynem zewnątrznaczyniowym zachodzi stosunkowo szybko, po około 3 - 5 dniach zostaje osiągnięta równowaga pomiędzy przestrzenią wewnątrz- i zewnątrznaczyniową.

Okres półtrwania immunoglobuliny ludzkiej normalnej wynosi około 26 dni. Okres półtrwania może się różnić u pacjentów, zwłaszcza u tych z pierwotnymi zespołami niedoboru odporności.

IgG i kompleksy IgG ulegają rozkładowi w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.

### Dzieci i młodzież

Dostępne dane dotyczące badań farmakokinetyki w tej samej chorobie nie wykazały większych różnic u dorosłych i u dzieci i młodzieży.

Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży z CIDP.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Immunoglobuliny są normalnym składnikiem ludzkiego organizmu. W badaniach na zwierzętach podawanie immunoglobulin może prowadzić do wytworzenia przeciwciał, dlatego dane z przedklinicznych badań bezpieczeństwa są ograniczone. Przeprowadzone badania toksyczności ostrej i podostrej na zwierzętach nie wykazują szczególnego ryzyka dla ludzi.

## **6 DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Maltoza

Woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

W związku z brakiem badań zgodności, nie wolno mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Po otwarciu fiolki zawartość należy zużyć natychmiast.

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

Przechowywać w lodowce (2°C - 8°C). Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

Przed użyciem i w czasie okresu ważności produktu, fiolki po 50 ml, 100 ml, 200 ml mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej, nie powyżej 25°C, do maksymalnie 6 kolejnych miesięcy. Po tym czasie produkt należy usunąć. W żadnym przypadku, nie można produktu ponownie wstawić do lodówki, jeśli był przechowywany w temperaturze pokojowej.

Na opakowaniu zewnętrznym (pudełku) należy zapisać początkową datę przechowywania w temperaturze pokojowej. Nie zamrażać.

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

1 fiolka po 20 ml.

1 fiolka po 50 ml + uchwyt

1 fiolka po 100 ml + uchwyt

1 fiolka po 200 ml + uchwyt

Fiolki ze szkła (typ I) z korkiem z gumy halobutyłowej.

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

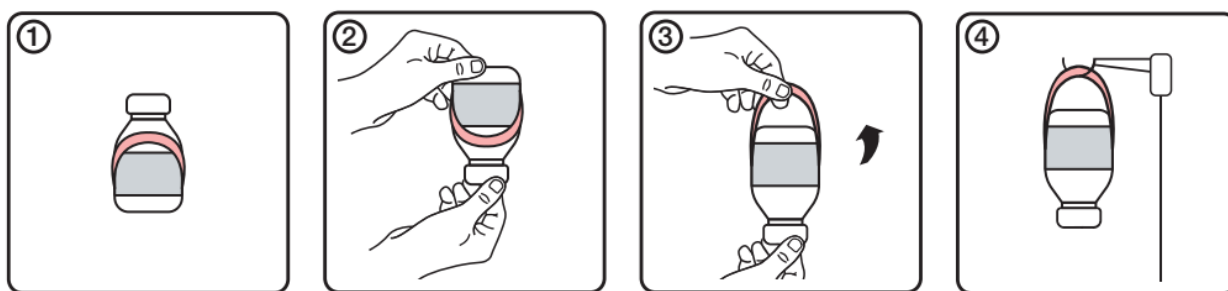
Przed użyciem produkt należy doprowadzić do temperatury pokojowej lub temperatury ciała.

Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub jasnożółty.

Nie stosować roztworów, które są mętne lub mają osad.

Przed użyciem roztwór powinien być oceniony wizualnie pod kątem obecności cząstek stałych i zabarwienia.

### **Instrukcja użycia uchwytu**



1. Początkowy wygląd butelki z etykietą uchwytu
2. Odwrócić butelkę do góry dnem
3. Utworzyć uchwyt przez rozwinięcie go z etykiety
4. Powiesić butelkę na stojaku do infuzji

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

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

Kedrion S.p.A.

Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca), Włochy.

**8      NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

12908

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 maj 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 październik 2010

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

Sierpień 2018

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**



## **1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ig VENA, 50 g/l, roztwór do infuzji

## **2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg).

Jeden ml roztworu zawiera:

Immunoglobulina ludzka normalna 50 mg  
(w tym co najmniej 95% immunoglobuliny G).

Każda fiolka po 20 ml zawiera 1 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej  
Każda fiolka po 50 ml zawiera 2,5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej  
Każda fiolka po 100 ml zawiera 5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej  
Każda fiolka po 200 ml zawiera 10 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Rozkład podklas IgG (wartości średnie):

IgG<sub>1</sub> 62,1%  
IgG<sub>2</sub> 34,8%  
IgG<sub>3</sub> 2,5%  
IgG<sub>4</sub> 0,6%

Maksymalna zawartość IgA wynosi 50 mikrogramów/ml.

Produkt wytworzono z osocza dawców krwi.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Produkt zawiera 100 mg maltozy w 1 ml.

Ten produkt leczniczy zawiera 3 mmol/l (lub 69 mg) sodu. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku pacjentów na diecie ubogosodowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do infuzji.

Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub jasnożółty.

## **4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie substytucyjne u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (0-18 lat):

- w zespołach pierwotnych niedoborów odporności z upośledzonym wytwarzaniem przeciwciał (patrz punkt 4.4)
- w hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeniach bakteryjnych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną, u których profilaktyka antybiotykowa była nieskuteczna
- w hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeniach bakteryjnych u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na uodpornienie przeciw pneumokokom
- w hipogammaglobulinemii u pacjentów po przeszczepie allogenicznym macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. HSCT - haematopoietic stem cell transplantation)
- u pacjentów z wrodzonym AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi.

#### Leczenie immunomodulujące u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży (0-18 lat):

- w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. ITP – primary immune thrombocytopenia) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia lub przed operacją w celu zwiększenia liczby płytek
- w zespole Guillaina–Barré
- w przewlekłej demielinizacyjnej polineuropatii zapalnej (ang. CIDP - Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy)
- w chorobie Kawasaki.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie substytucyjne musi być rozpoczęte i monitorowane przez lekarza specjalistę doświadczonego w leczeniu niedoboru odporności.

### **Dawkowanie**

Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazań.

W leczeniu substytucyjnym dawkowanie należy ustalić indywidualne dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej. Poniższe sposoby dawkowania podano jako wskazówkę.

#### Leczenie substytucyjne w pierwotnych zespołach niedoboru odporności

Dawkowanie należy ustalić tak żeby osiągnąć poziom IgG (mierzony przed następną infuzją), co najmniej 5 do 6 g/l. Od rozpoczęcia leczenia do wyrównania stężenia potrzeba trzy do sześciu miesięcy. Zaleca się zastosowanie dawki początkowej 0,4 - 0,8 g/kg podanej jednorazowo, a następnie podawanie co najmniej 0,2 g/kg co trzy do czterech tygodni.

Dawka wymagana do osiągnięcia stężenia 5-6 g/l we krwi krążącej wynosi 0,2 - 0,8 g/kg/miesiąc. Po osiągnięciu stabilnego stanu, przerwy między infuzjami wynoszą od 3 do 4 tygodni.

Należy oznaczać i oceniać poziom immunoglobuliny w odniesieniu do częstości występowania zakażeń. W celu zmniejszenia częstości występowania zakażeń może być konieczne zwiększenie dawki w celu uzyskania większego stężenia.

Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których profilaktyka antybiotykowa była nieskuteczna; hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na uodpornienie przeciw pneumokokom; pacjenci z wrodzonym AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi

Zalecana dawka wynosi 0,2 - 0,4 g/kg co trzy do czterech tygodni.

Hipogammaglobulinemia u pacjentów po przeszczepie allogenicznym macierzystych komórek krwiotwórczych

Zalecana dawka wynosi 0,2 - 0,4 g/kg co trzy do czterech tygodni. Należy utrzymać stężenie powyżej 5 g/l.

#### Pierwotna małopłytkowość immunologiczna

Dwa alternatywne schematy leczenia:

- dawka 0,8 - 1,0 g/kg w pierwszym dniu; dawka może być powtórzona raz w ciągu 3 dni
- 0,4 g/kg na dobę przez dwa do pięciu dni.

Leczenie można powtórzyć, jeśli nastąpi nawrót choroby.

#### Zespół Guillain – Barré

0,4 g/kg/dobę przez dłużej niż 5 dni.

#### Przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna (CIDP)

Dawka początkowa: 2 g/kg przez 4 kolejne dni; zaleca się podawać dawkę początkową co 3-4 tygodnie do osiągnięcia maksymalnego działania leczniczego.

Dawka podtrzymująca: lekarz prowadzący ustali dawkę podtrzymującą; po uzyskaniu maksymalnego działania zaleca się zmniejszyć dawkowanie i dostosować częstość podawania aż do uzyskania najmniejszej leczniczej dawki podtrzymującej.

Wykazano, że dawka początkowa była dobrze tolerowana przez 7 kolejnych cykli terapeutycznych prowadzonych przez ponad 6 miesięcy.

#### Choroba Kawasaki

1,6 - 2,0 g/kg w podzielonych dawkach przez dwa do pięciu dni lub 2,0 g/kg jako jednorazowa dawka. Pacjenci powinni otrzymywać równocześnie kwas acetylosalicylowy.

Zalecane dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli:

Wskazania	Dawka	Częstość wstrzyknięć
Leczenie substytucyjne w pierwotnych zespołach niedoboru odporności	- dawka początkowa: 0,4 - 0,8 g/kg - następnie: 0,2 - 0,8 g/kg	co 3 - 4 tygodnie do osiągnięcia we krwi stężenia IgG co najmniej 5 - 6 g/l
Leczenie substytucyjne we wtórnym niedoborze odporności	0,2 - 0,4 g/kg	co 3 - 4 tygodnie do osiągnięcia we krwi stężenia IgG co najmniej 5 - 6 g/l
AIDS wrodzone	0,2 - 0,4 g/kg	co 3 - 4 tygodnie
Hipogammaglobulinemia (<4 g/l) u pacjentów po przeszczepie allogenicznym macierzystych komórek krwiotwórczych	0,2 - 0,4 g/kg	co 3 - 4 tygodnie do osiągnięcia we krwi stężenia IgG powyżej 5 g/l
Leczenie immunomodulujące:		
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna	0,8 - 1 g/kg  lub 0,4 g/kg/d	w pierwszym dniu, możliwe powtórzenie raz w ciągu 3 dni  przez 2 - 5 dni
Zespół Guillain–Barré	0,4 g/kg/d	przez 5 dni
Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)*	dawka początkowa 2 g/kg	przez 4 kolejne dni co 3-4 tygodnie
	dawka podtrzymująca	dostosowana do potrzeb pacjenta, patrz opis powyżej
Choroba Kawasaki	1,6 - 2 g/kg	w podzielonych dawkach przez ponad 2 - 5 dni w połączeniu

	lub 2 g/kg	z kwasem acetylosalicylowym  w jednej dawce w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym
--	---------------	---

\*Dawka ustalona na podstawie dawek stosowanych w badaniu klinicznym przeprowadzonym z produktem Ig VENA (patrz punkt 5.1).

#### Osoby w podeszłym wieku

Doświadczenie dotyczące pacjentów w wieku 65 lat i więcej jest ograniczone.

#### Dawkowanie u dzieci i młodzieży

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0-18 lat) nie różni się od tego stosowanego u dorosłych, ponieważ dawkowanie w poszczególnych wskazaniach określone jest na podstawie masy ciała i stanu klinicznego pacjenta odpowiednio do ww.

