

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRIFAS 10; 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań
TRIFAS 20; 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

TRIFAS 10

Każda ampułka produktu leczniczego TRIFAS 10 zawiera 10,631 mg soli sodowej torasemidu, co odpowiada 10 mg torasemidu w 2 ml roztworu do iniekcji dożylnych.

TRIFAS 20

Każda ampułka produktu leczniczego TRIFAS 20 zawiera 21,262 mg soli sodowej torasemidu, co odpowiada 20 mg torasemidu w 4 ml roztworu do iniekcji dożylnych.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań dożylnych

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie obrzęków i przesieków w przebiegu niewydolności serca u pacjentów, u których należy zastosować leczenie dożylne, np.: pacjentów z obrzękiem płuc spowodowanym ostrą niewydolnością mięśnia sercowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, należy stosować się do poniższych zaleceń dotyczących dawkowania.

Leczenie należy rozpoczynać od 2 ml produktu TRIFAS 10 / TRIFAS 20 na dobę, co odpowiada 10 mg torasemidu. W przypadku niezadowalającego efektu leczniczego oraz w zależności od obrazu klinicznego, dawkę można zwiększyć do 4 ml produktu TRIFAS 10/TRIFAS 20, podanych jednorazowo, co odpowiada 20 mg torasemidu na dobę. Jeśli nie przyniesie to nadal pożądanego efektu leczniczego, można zastosować krótkotrwałe leczenie nie dłużej niż 3 dni, polegające na podawaniu 8 ml TRIFAS 10 / TRIFAS 20, co odpowiada 40 mg torasemidu, na dobę.

Ostry obrzęk płuc

Leczenie należy rozpoczynać od dożylnego podania pojedynczej dawki 4 ml produktu TRIFAS 10 / TRIFAS 20, co odpowiada 20 mg torasemidu. Następnie, zależności od obrazu klinicznego, dawkę można powtarzać w odstępach co 30 minut. Nie należy stosować dawki większej, niż 20 ml produktu TRIFAS 10/TRIFAS 20, co odpowiada 100 mg torasemidu, na dobę.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Leczenie powinno być prowadzone ze szczególną ostrożnością, w uwagi na możliwość zwiększenia stężenia torasemidu we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane modyfikowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Brak danych porównawczych dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Sposób stosowania

Roztwór podaje się w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.
Nie należy podawać dotętniczo!

Czas leczenia

W przypadku długotrwałego leczenia, zalecana jest jak najszybsza zmiana formy dożylnej formy produktu na formę doustną, ponieważ leczenie dożylne nie może być prowadzone dłużej niż 1 tydzień.

Otwieranie ampulek

Nie jest konieczne napełnianie ampułki!

Każda ampulka ma oznakowany koniec.

Potrząsając lub stukając w ampulkę, należy spowodować, aby roztwór z końca ampułki spłynął do jej podstawy.

Ampulkę należy trzymać lekko pochyloną, oznakowanym końcem do góry.

Koniec ampułki należy odłamać.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu TRIFAS 10 / TRIFAS 20 nie wolno podawać w przypadku:

- stwierdzonej nadwrażliwości na torasemid lub leki o zbliżonej budowie chemicznej (pochodne sulfonilomocznika),
- obniżonego ciśnienia krwi,
- niewydolności nerek z bezmoczem,
- ciężkich zaburzeń czynności wątroby z zaburzeniami świadomości (stan przedśpiączkowy i śpiączka wątrobową),
- zmniejszenia objętości krwi krążącej (hipowolemia),
- obniżenia stężenia sodu i potasu we krwi,
- zaburzeń opróżniania pęcherza moczowego, np.: spowodowanego przerostem gruczołu krokowego,
- okres karmienia piersią.