#### CIDP

Ze względu na rzadkie występowanie przewlekłej demielinizacyjnej polineuropatii zapalnej i w konsekwencji małą liczbę pacjentów ogółem, doświadczenie w stosowaniu immunoglobulin dożylnych u dzieci z CIDP jest ograniczone; z tego względu dostępne są tylko dane z literatury. Jednakże, opublikowane dane są zgodne i wszystkie wykazują, że leczenie IVIg u dorosłych i dzieci jest jednakowo skuteczne, jak w przypadku zatwierdzonych dotychczas wskazań.

#### **Sposób podawania**

Do podawania dożylnego.

Immunoglobulinę ludzką normalną należy podawać dożylnie z początkową z szybkością infuzji 0,46 – 0,92 ml/kg/godz. (10 – 20 kropli na minutę) przez 20 - 30 minut. Jeśli jest dobrze tolerowana (patrz punkt 4.4.), szybkość infuzji można stopniowo zwiększać maksymalnie do 1,85 ml/kg/godz. (40 kropli na minutę).

U pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności, którzy tolerują szybkość infuzji 0,92 ml/kg/godz., można stopniowo co 20-30 minut zwiększać szybkość podawania do 2 ml/kg/godz., 4 ml/kg/godz. i maksymalnie do 6 ml/kg/godz., ale tylko jeśli pacjent dobrze toleruje infuzję.

Na ogół, dawkowanie i szybkość infuzji muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta. W zależności od masy ciała pacjenta, dawkowania i występowania działań niepożądanych maksymalna szybkości infuzji może nie zostać osiągnięta. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy natychmiast przerwać wlew a następnie wznowić z odpowiednią dla pacjenta szybkością.

Patrz także punkt 6.6.

#### Populacje szczególne

U dzieci i młodzieży (0-18 lat) i u osób starszych (>64 lat) początkowa szybkość podawania powinna wynosić 0,46 – 0,92 ml/kg/godz. (10 – 20 kropli na minutę) przez 20 - 30 minut. Jeśli jest dobrze tolerowana, po uwzględnieniu stanu klinicznego pacjenta, szybkość można stopniowo zwiększać maksymalnie do 1,85 ml/kg/godz. (40 kropli na minutę).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, szczególnie u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA.

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

Ten produkt leczniczy w 1 ml zawiera 100 mg maltozy jako substancję pomocniczą. Obecność maltozy we krwi może wpływać na wynik badania glukozy, dając fałszywie zawyżony odczyt stężenia glukozy we krwi, co w konsekwencji może prowadzić do niewłaściwego podania insuliny powodującego zagrażającą życiu hipoglikemię i śmierć. Ponadto, przypadki rzeczywistej hipoglikemii mogą pozostać nieleczone, jeśli stan niedocukrzenia będzie zamaskowany fałszywie zwiększonym wynikiem stężenia glukozy. *Więcej informacji, patrz punkt 4.5.* W przypadku ostrej niewydolności nerek, patrz poniżej.

Niektóre ciężkie działania niepożądane mogą być związane z szybkością infuzji. Należy ściśle przestrzegać zalecanej szybkości infuzji podanej w punkcie 4.2. Pacjenci muszą być dokładnie monitorowani i uważnie obserwowani podczas infuzji z powodu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Niektóre działania niepożądane mogą pojawiać się częściej:

- w przypadku zbyt szybkiej infuzji
- u pacjentów, którzy otrzymują immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy, lub w rzadkich przypadkach, kiedy zmienia się produkt immunoglobuliny ludzkiej normalnej na inny lub gdy produkt podaje się po dłuższej przerwie.

Potencjalnych powikłań można często uniknąć przez upewnienie się, że pacjenci:

- nie są uczuleni na immunoglobulinę ludzką normalną, przez początkowe powolne podawanie produktu (szybkość podawania 0,46 - 0,92 ml/kg/godz.);
- są dokładnie monitorowani w czasie infuzji co do działań niepożądanych. Szczególnie pacjenci otrzymujący immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy, pacjenci którzy otrzymywali wcześniej inny produkt IVIg lub w przypadku długiej przerwy od poprzedniej infuzji powinni być monitorowani podczas pierwszej infuzji i przez pierwszą godzinę po pierwszej infuzji, w celu zauważenia objawów potencjalnych działań niepożądanych. Pozostali pacjenci powinni być obserwowani, przez co najmniej 20 minut po infuzji.

W przypadku działania niepożądanego, należy albo zmniejszyć szybkość podawania, albo przerwać podawanie immunoglobulin. Leczenie zależy od rodzaju i ciężkości działania niepożądanego.

W przypadku wystąpienia wstrząsu, należy postępować według obecnie obowiązujących standardów medycznych leczenia wstrząsu.

U wszystkich pacjentów podawanie dożylnie Ig wymaga:

- odpowiedniego nawodnienia przed rozpoczęciem infuzji Ig
- monitorowania wydalania moczu
- monitorowania poziomu kreatyniny w surowicy
- unikania równoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.

#### Nadwrażliwość

Rzeczywiste reakcje nadwrażliwości występują rzadko. Mogą pojawić się u pacjentów z przeciwciałami przeciw IgA.

IVIg nie jest wskazany u pacjentów z selektywnym niedoborem IgA, w którym niedobór IgA jest jedynym ważnym zaburzeniem.

W rzadkich przypadkach immunoglobulina ludzka normalna może spowodować spadek ciśnienia krwi z reakcją anafilaktyczną, nawet u pacjentów, którzy wcześniej dobrze tolerowali leczenie immunoglobuliną ludzką normalną.

### Choroba zakrzepowo-zatorowa

Istnieją kliniczne dowody na związek pomiędzy podawaniem dożylnym Ig a przypadkami zakrzepowo-zatorowymi takimi jak zawał serca, epizod naczyniowo-mózgowy (w tym udar), zakrzep tętnicy płucnej i zakrzepica żył głębokich, które uważa się za mające związek ze względnym zwiększeniem lepkości krwi po intensywnym podaniu immunoglobuliny u pacjentów z grupy ryzyka. Należy zachować ostrożność w przepisywaniu i podawaniu IVIg pacjentom otyłym i pacjentom, u których istnieje ryzyko wystąpienia stanów zakrzepowych (takich jak podeszły wiek, nadciśnienie, cukrzyca i choroby naczyniowe lub stany zakrzepowe w wywiadzie, nabyte lub wrodzone zaburzenia krzepliwości, długotrwale unieruchomionych, pacjentów z ciężką hipowolemią, pacjentów z chorobami objawiającymi się zwiększeniem lepkości krwi).

U pacjentów z ryzykiem niepożądanych reakcji zakrzepowo-zatorowych, immunoglobuliny do stosowania dożylnego powinny być podawane z minimalną szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej stosowanej dawce.

### Ostra niewydolność nerek

Odnotowano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych immunoglobulinami do stosowania dożylnego. U większości z nich zidentyfikowano czynniki ryzyka, takie jak istniejąca uprzednio niewydolność nerek, cukrzyca, poważne zmniejszenie objętości krwi krążącej, nadwaga, równoczesne przyjmowanie produktów o właściwościach nefrotoksycznych lub wiek powyżej 65 lat.

W przypadku upośledzenia czynności nerek, należy rozważyć przerwanie dożylnego podawania Ig. Doniesienia o zaburzeniu czynności nerek i ostrej niewydolności nerek dotyczyły stosowania wielu licencjonowanych produktów dożylnych immunoglobulin zawierających różne substancje pomocnicze takie jak sacharoza, glukoza i maltoza. W ogólnej liczbie przypadków, udział produktów zawierających sacharozę jako stabilizator, był nieproporcjonalnie większy. U pacjentów z grupy ryzyka można rozważyć stosowanie produktów dożylnych immunoglobulin niezawierających tych substancji pomocniczych. Ig VENA zawiera maltozę (patrz powyżej: substancje pomocnicze).

U pacjentów z ryzykiem ostrej niewydolności nerek, immunoglobuliny dożylnie powinny być podawane z minimalną szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej stosowanej dawce.

### Aseptyczne zapalenie opon mózgowych

W czasie leczenia dożylnymi immunoglobulinami odnotowano występowanie zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowych (ang. AMS - aseptic meningitis syndrome). Przerwanie leczenia IVIg powodowało remisję AMS w ciągu kilku dni bez wystąpienia następstw. Zespół z reguły rozpoczyna się w ciągu kilku godzin do 2 dni od zastosowania IVIg.

W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego często stwierdza się pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm<sup>3</sup>, głównie granulocytów, oraz stężenia białka podwyższone do kilkuset mg/dl.

AMS może występować częściej w związku z leczeniem dużymi dawkami IVIg (2 g/kg).

### Niedokrwistość hemolityczna

Produkty immunoglobuliny dożylniej mogą zawierać przeciwciała grup krwi, które mogą działać jak hemolizyny i indukować w warunkach *in vivo* opłaszczanie krwinek czerwonych immunoglobuliną, powodując dodatnią bezpośrednią reakcję antyglobulinową (test Coombs'a) oraz, rzadko, hemolizę. Niedokrwistość hemolityczna może rozwinąć się w czasie leczenia IVIg w wyniku wzmożonej sekwestracji krwinek czerwonych. Pacjenci otrzymujący dożylnie immunoglobulinę powinni być monitorowani ze względu na możliwość wystąpienia klinicznych objawów hemolizy (patrz punkt 4.8).

### Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI, ang. *Transfusion related acute lung injury*)

U pacjentów otrzymujących produkty lecznicze IVIg zgłaszano pewne przypadki ostrego niekardiogenego obrzęku płuc (ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc - TRALI). TRALI charakteryzuje się ciężkim niedotlenieniem (hipoksja), niewydolnością oddechową, zaburzeniami oddychania, sinicą, gorączką i niedociśnieniem. Objawy TRALI zwykle pojawiają się w czasie 6 godzin po podaniu produktu IVIg, często w ciągu 1-2 godzin. Dlatego, należy monitorować pacjentów; w przypadku wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu oddechowego należy

natychmiast zaprzestać infuzji IVIg. Wystąpienie TRALI może zagrażać życiu, wymaga natychmiastowego leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej.

#### Wpływ na wyniki testów serologicznych

Po wstrzyknięciu immunoglobuliny, przejściowy wzrost we krwi pacjenta biernie przeniesionych różnych przeciwciał może spowodować fałszywie dodatnie wyniki testów serologicznych.

Bierne przeniesienie przeciwciał przeciw antygenom erytrocytów, np. A, B, D mogą wpływać na wyniki niektórych testów serologicznych na przeciwciała dla czerwonych krwinek np. bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, test Coombs'a).

#### Czynniki zakaźne

Standardowe środki zapobiegające zakażeniom wynikającym ze stosowania produktów leczniczych wytwarzanych z ludzkiej krwi lub osocza, obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe indywidualnych donacji i puli osocza w kierunku swoistych markerów zakażeń i włączenie w proces produkcji skutecznych metod inaktywacji/usuwania wirusów.

Jednakże nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych przez produkt leczniczy przygotowany z ludzkiej krwi lub osocza. Odnosi się to również do nieznanymi lub niedawno poznanych wirusów i innych patogenów.

Uważa się, że przedsięwzięte środki zapobiegawcze są skuteczne w stosunku do wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV i HCV, oraz do wirusów bezotoczkowych, takich jak HAV.

Środki te mogą mieć ograniczoną skuteczność przeciwko wirusom bezotoczkowym, takim jak parwovirus B19.

Z dotychczasowego doświadczenia klinicznego wynika, że produkty immunoglobulin nie przenoszą wirusa zapalenia wątroby typu A lub parwovirusa B19 i przyjmuje się również, że zawarte przeciwciała mają znaczący udział w zabezpieczeniu przed zakażeniami wirusami.

Zaleca się, aby za każdym razem, kiedy podaje się pacjentowi Ig VENA, zapisać nazwę i numer serii produktu w celu ustalenia w przyszłości jaką serię produktu otrzymał pacjent.

#### Dzieci i młodzież

Po podaniu produktu Ig VENA u dzieci i młodzieży obserwowano przypadki glukozurii, która zazwyczaj jest łagodna i przemijająca, bez klinicznych objawów.

Ig VENA zawiera 100 mg maltozy w 1 ml jako substancję pomocniczą. W kanalikach nerkowych maltoza ulega hydrolizie do glukozy, która jest resorbowana i w bardzo małym stopniu wydzielana w moczu. Resorpcja glukozy zależy od wieku pacjenta. Przemijające zwiększenie stężenia maltozy w osoczu może przekroczyć pojemność nerkową resorpcji cukru i wpłynąć na dodatni wynik badania glukozy w moczu.

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

#### Żywe atenuowane szczepionki wirusowe

Podanie immunoglobuliny może osłabić przez okres od co najmniej 6 tygodni do 3 miesięcy skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy, takie jak wirus odry, różyczki, świnki lub ospy wietrznej. Po podaniu tego produktu leczniczego, należy zachować 3 miesięczną przerwę przed szczepieniem szczepionką zawierającą żywe atenuowane wirusy. W przypadku odry, to osłabienie może utrzymywać się do roku. Z tego powodu pacjenci otrzymujący szczepionkę przeciw odrze powinni mieć oznaczone miano przeciwciał.

#### Badanie stężenia glukozy we krwi

Niektóre rodzaje badań stężenia glukozy we krwi (np. wykorzystujące metody bazujące na dehydrogenazie glukozy-pirolochinolinochinonu (GDH-PQQ) lub oksydoreduktazie glukozy-barwniku) fałszywie interpretują maltozę (100 mg/ml) zawartą w produkcie Ig VENA jako glukozę. Może to spowodować fałszywie zawyżony odczyt stężenia glukozy w czasie infuzji i przez okres

około 15 godzin po zakończeniu infuzji, co w konsekwencji może prowadzić do niewłaściwego podawania insuliny, prowadzącego do zagrażającej życiu hipoglikemii. Ponadto przypadki rzeczywistej hipoglikemii mogą pozostać nieleczone, jeżeli stan hipoglikemii został zamaskowany fałszywie podwyższonymi odczytami stężenia glukozy. W związku z tym, podając Ig VENA lub inne produkty do podawania pozajelitowego zawierające maltozę, pomiar stężenia glukozy we krwi należy przeprowadzić metodą swoistą dla glukozy.

Należy dokładnie zapoznać się z informacjami dotyczącymi testów do badania stężenia glukozy we krwi, włącznie z informacjami o paskach testowych, w celu ustalenia, czy można je stosować z produktami do podawania pozajelitowego zawierającymi maltozę. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z producentem urządzenia w celu ustalenia, czy można je stosować z produktami do podawania pozajelitowego zawierającymi maltozę.

#### Dzieci i młodzież

Nie prowadzono badań interakcji u dzieci i młodzieży, pomimo to nie oczekuje się różnic między populacją dorosłych a pediatryczną.

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

#### Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży nie zostało ustalone w kontrolowanych badaniach klinicznych i dlatego powinien on być stosowany ostrożnie u kobiet w ciąży i matek karmiących piersią. Wykazano, że produkty IVIg przenikają przez łożysko, z nasileniem w czasie trzeciego trymestru.

Doświadczenia kliniczne dotyczące stosowania immunoglobulin sugerują, że nie należy spodziewać się żadnego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, na płód ani na noworodka.

#### Karmienie piersią

Immunoglobuliny są wydzielane do mleka i mogą przyczyniać się do ochrony noworodka przed zakażeniami przenikającymi przez błony śluzowe.

#### Płodność

Doświadczenia kliniczne z immunoglobulinami sugerują, że nie należy oczekiwać ich szkodliwego wpływu na płodność.

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

Niektóre działania niepożądane związane z produktem Ig VENA mogą pogarszać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane w czasie leczenia, powinni poczekać na ich ustąpienie przed prowadzeniem pojazdu lub obsługiwaniem maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Sporadycznie mogą wystąpić działania niepożądane takie jak dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, obniżenie ciśnienia krwi i umiarkowany ból dolnej części pleców.

Rzadko immunoglobulina ludzka normalna może spowodować nagły spadek ciśnienia krwi i w pojedynczych przypadkach wstrząs anafilaktyczny, nawet u pacjenta, u którego nie występowała nadwrażliwość po wcześniejszych podaniach.

Po podaniu immunoglobuliny ludzkiej normalnej obserwowano przypadki odwracalnego aseptycznego zapalenia opon mózgowych i rzadkie przypadki przejściowych reakcji skórnych. Obserwowano odwracalne działania hemolityczne u pacjentów, w szczególności z grupami krwi A, B



i AB. Rzadko, w czasie leczenia dużą dawką IVIg może wystąpić niedokrwistość hemolityczna wymagająca transfuzji (patrz także punkt 4.4).

Obserwowano wzrost poziomu kreatyniny w surowicy i/lub ostrą niewydolność nerek.

Bardzo rzadko występowały powikłania zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zator płucny, zakrzepica żył głębokich.

Bezpieczeństwo stosowania produktu Ig VENA oceniono w czterech badaniach klinicznych, w których w sumie podano 1189 infuzji. Do badania CIDP włączono 24 pacjentów z przewlekłą demielinizacyjną polineuropatią zapalną (CIDP) otrzymujących produkt Ig VENA, w sumie podano 840 infuzji. W badaniu PID było 16 pacjentów z zespołem pierwotnych niedoborów odporności (PID), którzy otrzymali ogółem 145 infuzji. W badaniu ITP było 15 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP), którzy otrzymali ogółem 80 infuzji. W badaniu ID/ITP było 43 pacjentów z niedoborem odporności (ID) lub małopłytkowością immunologiczną (ITP), otrzymali oni w sumie 124 infuzje.

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabelach poniżej przedstawiono klasyfikację układów i narządów zgodną z terminologią MedDRA. Tabela 1 przedstawia działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, Tabela 2 przedstawia działania niepożądane z doniesień po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstość określono zgodnie z następującą konwencją: 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).

Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych podano w oparciu o ich udział procentowy w odniesieniu do liczby infuzji (całkowita liczba infuzji: 1189).

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu podano z nieznaną częstością występowania, ponieważ zgłaszanie działań niepożądanych jest dobrowolne i od nieznaney liczby osób, dlatego nie można oszacować częstości występowania tych reakcji.

**Tabela 1**

**Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane (termin wg MedDRA)	Częstość (liczba działań niepożądanych/liczba infuzji)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, senność	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Niezbyt często
	Ból mięśni	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, uczucie zmęczenia, gorączka	Rzadko

**Tabela 2**

**Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane (termin wg MedDRA)	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu	Hemoliza, niedokrwistość hemolityczna	Nieznana

chłonnego		
Zaburzenia układu immunologicznego	Wstrząs anafilaktyczny, nadwrażliwość	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Stan splątania	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Incydent naczyniowo-mózgowy, ból głowy, zawroty głowy, drżenie, parestezja	Nieznana
Zaburzenia serca	Zawał mięśnia sercowego, sinica, tachykardia, bradykardia, kołatanie serca	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepica żył głębokich, zatorowość, niedociśnienie, nadciśnienie, błądność	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zatorowość płucna, obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, duszność, kaszel	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, biegunka, nudności, ból brzucha	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, rumień, zapalenie skóry, wysypka, świąd, wyprysk, nadmierna potliwość	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból pleców, ból mięśni, ból szyi, sztywność mięśni szkieletowych	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie żyły w miejscu podania, gorączka, dreszcze, ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, złe samopoczucie	Nieznana
Badania diagnostyczne	Obniżone ciśnienie krwi, zwiększone stężenie kreatyniny w krwi	Nieznana

Informacje dotyczące bezpieczeństwa i ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych patrz punkt 4.4.

#### Dzieci i młodzież

Należy spodziewać się, że częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych u dzieci i młodzieży są takie same jak u dorosłych.

Po podaniu produktu Ig VENA, u dzieci i młodzieży obserwowano przypadki przemijającej glukozurii. Może to wynikać z zawartości maltozy w produkcie Ig VENA oraz różnej pojemności kanalików nerkowych resorbujących glukozę, mechanizm resorpcji zależy od wieku pacjenta.

#### 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: 22 4921301, faks: 22 4921309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do przeciążenia krążenia i nadmiernej lepkości krwi, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka, z pacjentami w wieku podeszłym lub z niewydolnością serca lub nerek łącznie.

### Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży (0-18 lat) nie należy spodziewać się różnic.

## 5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny, ludzkie normalne, do stosowania dożylnego; kod ATC: J06BA02.

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym.

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG obecne w normalnej populacji. Przygotowana jest zwykle z puli osocza od co najmniej 1000 dawców. Rozkład podklas immunoglobuliny G jest proporcjonalny do rozkładu w osoczu ludzkim. Odpowiednie dawki produktu pozwalają zwiększyć stężenie immunoglobuliny G do wartości prawidłowych.

Mechanizm działania we wskazaniach innych niż leczenie substytucyjne nie jest w pełni wyjaśniony, ale obejmuje także działanie immunomodulujące.

### Dzieci i młodzież

Dostępne dane dotyczące badań skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej samej chorobie nie wykazały większych różnic pomiędzy dorosłymi a dziećmi i młodzieżą.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Przeprowadzono cztery badania kliniczne z produktem Ig VENA: trzy badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności (PID), z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) i z przewlekłą demielinizacyjną polineuropatią zapalną (CIDP); oraz jedno badanie bezpieczeństwa i tolerancji produktu Ig VENA przy zwiększonych szybkościach infuzji u pacjentów z niedoborami odporności (ID) lub ITP.

Głównym celem prospektywnego, otwartego badania III fazy prowadzonego z udziałem pacjentów z zespołami pierwotnych niedoborów odporności (KB028) była ocena profilu farmakokinetycznego produktu Ig VENA. Dodatkowym celem była ocena skuteczności terapeutycznej w zakresie profilaktyki epizodów zakażeń oraz bezpieczeństwa w zakresie krótkotrwałej tolerancji. Skuteczność produktu badano u piętnastu pacjentów z 16 włączonych do badania, w wieku 28-60 lat, których leczono produktem Ig VENA przez 24 tygodnie (ogółem 140 infuzji).

Profil farmakokinetyczny produktu Ig VENA wykazał końcowy okres półtrwania całkowicie zgodny z danymi w literaturze, wynosił 26,4 dni. U jednego pacjenta rozwinęło się zapalenie płuc po 18 tygodniach leczenia produktem Ig VENA, ale występowały u niego ciężkie zakażenia płuc w przeciągu ostatnich 10 lat. Nie obserwowano poważnych zakażeń u innych pacjentów w badaniu.

Dane z badania KB028 wskazują, że Ig VENA jest produktem bezpiecznym i skutecznym w leczeniu zespołów pierwotnych niedoborów odporności.