Z powodu niedostatecznie udokumentowanych wyników badań klinicznych, torasemidu nie należy stosować w przypadku:

- dny moczanowej,

- pobudzenia mięśnia sercowego i zaburzeń przewodnictwa, np.: blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy II⁰ lub blok całkowity,
- zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej,
- jednoczesnego stosowania soli litu, antybiotyków z grupy aminoglikozydów i cefalosporyn,
- patologicznych zmian w morfologii krwi, np.: małopłytkowość lub niedokrwistość u pacjentów bez towarzyszącej niewydolności nerek,
- zaburzeń czynności nerek spowodowanych związkami neurotoksycznymi,
- dzieci poniżej 12 roku życia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku stosowania torasemidu, należy regularnie kontrolować stężenie elektrolitów, szczególnie stężenie potasu we krwi.

Ponadto, należy regularnie kontrolować stężenie glukozy, kwasu moczowego, kreatyniny oraz obrazu krwi obwodowej. Stężenie cholesterolu i trójglicerydów należy regularnie kontrolować, szczególnie u pacjentów ze zwiększonym stężeniem lipidów we krwi. (patrz punkt 4.8).

Z uwagi na fakt, iż, w indywidualnych przypadkach, nie można wykluczyć zwiększenia stężenia glukozy we krwi, zaleca się kontrolę metabolizmu węglowodanów u pacjentów z objawową cukrzycą lub upośledzoną tolerancją węglowodanów.

Ponadto, należy regularnie kontrolować morfologię krwi (erytrocyty, leukocyty, płytki krwi).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne formy interakcji

Inhibitory konwertazy

Torasemid nasila działanie innych leków obniżających ciśnienie krwi, zwłaszcza inhibitorów konwertazy. Podawanie inhibitorów konwertazy jednocześnie, lub bezpośrednio po leczeniu torasemidem, może spowodować gwałtowne obniżenie ciśnienia krwi.

Glikozydy naparstnicy

Zmniejszenie stężenia potasu, spowodowane przez torasemid, może nasilić działania niepożądane ze strony, jednocześnie stosowanych, glikozydów naparstnicy.

Leki przeciwcukrzycowe

Torasemid może osłabiać działanie leków przeciwcukrzycowych.

Probenecid i niesteroidowe leki przeciwzapalne

Probenecid i niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą hamować moczopędne i przeciwnadciśnieniowe działanie torasemidu.

Salicylany

W przypadku stosowania dużych dawek salicylanów, torasemid może nasilać ich działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy.

Antybiotyki aminoglikozydowe i cisplatyna

Szczególnie w przypadkach leczenia dużymi dawkami torasemid może nasilać oto- i nefrotoksyczne działanie antybiotyków aminoglikozydowych oraz cisplatyny.

Teofilina i leki zwiotczające

Torasemid może również nasilać działanie teofiliny oraz działanie zwiotczające mięśnie leków o działaniu kuraryzującym.

Leki przeczyszczające oraz mineralo- i glikokortykoidy

Leki przeczyszczające oraz mineralo- i glikokortykoidy mogą zwiększać utratę potasu powodowaną przez torasemid.

Sole litu

Jednoczesne leczenie torasemidem oraz solami litu, może powodować zwiększenie stężenia litu w surowicy i w ten sposób nasilać działanie, również niepożądane, soli litu.

Aminy katecholowe

Torasemid może zmniejszać naczyniokurczące działanie amin katecholowych.

Kolestyramina

Jednoczesne stosowanie kolestyraminy może osłabiać wchłanianie podanego doustnie torasemidu, a przez to zmniejszać skuteczność jego działania.

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie podczas ciąży

Torasemid może być stosowany w okresie ciąży tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne, po dokładnej analizie wszystkich korzyści i zagrożeń wynikających z zastosowania produktu.

Brak jest wystarczającej wiedzy klinicznej dotyczącej stosowania leku w okresie ciąży.

Stosowanie w okresie karmienia piersią

Produkt TRIFAS 10 / TRIFAS 20 nie powinien być stosowany w czasie karmienia piersią, z uwagi na brak wystarczającej wiedzy na temat przenikania torasemidu do mleka kobiecego.

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

Nawet w przypadku prawidłowego stosowania, torasemid może upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Dotyczy to zwłaszcza początkowego okresu leczenia, okresu po zwiększeniu dawki lub po zastąpieniu innego leku, okresu rozpoczęcia równoległego leczenia innym produktem oraz w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia serca / równowaga wodno-elektrolitowa

Zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej, zwłaszcza hipowolemia, hipopotasemia i/lub hiponatremia, o nasileniu zależnym od dawki i czasu trwania leczenia.