Badanie ITP (KB027) było prospektywnym otwartym badaniem III fazy oceniającym skuteczność i tolerancję produktu Ig VENA u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Głównym celem badania była ocena zwiększenia liczby płytek krwi. Dodatkowe cele to: redukcja zdarzeń krwawień, czas odpowiedzi ze strony płytek krwi oraz występowanie działań niepożądanych. Każdy z piętnastu pacjentów otrzymał całkowitą dawkę 2 g/kg masy ciała, podzieloną

na 5 dobowych infuzji po 400 mg/kg, podawanych przez kolejne dni. W drugim cyklu podawano jednemu pacjentowi dawkę 2 g/kg masy ciała w ciągu pierwszych 14 dni. Całkowita liczba podanych infuzji wyniosła 80.

Wszyscy pacjenci osiągnęli wartość płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9/l$ , oprócz jednego, który otrzymał drugi cykl terapii ale nie osiągnął docelowej liczby płytek (odsetek odpowiedzi 93,3%, 90% CI od 68,1 do 99,8). Nie obserwowano działań niepożądanych.

Wyniki otrzymane w badaniu KB027 potwierdzają tolerancję i skuteczność leczenia produktem Ig VENA u pacjentów z ITP.

W badaniu III fazy KB057, dotyczącym tolerancji i bezpieczeństwa stosowania produktu Ig VENA przy zwiększonych szybkościach infuzji, brało udział 43 dorosłych pacjentów: 38 pacjentów z ID i 5 pacjentów z ITP, którzy otrzymywali Ig VENA w dawkach zatwierdzonych w obu wskazaniach.

Trzydziestu siedmiu pacjentów z ID obserwowano w ciągu 3 podań infuzji a jednego pacjenta z ID w ciągu 2 infuzji. Czterech pacjentów z ITP otrzymało planowaną dawkę w ciągu 2 codziennych infuzji natomiast jednemu pacjentowi podawano infuzję przez 3 dni (ogółem 124 infuzje).

Przy drugiej infuzji, z maksymalną szybkością 8 ml/kg/godz. podawano infuzję dwudziestu ośmiu pacjentom z 43; u 13 z 43 pacjentów osiągnięto maksymalną szybkość infuzji tylko 6 ml/kg/godz., ponieważ zakończono u nich infuzję przed przejściem na kolejny wzrost szybkości infuzji. W czasie badania klinicznego u dwóch pacjentów nie osiągnięto szybkości 8 ml/kg/godz. ze względu na wystąpienie u nich 3 działań niepożądanych podczas infuzji z mniejszą szybkością.

Wyniki z badania wskazują, że produkt Ig VENA podawany z rosnącą szybkością infuzji był dobrze tolerowany w obu grupach pacjentów z ID i z ITP., a szybkość infuzji może zostać zwiększona maksymalnie do 6 ml/kg/godz., a u ograniczonej liczby pacjentów do 8 ml/kg/godz.

Działania niepożądane wystąpiły u mniej niż 10% pacjentów z ID i były na ogół związane z podawaniem IVIg (np. gorączka, ból pleców, ból mięśni, astenia, senność i uczucie zmęczenia)

Nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane ani reakcje w miejscu podania.

#### *Badanie kliniczne produktu Ig VENA przeprowadzone z udziałem pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP):*

Badanie kontrolowane fazy III, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, dotyczące tolerancji i skuteczności dużych dawek immunoglobulin podawanych dożylnie w porównaniu do dużych dawek metyloprednizolonu podawanego dożylnie (IVMP) w długotrwałym leczeniu CIDP (KB034), było randomizowane z udziałem 46 dorosłych pacjentów z CIDP otrzymujących Ig VENA (w dawce: 2 g/kg/miesiąc przez 4 kolejne dni przez 6 miesięcy) lub IVMP (w dawce: 2 g/miesiąc przez 4 kolejne dni przez 6 miesięcy).

Dziesięciu z 21 pacjentów, którym podawano metyloprednizolon dożylnie (47,6%) ukończyło 6-miesięczne badanie w porównaniu do 21 z 24 pacjentów otrzymujących IgVena (87,5%) ( $p=0,0085$ ). Prawdopodobieństwo łączne zaprzestania leczenia było znacznie większe po stosowaniu IVMP niż po stosowaniu Ig VENA w 15 dniu, po 2 miesiącach i po 6 miesiącach. Z 11 pacjentów, którzy przerwali otrzymywanie IVMP, ośmiu zrezygnowało z powodu postępującego pogorszenia po rozpoczęciu leczenia (5 pacjentów) lub braku poprawy po dwóch cyklach leczenia (3 pacjentów), u jednego z pozostałych wystąpiło niepożądane zdarzenie (zapalenie błony śluzowej żołądka) (9,1%), a dwóch zrezygnowało dobrowolnie (18,2%). Trzech pacjentów zaprzestało leczenia produktem Ig VENA, ze względu na pogarszający się stan po rozpoczęciu terapii (dwóch pacjentów) lub braku poprawy po dwóch cyklach leczenia (jeden pacjent). Wszyscy pacjenci, u których nastąpiło pogorszenie lub brak poprawy po podaniu IVMP lub IVIg, zostali przesunięci do alternatywnego leczenia, podczas, gdy trzech pacjentów, którzy zaprzestali otrzymywania IVMP ze względu na niepożądane zdarzenie lub dobrowolną rezygnację po podaniu IVMP, odmówili dalszego leczenia.

Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych badania są zebrane w poniższej tabeli (różnice istotne statystycznie są pogrubione):

	<i>Analiza zgodna z intencją leczenia (ITT)</i>			<i>Analiza zgodna z protokołem (PP)</i>		
<b>Drugorzędowe punkty końcowe</b>	<b>IgVENA 10 g/200 ml</b>	<b>MP iv.</b>	<b>wartość p</b>	<b>IgVENA 10 g/200 ml</b>	<b>MP iv.</b>	<b>wartość p</b>
Częstość nawrotów *	45,8% (n 11/24)	52,4% (n 11/21)	0,7683	38,1% (n 8/21)	0% (n 0/10)	<b>0,0317</b>
Suma wyników MRC [delta (wartość p)]	+4,7 <b>(0,0078)</b>	+1,8 (0,1250)	0,6148	+4,0 <b>(0,0469)</b>	+2,0 (0,5000)	0,5473
INCAT (wartość p)	<b>0,0004</b>	0,1877	0,3444	<b>0,0057</b>	0,2622	0,9065
Wskaźnik czucia wibracji – kostka przyśrodkowa prawa (wartość p)	<0,0001	0,6515	<b>0,0380</b>	<b>0,0009</b>	0,2160	0,4051
Siła chwytu ręki prawej [delta (wartość p)]	+19,4 <b>(0,0005)</b>	+5,4 (0,6169)	0,0641	+16,5 <b>(0,0044)</b>	+14,7 <b>(0,0156)</b>	0,5012
Siła chwytu ręki lewej [delta (wartość p)]	+16,9 <b>(0,0011)</b>	+8,8 (0,1170)	0,1358	+12,7 <b>(0,0014)</b>	+10,5 <b>(0,0156)</b>	0,3330
Czas na 10 metrów [delta (wartość p)]	-3,2 <b>(0,0025)</b>	-0,5 (0,2051)	0,0800	-3,5 <b>(0,0043)</b>	-2,0 (0,4453)	0,2899
Skala ONLS (wartość p)	<b>0,0006</b>	0,0876	0,4030	<b>0,0033</b>	0,0661	0,8884
Skala Rankin (wartość p)	<b>0,0006</b>	0,0220	0,3542	<b>0,0132</b>	0,2543	0,8360
Skala Rotterdam [delta (wartość p)]	+1,4 <b>(0,0071)</b>	+1,3 <b>(0,0342)</b>	0,6465	+1,1 <b>(0,0342)</b>	+1,1 (0,0859)	0,4056
SF-36 QoL	+14,2 <b>(0,0011)</b>	+16,7 <b>(0,0008)</b>	0,3634	+11,1 <b>(0,0091)</b>	+16,0 (0,1094)	0,6518

\*ITT (ang. Intention To Treat Population): w trakcie badania (12 miesięcy); PP (ang. Per Protocol Population): okres obserwacji kontrolnej po badaniu (6 miesięcy).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Biodostępność w krążeniu biorcy po podaniu dożylnym immunoglobuliny normalnej ludzkiej jest natychmiastowa i całkowita w krążeniu biorcy. Dystrybucja pomiędzy osoczem a płynem zewnątrznaczyniowym zachodzi stosunkowo szybko, po około 3 - 5 dniach zostaje osiągnięta równowaga pomiędzy przestrzenią wewnątrz- i zewnątrznaczyniową.

Okres półtrwania immunoglobuliny ludzkiej normalnej wynosi około 26 dni. Okres półtrwania może się różnić u pacjentów, zwłaszcza u tych z pierwotnymi zespołami niedoboru odporności.

IgG i kompleksy IgG ulegają rozkładowi w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.

### Dzieci i młodzież

Dostępne dane dotyczące badań farmakokinetyki w tej samej chorobie nie wykazały większych różnic u dorosłych i u dzieci i młodzieży.

Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży z CIDP.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Immunoglobuliny są normalnym składnikiem ludzkiego organizmu. W badaniach na zwierzętach podawanie immunoglobulin może prowadzić do wytworzenia przeciwciał, dlatego dane z przedklinicznych badań bezpieczeństwa są ograniczone. Przeprowadzone badania toksyczności ostrej i podostrej na zwierzętach nie wykazują szczególnego ryzyka dla ludzi.

## **6 DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Maltoza

Woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

W związku z brakiem badań zgodności, nie wolno mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Po otwarciu fiolki zawartość należy zużyć natychmiast.

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

Przechowywać w lodowce (2°C - 8°C). Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

Przed użyciem i w czasie okresu ważności produktu, fiolki po 50 ml, 100 ml, 200 ml mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej, nie powyżej 25°C, do maksymalnie 6 kolejnych miesięcy. Po tym czasie produkt należy usunąć. W żadnym przypadku, nie można produktu ponownie wstawić do lodówki, jeśli był przechowywany w temperaturze pokojowej.

Na opakowaniu zewnętrznym (pudełku) należy zapisać początkową datę przechowywania w temperaturze pokojowej. Nie zamrażać.

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

1 fiolka po 20 ml.

1 fiolka po 50 ml + uchwyt

1 fiolka po 100 ml + uchwyt

1 fiolka po 200 ml + uchwyt

Fiolki ze szkła (typ I) z korkiem z gumy halobutyłowej.

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

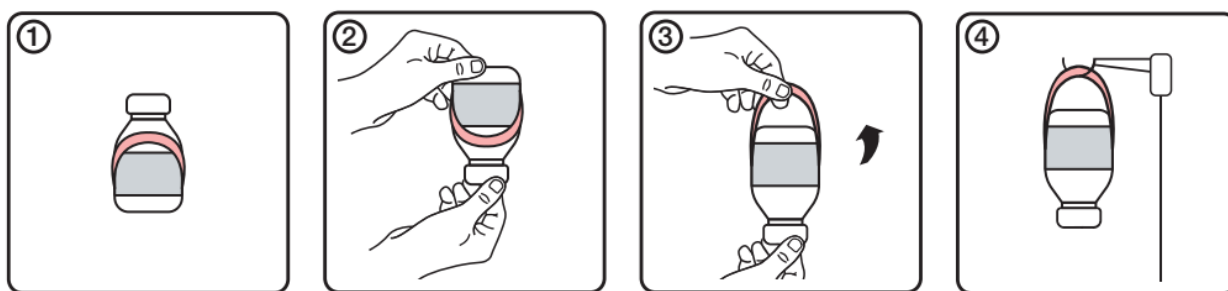
Przed użyciem produkt należy doprowadzić do temperatury pokojowej lub temperatury ciała.

Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub jasnożółty.

Nie stosować roztworów, które są mętne lub mają osad.

Przed użyciem roztwór powinien być oceniony wizualnie pod kątem obecności cząstek stałych i zabarwienia.

### **Instrukcja użycia uchwytu**



1. Początkowy wygląd butelki z etykietą uchwytu
2. Odwrócić butelkę do góry dnem
3. Utworzyć uchwyt przez rozwinięcie go z etykiety
4. Powiesić butelkę na stojaku do infuzji

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

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

Kedrion S.p.A.

Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca), Włochy.

**8      NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

12908

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 maj 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 październik 2010

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

Sierpień 2018

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**



## **1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ig VENA, 50 g/l, roztwór do infuzji

## **2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg).

Jeden ml roztworu zawiera:

Immunoglobulina ludzka normalna 50 mg  
(w tym co najmniej 95% immunoglobuliny G).

Każda fiolka po 20 ml zawiera 1 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej  
Każda fiolka po 50 ml zawiera 2,5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej  
Każda fiolka po 100 ml zawiera 5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej  
Każda fiolka po 200 ml zawiera 10 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Rozkład podklas IgG (wartości średnie):

IgG<sub>1</sub> 62,1%

IgG<sub>2</sub> 34,8%

IgG<sub>3</sub> 2,5%

IgG<sub>4</sub> 0,6%

Maksymalna zawartość IgA wynosi 50 mikrogramów/ml.

Produkt wytworzono z osocza dawców krwi.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Produkt zawiera 100 mg maltozy w 1 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do infuzji.

Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub jasnożółty.

## **4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie substytucyjne u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (0-18 lat):

- w zespołach pierwotnych niedoborów odporności (PNO) z upośledzonym wytwarzaniem przeciwciał
- we wtórnych niedoborach odporności (WNO) u pacjentów z ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami, po nieskutecznym leczeniu przeciwbakteryjnym i albo potwierdzonym uszkodzeniem specyficznych przeciwciał (ang. PSAF – proven specific antibody failure)\* lub poziomem IgG w surowicy <4 g / l

\*PSAF = niepowodzenie w osiągnięciu co najmniej 2-krotnego wzrostu miana przeciwciał IgG przeciwko pneumokokowym szczepionkom polisacharydowym i polipeptydowym szczepionkom antygenowym.

Leczenie immunomodulujące u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży (0-18 lat):

- w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. ITP – primary immune thrombocytopenia) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia lub przed operacją w celu zwiększenia liczby płytek
- w zespole Guillaina–Barré
- w chorobie Kawasaki (w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym; patrz punkt 4.2)
- w przewlekłej demielinizacyjnej polineuropatii zapalnej (ang. CIDP - chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy)
- wieloogniskowa neuropatia ruchowa (ang. MMN - multifocal motor neuropathy)

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie substytucyjne musi być rozpoczęte i monitorowane przez lekarza specjalistę doświadczonego w leczeniu niedoboru odporności.

### Dawkowanie

Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazań.

W leczeniu substytucyjnym dawkowanie należy ustalić indywidualne dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi klinicznej. Dawka zależna od masy ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą.

Poniższe sposoby dawkowania podano jako wskazówkę.

#### *Leczenie substytucyjne w pierwotnych zespołach niedoboru odporności*

Dawkowanie należy ustalić tak żeby osiągnąć poziom IgG (mierzony przed następną infuzją) co najmniej 6 g/l lub w granicach normy dla wieku danej populacji. Od rozpoczęcia leczenia do wyrównania stężenia (stabilny poziom IgG) potrzeba trzy do sześciu miesięcy. Zaleca się zastosowanie dawki początkowej 0,4 - 0,8 g/kg podanej jednorazowo, a następnie podawanie co najmniej 0,2 g/kg co trzy do czterech tygodni.

Dawka wymagana do osiągnięcia minimalnego stężenia IgG 6 g/l wynosi 0,2 - 0,8 g/kg/miesiąc. Po osiągnięciu stabilnego stanu, przerwy między infuzjami wynoszą od 3 do 4 tygodni.

Należy oznaczać i oceniać minimalny poziom IgG w odniesieniu do częstości występowania zakażeń. W celu zmniejszenia częstości występowania zakażeń bakteryjnych może być konieczne zwiększenie dawki w celu uzyskania większego stężenia.

#### *Wtórne niedobory odporności (opisane w punkcie 4.1)*

Zalecana dawka wynosi 0,2 - 0,4 g/kg co trzy do czterech tygodni.

Należy oznaczać i oceniać minimalny poziom IgG w odniesieniu do częstości występowania zakażeń. Dawkę należy dostosować w miarę potrzeby w celu uzyskania właściwej ochrony przed zakażeniami. Zwiększenie dawki może być konieczne u pacjentów z utrzymującym się zakażeniem; zmniejszenie dawki można rozważyć, gdy pacjent nie ma zakażenia.

#### *Pierwotna małopłytkowość immunologiczna*

Dwa alternatywne schematy leczenia:

- dawka 0,8 - 1,0 g/kg w pierwszym dniu; dawka może być powtórzona raz w ciągu 3 dni
- 0,4 g/kg na dobę przez dwa do pięciu dni.

Leczenie można powtórzyć, jeśli nastąpi nawrót choroby.

#### *Zespół Guillain – Barré*

0,4 g/kg/dobę przez dłużej niż 5 dni (możliwe powtórzenie dawkowania w przypadku nawrotu).

#### *Choroba Kawasaki*

Należy podać 2,0 g/kg w jednorazowej dawce. Pacjenci powinni otrzymywać równocześnie kwas acetylosalicylowy.

*Przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna (CIDP)*

Dawka początkowa: 2 g/kg przez 2 do 5 kolejnych dni.

Dawka podtrzymująca: 1 g/kg podawana przez 1 - 2 kolejne dni co 3 tygodnie.

Skuteczność leczenia należy oceniać po każdym cyklu; jeśli obserwuje się brak skuteczności po 6 miesiącach, leczenie należy przerwać.

Jeśli terapia jest skuteczna, lekarz powinien podjąć decyzję o długoterminowym leczeniu biorąc pod uwagę reakcje pacjenta i odpowiedź na leczenie podtrzymujące. Dawkowanie i przerwy w leczeniu mogą wymagać dostosowania w zależności od indywidualnego przebiegu choroby.

*Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)*

Dawka początkowa: 2 g/kg podawana przez 2 - 5 kolejnych dni.

Dawka podtrzymująca: 1 g/kg co 2 do 4 tygodni lub 2 g/kg co 4 do 8 tygodni.

Skuteczność leczenia należy oceniać po każdym cyklu; jeśli obserwuje się brak skuteczności po 6 miesiącach, leczenie należy przerwać.

Jeśli terapia jest skuteczna, lekarz powinien podjąć decyzję o długoterminowym leczeniu biorąc pod uwagę reakcje pacjenta i odpowiedź na leczenie podtrzymujące. Dawkowanie i przerwy w leczeniu mogą wymagać dostosowania w zależności od indywidualnego przebiegu choroby.

Zalecane dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli:

Wskazania	Dawka	Częstość wstrzyknięć
Leczenie substytucyjne		
Pierwotne zespoły niedoboru odporności	dawka początkowa: 0,4 - 0,8 g/kg  dawka podtrzymująca: 0,2 - 0,8 g/kg	co 3 - 4 tygodnie
Wtórne niedobory odporności (jak opisano w punkcie 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	co 3 - 4 tygodnie
Leczenie immunomodulujące		
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna	0,8 - 1 g/kg  lub 0,4 g/kg/d	w pierwszym dniu, możliwe powtórzenie raz w ciągu 3 dni  przez 2 - 5 dni
Zespół Guillain–Barré	0,4 g/kg/d	przez 5 dni
Choroba Kawasaki	2 g/kg	w jednej dawce w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym
Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)	dawka początkowa: 2 g/kg	w podzielonych dawkach przez 2 - 5 dni
	dawka podtrzymująca: 1 g/kg	co 3 tygodnie przez 1 - 2 dni

Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)	dawka początkowa: 2 g/kg	przez 2 - 5 kolejnych dni
	dawka podtrzymująca: 1 g/kg	co 2 - 4 tygodnie
	lub 2 g/kg	lub co 4 - 8 tygodni przez 2 - 5 dni

#### *Dzieci i młodzież*

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0-18 lat) nie różni się od tego stosowanego u dorosłych, ponieważ dawkowanie w poszczególnych wskazaniach określone jest na podstawie masy ciała i stanu klinicznego pacjenta odpowiednio do ww.

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

Brak dostępnych danych o konieczności dostosowania dawkowania.

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki, chyba że jest to uzasadnione klinicznie, patrz punkt 4.4.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki, chyba że jest to uzasadnione klinicznie, patrz punkt 4.4..

#### CIDP

Ze względu na rzadkie występowanie przewlekłej demielinizacyjnej polineuropatii zapalnej i w konsekwencji małą liczbę pacjentów ogółem, doświadczenie w stosowaniu immunoglobulin dożylnych u dzieci z CIDP jest ograniczone; z tego względu dostępne są tylko dane z literatury. Jednakże, opublikowane dane są zgodne i wszystkie wykazują, że leczenie IVIg u dorosłych i dzieci jest jednakowo skuteczne, jak w przypadku zatwierdzonych dotychczas wskazań.

#### **Sposób podawania**

Do podawania dożylnego.

Immunoglobulinę ludzką normalną należy podawać dożylnie z początkową z szybkością infuzji 0,46 – 0,92 ml/kg/godz. (10 – 20 kropli na minutę) przez 20 - 30 minut. Patrz punkt 4.4. W przypadku wystąpienia reakcji niepożądaney należy zmniejszyć szybkość infuzji lub zatrzymać podawanie. Jeśli jest dobrze tolerowana, szybkość infuzji można stopniowo zwiększać maksymalnie do 1,85 ml/kg/godz. (40 kropli na minutę).

U pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności, którzy tolerują szybkość infuzji 0,92 ml/kg/godz., można stopniowo co 20-30 minut zwiększać szybkość podawania do 2 ml/kg/godz., 4 ml/kg/godz. i maksymalnie do 6 ml/kg/godz., ale tylko jeśli pacjent dobrze toleruje infuzję.

Na ogół, dawkowanie i szybkość infuzji muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta. W zależności od masy ciała pacjenta, dawkowania i występowania działań niepożądanych maksymalna szybkości infuzji może nie zostać osiągnięta. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy natychmiast przerwać wlew a następnie wznowić z odpowiednią dla pacjenta szybkością.

Patrz także punkt 6.6.

#### Populacje szczególne

U dzieci i młodzieży (0-18 lat) i u osób starszych (>64 lat) początkowa szybkość podawania powinna wynosić 0,46 – 0,92 ml/kg/godz. (10 – 20 kropli na minutę) przez 20 - 30 minut. Jeśli jest dobrze

tolerowana, po uwzględnieniu stanu klinicznego pacjenta, szybkość można stopniowo zwiększać maksymalnie do 1,85 ml/kg/godz. (40 kropli na minutę).

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną (immunoglobulina ludzka) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkty 4.4 i 6.1).

U pacjentów z selektywnym niedoborem IgA, u których powstały przeciwciała przeciwko IgA, podawanie produktu zawierającego IgA może powodować anafilaksję.

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

Ten produkt leczniczy w 1 ml zawiera 100 mg maltozy jako substancję pomocniczą. Obecność maltozy we krwi może wpływać na wynik badania glukozy, dając fałszywie zawyżony odczyt stężenia glukozy we krwi, co w konsekwencji może prowadzić do niewłaściwego podania insuliny powodującego zagrażającą życiu hipoglikemię i śmierć. Ponadto, przypadki rzeczywistej hipoglikemii mogą pozostać nieleczone, jeśli stan niedocukrzenia będzie zamaskowany fałszywie zwiększonym wynikiem stężenia glukozy. *Więcej informacji, patrz punkt 4.5.* W przypadku ostrej niewydolności nerek, patrz poniżej.

Ten produkt leczniczy zawiera około 3 mmol/l (lub 69 mg) sodu. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku pacjentów na diecie ubogosodowej.

##### *Identyfikacja*

W celu usprawnienia identyfikacji i pochodzenia biologicznego produktu leczniczego, należy wyraźnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

##### *Środki ostrożności dotyczące stosowania*

Potencjalnych powikłań można często uniknąć przez upewnienie się, że pacjenci:

- nie są uczuleni na immunoglobulinę ludzką normalną, przez początkowe powolne podawanie produktu (szybkość podawania 0,46 - 0,92 ml/kg/godz.);
- są dokładnie monitorowani w czasie infuzji co do działań niepożądanych. Szczególnie pacjenci otrzymujący immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy, pacjenci którzy otrzymywali wcześniej inny produkt IVIg lub w przypadku długiej przerwy od poprzedniej infuzji powinni być monitorowani podczas pierwszej infuzji i przez pierwszą godzinę po pierwszej infuzji, w celu zauważenia objawów potencjalnych działań niepożądanych. Pozostali pacjenci powinni być obserwowani, przez co najmniej 20 minut po infuzji.

U wszystkich pacjentów podawanie dożylnie IVIg wymaga:

- odpowiedniego nawodnienia przed rozpoczęciem infuzji IVIg
- monitorowania wydalania moczu
- monitorowania poziomu kreatyniny w surowicy
- unikania równoczesnego stosowania diuretyków pętlowych (patrz punkt 4.5).

W przypadku działania niepożądanego, należy albo zmniejszyć szybkość podawania, albo przerwać podawanie immunoglobulin. Leczenie zależy od rodzaju i ciężkości działania niepożądanego.

##### *Reakcja na infuzję*

Niektóre działania niepożądane (np. ból głowy, uderzenia gorąca, dreszcze, ból mięśni, świszczący oddech, tachykardia, ból dolnej części pleców, nudności i niedociśnienie) mogą być związane z szybkością wlewu. Należy ściśle przestrzegać zalecanej szybkości infuzji podanej w punkcie 4.2. Pacjenci muszą być dokładnie monitorowani i uważnie obserwowani podczas infuzji z powodu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Niektóre działania niepożądane mogą pojawiać się częściej:

- u pacjentów, którzy otrzymują immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy, lub w rzadkich przypadkach, kiedy zmienia się produkt immunoglobuliny ludzkiej normalnej na inny lub gdy produkt podaje się po dłuższej przerwie
- u pacjentów z nieleczonym zakażeniem lub przewlekłym stanem zapalnym.

#### Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości występują rzadko.

Reakcja anafilaktyczna może pojawić się u pacjentów:

- z niewykrytym IgA, którzy mają przeciwciała przeciw IgA
- którzy tolerowali wcześniejsze leczenie immunoglobuliną ludzką normalną.

W przypadku wystąpienia wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie wstrząsu.

#### Choroba zakrzepowo-zatorowa

Istnieją kliniczne dowody na związek pomiędzy podawaniem dożylnym Ig a przypadkami zakrzepowo-zatorowymi takimi jak zawał serca, epizod naczyniowo-mózgowy (w tym udar), zakrzep tętnicy płucnej i zakrzepica żył głębokich, które uważa się za mające związek ze względnym zwiększeniem lepkości krwi po intensywnym podaniu immunoglobuliny u pacjentów z grupy ryzyka. Należy zachować ostrożność w przepisywaniu i podawaniu IVIg pacjentom otyłym i pacjentom, u których istnieje ryzyko wystąpienia stanów zakrzepowych (takich jak podeszły wiek, nadciśnienie, cukrzyca i choroby naczyniowe lub stany zakrzepowe w wywiadzie, nabyte lub wrodzone zaburzenia krzepliwości, długotrwale unieruchomionych, pacjentów z ciężką hipowolemią, pacjentów z chorobami objawiającymi się zwiększeniem lepkości krwi).

U pacjentów z ryzykiem niepożądanych reakcji zakrzepowo-zatorowych, immunoglobuliny do stosowania dożylnego powinny być podawane z minimalną szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej stosowanej dawce.

#### Ostra niewydolność nerek

Odnotowano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych immunoglobulinami do stosowania dożylnego. U większości z nich zidentyfikowano czynniki ryzyka, takie jak istniejąca uprzednio niewydolność nerek, cukrzyca, poważne zmniejszenie objętości krwi krążącej, nadwaga, równoczesne przyjmowanie produktów o właściwościach nefrotoksycznych lub wiek powyżej 65 lat.

Parametry nerkowe należy ocenić przed podaniem wlewu IVIg oraz ponownie w odpowiednich odstępach czasu, szczególnie u pacjentów, u których stwierdzono potencjalnie zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek. U pacjentów z ryzykiem ostrej niewydolności nerek, immunoglobuliny dożylnie powinny być podawane z minimalną szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej stosowanej dawce. W przypadku upośledzenia czynności nerek, należy rozważyć przerwanie dożylnego podawania Ig.

Doniesienia o zaburzeniu czynności nerek i ostrej niewydolności nerek dotyczyły stosowania wielu licencjonowanych produktów dożylnych immunoglobulin zawierających różne substancje pomocnicze takie jak sacharoza, glukoza i maltoza. W ogólnej liczbie przypadków, udział produktów zawierających sacharozę jako stabilizator, był nieproporcjonalnie większy. U pacjentów z grupy ryzyka można rozważyć stosowanie produktów dożylnych immunoglobulin niezawierających tych substancji pomocniczych. Ig VENA zawiera maltozę (patrz powyżej: substancje pomocnicze).

#### Aseptyczne zapalenie opon mózgowych

W czasie leczenia dożylnymi immunoglobulinami odnotowano występowanie zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowych (ang. AMS - aseptic meningitis syndrome). Zespół z reguły rozpoczyna się w ciągu kilku godzin do 2 dni od zastosowania IVIg. W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego często stwierdza się pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm<sup>3</sup>, głównie granulocytów, oraz

stężenia białka podwyższone do kilkuset mg/dl. AMS może występować częściej w związku z leczeniem dużymi dawkami IVIg (2 g/kg).

Pacjenci z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi powinni zostać poddani dokładnemu badaniu neurologicznemu, w tym badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego, w celu wykluczenia innych przyczyn zapalenia opon mózgowych.

Przerwanie leczenia IVIg powodowało remisję AMS w ciągu kilku dni bez wystąpienia następstw.

#### Niedokrwistość hemolityczna

Produkty immunoglobuliny dożylniej mogą zawierać przeciwciała grup krwi, które mogą działać jak hemolizyny i indukować w warunkach *in vivo* opłaszczanie krwinek czerwonych immunoglobuliną, powodując dodatnią bezpośrednią reakcję antyglobulinową (test Coombs'a) oraz, rzadko, hemolizę. Niedokrwistość hemolityczna może rozwinąć się w czasie leczenia IVIg w wyniku wzmożonej sekwestracji krwinek czerwonych. Pacjenci otrzymujący dożylnie immunoglobulinę powinni być monitorowani ze względu na możliwość wystąpienia klinicznych objawów hemolizy (patrz punkt 4.8).

#### Neutropenia / leukopenia

Po leczeniu IVIg zgłaszano przemijające zmniejszenie liczby neutrofilów i/lub epizodów neutropenii, czasami poważnych. Zwykle występuje to w ciągu kilku godzin lub dni po podaniu IVIg i ustępuje samoistnie w ciągu 7 do 14 dni.

#### Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI, ang. *Transfusion related acute lung injury*)

U pacjentów otrzymujących produkty lecznicze IVIg zgłaszano pewne przypadki ostrego niekardiogenego obrzęku płuc (ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc - TRALI). TRALI charakteryzuje się ciężkim niedotlenieniem (hipoksja), niewydolnością oddechową, zaburzeniami oddychania, sinicą, gorączką i niedociśnieniem. Objawy TRALI zwykle pojawiają się w czasie 6 godzin po podaniu produktu IVIg, często w ciągu 1-2 godzin. Dlatego, należy monitorować pacjentów; w przypadku wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu oddechowego należy natychmiast zaprzestać infuzji IVIg. Wystąpienie TRALI może zagrażać życiu, wymaga natychmiastowego leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej.

#### Wpływ na wyniki testów serologicznych

Po podaniu immunoglobuliny, przejściowy wzrost we krwi pacjenta biernie przeniesionych różnych przeciwciał może spowodować fałszywie dodatnie wyniki testów serologicznych.

Bierne przeniesienie przeciwciał przeciw antygenom erytrocytów, np. A, B, D mogą wpływać na wyniki niektórych testów serologicznych na przeciwciała dla czerwonych krwinek np. bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, test Coombs'a).

#### Czynniki zakaźne

Standardowe środki zapobiegające zakażeniom wynikającym ze stosowania produktów leczniczych wytwarzanych z ludzkiej krwi lub osocza, obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe indywidualnych donacji i puli osocza w kierunku swoistych markerów zakażeń i włączenie w proces produkcji skutecznych metod inaktywacji/usuwania wirusów.

Jednakże nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych przez produkt leczniczy przygotowany z ludzkiej krwi lub osocza. Odnosi się to również do nieznanymi lub niedawno poznanych wirusów i innych patogenów.

Uważa się, że przedsięwzięte środki zapobiegawcze są skuteczne w stosunku do wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV i HCV, oraz do wirusów bezotoczkowych, takich jak HAV.

Środki te mogą mieć ograniczoną skuteczność przeciwko wirusom bezotoczkowym, takim jak parwovirus B19.

Z dotychczasowego doświadczenia klinicznego wynika, że produkty immunoglobulin nie przenoszą wirusa zapalenia wątroby typu A lub parwowirusa B19 i przyjmuje się również, że zawarte przeciwciała mają znaczący udział w zabezpieczeniu przed zakażeniami wirusami.

Zaleca się, aby za każdym razem, kiedy podaje się pacjentowi Ig VENA, zapisać nazwę i numer serii produktu w celu ustalenia w przyszłości jaką serię produktu otrzymał pacjent.

#### Dzieci i młodzież

Po podaniu produktu Ig VENA u dzieci i młodzieży obserwowano przypadki glukozurii, która zazwyczaj jest łagodna i przemijająca, bez klinicznych objawów.

Ig VENA zawiera 100 mg maltozy w 1 ml jako substancję pomocniczą. W kanalikach nerkowych maltoza ulega hydrolizie do glukozy, która jest resorbowana i w bardzo małym stopniu wydzielana w moczu. Resorpcja glukozy zależy od wieku pacjenta. Przemijające zwiększenie stężenia maltozy w osoczu może przekroczyć pojemność nerkową resorpcji cukru i wpłynąć na dodatni wynik badania glukozy w moczu.

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

#### Żywe atenuowane szczepionki wirusowe

Podanie immunoglobuliny może osłabić przez okres od co najmniej 6 tygodni do 3 miesięcy skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy, takie jak wirus odry, różyczki, świnki lub ospy wietrznej. Po podaniu tego produktu leczniczego, należy zachować 3 miesięczną przerwę przed szczepieniem szczepionką zawierającą żywe atenuowane wirusy. W przypadku odry, to osłabienie może utrzymywać się do roku. Z tego powodu pacjenci otrzymujący szczepionkę przeciw odrze powinni mieć oznaczone miano przeciwciał.

#### Diuretyki pętlowe

Należy unikać jednoczesnego stosowania z diuretykami pętlowymi.

#### Badanie stężenia glukozy we krwi

Niektóre rodzaje badań stężenia glukozy we krwi (np. wykorzystujące metody bazujące na dehydrogenazie glukozy-pirolochinolinochinonu (GDH-PQQ) lub oksydoreduktazie glukozy-barwniku) fałszywie interpretują maltozę (100 mg/ml) zawartą w produkcie Ig VENA jako glukozę. Może to spowodować fałszywie zawyżony odczyt stężenia glukozy w czasie infuzji i przez okres około 15 godzin po zakończeniu infuzji, co w konsekwencji może prowadzić do niewłaściwego podawania insuliny, prowadzącego do zagrażającej życiu hipoglikemii. Ponadto przypadki rzeczywistej hipoglikemii mogą pozostać nieleczone, jeżeli stan hipoglikemii został zamaskowany fałszywie podwyższonymi odczytami stężenia glukozy. W związku z tym, podając Ig VENA lub inne produkty do podawania pozajelitowego zawierające maltozę, pomiar stężenia glukozy we krwi należy przeprowadzić metodą swoistą dla glukozy.

Należy dokładnie zapoznać się z informacjami dotyczącymi testów do badania stężenia glukozy we krwi, włącznie z informacjami o paskach testowych, w celu ustalenia, czy można je stosować z produktami do podawania pozajelitowego zawierającymi maltozę. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z producentem urządzenia w celu ustalenia, czy można je stosować z produktami do podawania pozajelitowego zawierającymi maltozę.

#### Dzieci i młodzież

Nie prowadzono badań interakcji u dzieci i młodzieży, pomimo to nie oczekuje się różnic między populacją dorosłych a pediatryczną.

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

#### Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży nie zostało ustalone w kontrolowanych badaniach klinicznych i dlatego powinien on być stosowany ostrożnie u kobiet w ciąży i matek karmiących piersią. Wykazano, że produkty IVIg przenikają przez łożysko, z nasileniem w czasie trzeciego trymestru.



Doświadczenia kliniczne dotyczące stosowania immunoglobulin sugerują, że nie należy spodziewać się żadnego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, na płód ani na noworodka.

#### Karmienie piersią

Immunoglobuliny przenikają do mleka ludzkiego. Nie należy się spodziewać negatywnego wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią

#### Płodność

Doświadczenia kliniczne z immunoglobulinami sugerują, że nie należy oczekiwać ich szkodliwego wpływu na płodność.

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

Niektóre działania niepożądane związane z produktem Ig VENA mogą pogarszać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane w czasie leczenia, powinni poczekać na ich ustąpienie przed prowadzeniem pojazdu lub obsługiwaniem maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane występujące po podaniu normalnych ludzkich immunoglobulin (o malejącej częstotliwości) obejmują (patrz także punkt 4.4):

- dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, obniżenie ciśnienie krwi i umiarkowany ból dolnej części pleców
- odwracalne działania hemolityczne; szczególnie u pacjentów z grupami krwi A, B i AB oraz (rzadko) niedokrwistość hemolityczna wymagająca transfuzji
- (rzadko) nagły spadek ciśnienia krwi i w pojedynczych przypadkach wstrząs anafilaktyczny, nawet u pacjenta, u którego nie występowała nadwrażliwość po wcześniejszych podaniach
- (rzadko) przemijające reakcje skórne (w tym toczень rumieniowaty skórny - częstość nieznana)
- (bardzo rzadko) powikłania zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zator płucny, zakrzepica żył głębokich
- przypadki przemijającego jałowego zapalenia opon mózgowych
- przypadki wzrostu poziomu kreatyniny w surowicy i/lub ostrej niewydolności nerek
- przypadki ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc (TRALI)

Bezpieczeństwo stosowania produktu Ig VENA oceniono w czterech badaniach klinicznych, w których w sumie podano 1189 infuzji. Do badania CIDP włączono 24 pacjentów z przewlekłą demielinizacyjną polineuropatią zapalną (CIDP) otrzymujących produkt Ig VENA, w sumie podano 840 infuzji. W badaniu PID było 16 pacjentów z zespołem pierwotnych niedoborów odporności (PID), którzy otrzymali ogółem 145 infuzji. W badaniu ITP było 15 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP), którzy otrzymali ogółem 80 infuzji. W badaniu ID/ITP było 43 pacjentów z niedoborem odporności (ID) lub małopłytkowością immunologiczną (ITP), otrzymali oni w sumie 124 infuzje.

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabelach poniżej przedstawiono klasyfikację układów i narządów zgodną z terminologią MedDRA. Tabela 1 przedstawia działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, Tabela 2 przedstawia działania niepożądane z doniesień po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstość określono zgodnie z następującą konwencją: 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).

Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych podano w oparciu o ich udział procentowy w odniesieniu do liczby infuzji (całkowita liczba infuzji: 1189).

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu podano z nieznaną częstością występowania, ponieważ zgłaszanie działań niepożądanych jest dobrowolne i od nieznanej liczby osób, dlatego nie można oszacować częstości występowania tych reakcji.

**Źródło bazy danych bezpieczeństwa stosowania (np. z badań klinicznych, badań bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia i/lub spontanicznych zgłoszeń)**

<b>Tabela 1</b> <b>Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych</b>			
<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość na pacjenta</b>	<b>Częstość na infuzję</b>
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, senność	Często	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często	Niezbyt często
	Ból mięśni	Często	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, uczucie zmęczenia, gorączka	Często	Rzadko

<b>Tabela 2</b> <b>Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu</b>			
<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość na pacjenta</b>	<b>Częstość na infuzję</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Hemoliza, niedokrwistość hemolityczna	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Wstrząs anafilaktyczny, nadwrażliwość	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Stan splątania	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Incydent naczyniowo-mózgowy, ból głowy, zawroty głowy, drżenie, parestezja	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia serca	Zawał mięśnia sercowego, sinica, tachykardia, bradykardia, kołatanie serca	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepica żył głębokich, zatorowość, niedociśnienie, nadciśnienie, błądność	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zatorowość płucna, obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, duszność, kaszel	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, biegunka, nudności, ból brzucha	Nieznana	Nieznana

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, rumień, zapalenie skóry, wysypka, świąd, wyprysk, nadmierna potliwość	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból pleców, ból mięśni, ból szyi, sztywność mięśni szkieletowych	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie żyły w miejscu podania, gorączka, dreszcze, ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, złe samopoczucie	Nieznana	Nieznana
Badania diagnostyczne	Obniżone ciśnienie krwi, zwiększone stężenie kreatyniny w krwi	Nieznana	Nieznana

Informacje dotyczące bezpieczeństwa i ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych patrz punkt 4.4.

#### Dzieci i młodzież

Należy spodziewać się, że częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych u dzieci i młodzieży są takie same jak u dorosłych.

Po podaniu produktu Ig VENA, u dzieci i młodzieży obserwowano przypadki przemijającej glukozurii. Może to wynikać z zawartości maltozy w produkcie Ig VENA oraz różnej pojemności kanalików nerkowych resorbujących glukozę, mechanizm resorpcji zależy od wieku pacjenta.

#### 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: 22 4921301, faks: 22 4921309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie może prowadzić do przeciążenia krążenia i nadmiernej lepkości krwi, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka, z pacjentami w wieku podeszłym lub z niewydolnością serca lub nerek włącznie (patrz punkt 4.4).

## **5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny, ludzkie normalne, do stosowania dożylnego; kod ATC: J06BA02.

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym.

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG obecne w normalnej populacji. Przygotowana jest zwykle z puli osocza od co najmniej 1000 dawców. Rozkład podklas immunoglobuliny G jest proporcjonalny do rozkładu w osoczu ludzkim. Odpowiednie dawki produktu pozwalają zwiększyć zbyt niskie stężenie immunoglobuliny G do wartości prawidłowych. Mechanizm działania we wskazaniach innych niż leczenie substytucyjne nie jest w pełni wyjaśniony.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Przeprowadzono cztery badania kliniczne z produktem Ig VENA: trzy badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności (PID), z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) i z przewlekłą demielinizacyjną polineuropatią zapalną (CIDP); oraz jedno badanie bezpieczeństwa i tolerancji produktu Ig VENA przy zwiększonych szybkościach infuzji u pacjentów z niedoborami odporności (ID) lub ITP.

Głównym celem prospektywnego, otwartego badania III fazy prowadzonego z udziałem pacjentów z zespołami pierwotnych niedoborów odporności (KB028) była ocena profilu farmakokinetycznego produktu Ig VENA. Dodatkowym celem była ocena skuteczności terapeutycznej w zakresie profilaktyki epizodów zakażeń oraz bezpieczeństwo w zakresie krótkotrwałej tolerancji. Skuteczność produktu badano u piętnastu pacjentów z 16 włączonych do badania, w wieku 28-60 lat, których leczono produktem Ig VENA przez 24 tygodnie (ogółem 140 infuzji).

Profil farmakokinetyczny produktu Ig VENA wykazał końcowy okres półtrwania całkowicie zgodny z danymi w literaturze, wynosił 26,4 dni. U jednego pacjenta rozwinęło się zapalenie płuc po 18 tygodniach leczenia produktem Ig VENA, ale występowały u niego ciężkie zakażenia płuc w przeciągu ostatnich 10 lat. Nie obserwowano poważnych zakażeń u innych pacjentów w badaniu.

Dane z badania KB028 wskazują, że Ig VENA jest produktem bezpiecznym i skutecznym w leczeniu zespołów pierwotnych niedoborów odporności.

Badanie ITP (KB027) było prospektywnym otwartym badaniem III fazy oceniającym skuteczność i tolerancję produktu Ig VENA u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Głównym celem badania była ocena zwiększenia liczby płytek krwi. Dodatkowe cele to: redukcja zdarzeń krwawień, czas odpowiedzi ze strony płytek krwi oraz występowanie działań niepożądanych. Każdy z piętnastu pacjentów otrzymał całkowitą dawkę 2 g/kg masy ciała, podzieloną na 5 dobowych infuzji po 400 mg/kg, podawanych przez kolejne dni. W drugim cyklu podawano jednemu pacjentowi dawkę 2 g/kg masy ciała w ciągu pierwszych 14 dni. Całkowita liczba podanych infuzji wyniosła 80.

Wszyscy pacjenci osiągnęli wartość płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9/l$ , oprócz jednego, który otrzymał drugi cykl terapii ale nie osiągnął docelowej liczby płytek (odsetek odpowiedzi 93,3%, 90% CI od 68,1 do 99,8). Nie obserwowano działań niepożądanych.

Wyniki otrzymane w badaniu KB027 potwierdzają tolerancję i skuteczność leczenia produktem Ig VENA u pacjentów z ITP.

W badaniu III fazy KB057, dotyczącym tolerancji i bezpieczeństwa stosowania produktu Ig VENA przy zwiększonych szybkościach infuzji, brało udział 43 dorosłych pacjentów: 38 pacjentów z ID i 5 pacjentów z ITP, którzy otrzymywali Ig VENA w dawkach zatwierdzonych w obu wskazaniach.

Trzydziestu siedmiu pacjentów z ID obserwowano w ciągu 3 podań infuzji a jednego pacjenta z ID w ciągu 2 infuzji. Czterech pacjentów z ITP otrzymało planowaną dawkę w ciągu 2 codziennych infuzji natomiast jednemu pacjentowi podawano infuzję przez 3 dni (ogółem 124 infuzje).

Przy drugiej infuzji, z maksymalną szybkością 8 ml/kg/godz. podawano infuzję dwudziestu ośmiu pacjentom z 43; u 13 z 43 pacjentów osiągnięto maksymalną szybkość infuzji tylko 6 ml/kg/godz., ponieważ zakończono u nich infuzję przed przejściem na kolejny wzrost szybkości infuzji. W czasie badania klinicznego u dwóch pacjentów nie osiągnięto szybkości 8 ml/kg/godz. ze względu na wystąpienie u nich 3 działań niepożądanych podczas infuzji z mniejszą szybkością.

Wyniki z badania wskazują, że produkt Ig VENA podawany z rosnącą szybkością infuzji był dobrze tolerowany w obu grupach pacjentów z ID i z ITP., a szybkość infuzji może zostać zwiększona maksymalnie do 6 ml/kg/godz., a u ograniczonej liczby pacjentów do 8 ml/kg/godz.

Działania niepożądane wystąpiły u mniej niż 10% pacjentów z ID i były na ogół związane z podawaniem IVIg (np. gorączka, ból pleców, ból mięśni, astenia, senność i uczucie zmęczenia). Nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane ani reakcje w miejscu podania.

*Badanie kliniczne produktu Ig VENA przeprowadzone z udziałem pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP):*

Badanie kontrolowane fazy III, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, dotyczące tolerancji i skuteczności dużych dawek immunoglobulin podawanych dożylnie w porównaniu do dużych dawek metyloprednizolonu podawanego dożylnie (IVMP) w długotrwałym leczeniu CIDP (KB034), było randomizowane z udziałem 46 dorosłych pacjentów z CIDP otrzymujących Ig VENA (w dawce: 2 g/kg/miesiąc przez 4 kolejne dni przez 6 miesięcy) lub IVMP (w dawce: 2 g/miesiąc przez 4 kolejne dni przez 6 miesięcy).

Dziesięciu z 21 pacjentów, którym podawano metyloprednizolon dożylnie (47,6%) ukończyło 6-miesięczne badanie w porównaniu do 21 z 24 pacjentów otrzymujących IgVena (87,5%) ( $p=0,0085$ ). Prawdopodobieństwo łączne zaprzestania leczenia było znacznie większe po stosowaniu IVMP niż po stosowaniu Ig VENA w 15 dniu, po 2 miesiącach i po 6 miesiącach. Z 11 pacjentów, którzy przerwali otrzymywanie IVMP, ośmiu zrezygnowało z powodu postępującego pogorszenia po rozpoczęciu leczenia (5 pacjentów) lub braku poprawy po dwóch cyklach leczenia (3 pacjentów), u jednego z pozostałych wystąpiło niepożądane zdarzenie (zapalenie błony śluzowej żołądka) (9,1%), a dwóch zrezygnowało dobrowolnie (18,2%). Trzech pacjentów zaprzestało leczenia produktem Ig VENA, ze względu na pogarszający się stan po rozpoczęciu terapii (dwóch pacjentów) lub braku poprawy po dwóch cyklach leczenia (jeden pacjent). Wszyscy pacjenci, u których nastąpiło pogorszenie lub brak poprawy po podaniu IVMP lub IVIg, zostali przesunięci do alternatywnego leczenia, podczas, gdy trzech pacjentów, którzy zaprzestali otrzymywania IVMP ze względu na niepożądane zdarzenie lub dobrowolną rezygnację po podaniu IVMP, odmówili dalszego leczenia.

Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych badania są zebrane w poniższej tabeli (różnice istotne statystycznie są pogrubione):

	<i>Analiza zgodna z intencją leczenia (ITT)</i>			<i>Analiza zgodna z protokołem (PP)</i>		
<b>Drugorzędowe punkty końcowe</b>	<b>IgVENA 10 g/200 ml</b>	<b>MP iv.</b>	<b>wartość p</b>	<b>IgVENA 10 g/200 ml</b>	<b>MP iv.</b>	<b>wartość p</b>
Częstość nawrotów *	45,8% (n 11/24)	52,4% (n 11/21)	0,7683	38,1% (n 8/21)	0% (n 0/10)	<b>0,0317</b>
Suma wyników MRC [delta (wartość p)]	+4,7 <b>(0,0078)</b>	+1,8 (0,1250)	0,6148	+4,0 <b>(0,0469)</b>	+2,0 (0,5000)	0,5473
INCAT (wartość p)	<b>0,0004</b>	0,1877	0,3444	<b>0,0057</b>	0,2622	0,9065
Wskaźnik czucia wibracji – kostka przyśrodkowa prawa (wartość p)	<0,0001	0,6515	<b>0,0380</b>	<b>0,0009</b>	0,2160	0,4051
Siła chwytu ręki prawej [delta (wartość p)]	+19,4 <b>(0,0005)</b>	+5,4 (0,6169)	0,0641	+16,5 <b>(0,0044)</b>	+14,7 <b>(0,0156)</b>	0,5012
Siła chwytu ręki lewej [delta (wartość p)]	+16,9 <b>(0,0011)</b>	+8,8 (0,1170)	0,1358	+12,7 <b>(0,0014)</b>	+10,5 <b>(0,0156)</b>	0,3330
Czas na 10 metrów [delta (wartość p)]	-3,2	-0,5	0,0800	-3,5	-2,0	0,2899

p)]	(0,0025)	(0,2051)		(0,0043)	(0,4453)	
Skala ONLS (wartość p)	<b>0,0006</b>	0,0876	0,4030	<b>0,0033</b>	0,0661	0,8884
Skala Rankin (wartość p)	<b>0,0006</b>	0,0220	0,3542	<b>0,0132</b>	0,2543	0,8360
Skala Rotterdam [delta (wartość p)]	+1,4 (0,0071)	+1,3 (0,0342)	0,6465	+1,1 (0,0342)	+1,1 (0,0859)	0,4056
SF-36 QoL	+14,2 (0,0011)	+16,7 (0,0008)	0,3634	+11,1 (0,0091)	+16,0 (0,1094)	0,6518

\*ITT (ang. Intention To Treat Population): w trakcie badania (12 miesięcy); PP (ang. Per Protocol Population): okres obserwacji kontrolnej po badaniu (6 miesięcy).

### Dzieci i młodzież

Dostępne dane dotyczące badań skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej samej chorobie nie wykazały większych różnic pomiędzy dorosłymi a dziećmi i młodzieżą.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Biodostępność w krążeniu biorcy po podaniu dożylnym immunoglobuliny normalnej ludzkiej jest natychmiastowa i całkowita w krążeniu biorcy. Dystrybucja pomiędzy osoczem a płynem zewnątrznaczyniowym zachodzi stosunkowo szybko, po około 3 - 5 dniach zostaje osiągnięta równowaga pomiędzy przestrzenią wewnątrz- i zewnątrznaczyniową.

Okres półtrwania immunoglobuliny ludzkiej normalnej wynosi około 26 dni. Okres półtrwania może się różnić u pacjentów, zwłaszcza u tych z pierwotnymi zespołami niedoboru odporności.

IgG i kompleksy IgG ulegają rozkładowi w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.

### Dzieci i młodzież

Dostępne dane dotyczące badań farmakokinetyki w tej samej chorobie nie wykazały większych różnic u dorosłych i u dzieci i młodzieży.

Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży z CIDP.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Immunoglobuliny są normalnym składnikiem ludzkiego organizmu. W badaniach na zwierzętach podawanie immunoglobulin może prowadzić do wytworzenia przeciwciał, dlatego dane z przedklinicznych badań bezpieczeństwa są ograniczone. Przeprowadzone badania toksyczności ostrej i podostrej na zwierzętach nie wykazują szczególnego ryzyka dla ludzi.

## **6 DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Maltoza

Woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

W związku z brakiem badań zgodności, nie wolno mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi ani innymi produktami zawierającymi IVIg.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Po otwarciu fiolki zawartość należy zużyć natychmiast.

#### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodowce (2°C - 8°C). Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

Przed użyciem i w czasie okresu ważności produktu, fiolki po 50 ml, 100 ml, 200 ml mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej, nie powyżej 25°C, do maksymalnie 6 kolejnych miesięcy. Po tym czasie produkt należy usunąć. W żadnym przypadku, nie można produktu ponownie wstawić do lodówki, jeśli był przechowywany w temperaturze pokojowej.

Na opakowaniu zewnętrznym (pudełku) należy zapisać początkową datę przechowywania w temperaturze pokojowej. Nie zamrażać.

#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka po 20 ml ze szkła (typ I) z korkiem z gumy halobutyłowej.

Fiolka po 50 ml, 100 ml lub 200 ml ze szkła (typ I) z korkiem z gumy halobutyłowej z zainstalowanym uchwytem.

##### Wielkości opakowań pojedynczych:

1 fiolka zawierająca 1 g/20 ml

1 fiolka zawierająca 2,5 g/50 ml

1 fiolka zawierająca 5 g/100 ml

1 fiolka zawierająca 10 g/200 ml

##### Wielkości opakowań zbiorczych:

Opakowanie zbiorcze zawierające 2 pojedyncze opakowania po 1 fiolce 10 g/200 ml

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 pojedyncze opakowania po 1 fiolce 10 g/200 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

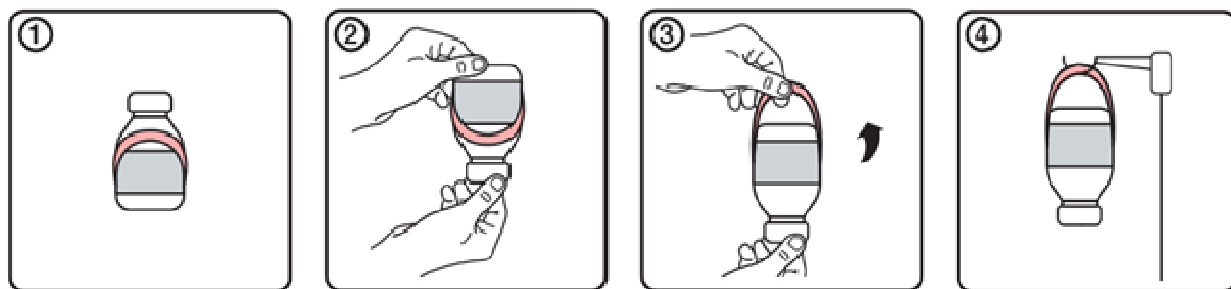
Przed użyciem produkt należy doprowadzić do temperatury pokojowej lub temperatury ciała.

Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub jasnożółty.

Nie stosować roztworów, które są mętne lub mają osad.

Przed użyciem roztwór powinien być oceniony wizualnie pod kątem obecności cząstek stałych i zabarwienia.

#### Instrukcja użycia uchwytu



1. Początkowy wygląd fiolki z etykietą uchwytu
2. Odwrócić fiolkę do góry dnem
3. Utworzyć uchwyt przez rozwinięcie go z etykiety

4. Powiesić fiolkę na stojaku do infuzji

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

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

Kedrion S.p.A.

Loc. Ai Conti, 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca), Włochy.

**8        NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

12908

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 maj 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 październik 2010

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

11/2020