W rzadkich przypadkach - występowanie kwasowicy metabolicznej.

W pojedynczych przypadkach, zwłaszcza na początku leczenia, mogą wystąpić bóle i zawroty głowy, zmęczenie, osłabienie i kurcze mięśni.

Szczególnie w przypadkach dużej utraty płynów i elektrolitów, spowodowanej zwiększoną diurezą, może wystąpić obniżenie ciśnienia krwi, stan dezorientacji, a w indywidualnych przypadkach: zakrzepica, niedokrwienie mózgu, niedokrwienie mięśnia sercowego mogące spowodować zaburzenia rytmu, dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego oraz omdlenia.

Zaburzenia żołądka i jelit

Sporadycznie mogą wystąpić zaburzenia żołądkowo-jelitowe, np.: utrata łaknienia, ból żołądka, nudności, biegunka, zaparcie. W pojedynczych przypadkach może też wystąpić zapalenie trzustki.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

U pacjentów z zaburzeniami oddawania moczu, np.: z powodu znacznego powiększenia gruczołu krokowego, zwiększona diureza może prowadzić do zalegania moczu i rozciągania pęcherza moczowego.

Rzadko może wystąpić zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Opisano pojedyncze przypadki zwiększonego stężenia kwasu moczowego i glukozy we krwi, jak również, zwiększenie stężenia lipidów (trójglicerydów, cholesterolu).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Obserwowano pojedyncze przypadki zwiększenia aktywności niektórych enzymów wątrobowych (GGT).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W rzadkich przypadkach dochodzi do zmniejszenia liczby erytrocytów, leukocytów i płytek krwi.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko występują skórne reakcje alergiczne, np.: świąd, wysypka, nadwrażliwość na światło). W pojedynczych przypadkach mogą też wystąpić reakcje alergiczne.

Inne

W rzadkich przypadkach występuje suchość w ustach i parestezje, a także zaburzenia widzenia. W pojedynczych przypadkach obserwowano szum w uszach i utratę słuchu.

W przypadku podawania dożylnego, w pojedynczych przypadkach mogą wystąpić ostre, a nawet potencjalnie śmiertelne reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny) wymagające odpowiedniej i natychmiastowej pomocy medycznej (patrz punkt 4.9).

W pojedynczych przypadkach mogą wystąpić ciężkie reakcje alergiczne.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania może wystąpić nasilona diureza z utratą płynów i elektrolitów. Niekiedy występują: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, senność, stan splątania, objawowe niedociśnienie, zapaść krążeniowa.

Brak jest swoistego antidotum. Na ogół, objawy zatrucia ustępują po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku z jednoczesnym podaniem płynów i elektrolitów.

Należy prowadzić stałą kontrolę równowagi wodno-elektrolitowej!

Wyrównanie zaburzeń elektrolitowych

1. W przypadku hipokaliemii

Uzupełnianie potasu drogą dożylną

Zasadowica:

Roztwór chlorku potasu, np.: roztwór 7,4% (1 molowy).

Kwasica:

10,01% (1 molowy) roztwór wodorowęglanu potasu.

W każdym przypadku roztwory dodawane są do roztworu do wlewu.

Uzupełnianie potasu drogą doustną

Zasadowica:

Przykładowo: saszetki zawierające granulat chlorku potasu.

Kwasica:

Przykładowo: tabletki musujące zawierające wodorowęglan lub cytrynian potasu.

UWAGA! U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek uzupełnianie potasu może spowodować hiperkaliemię).

2. W przypadku hiponatremii

Roztwór chlorku sodu, np.: roztwór 5,8% (1 molowy), lub, w razie współistniejącej kwasicy, roztwór wodorowęglanu sodu, np.: roztwór 8,4% (1 molowy).

W każdym przypadku roztwory dodawane są do roztworu do wlewu.

Leczenie wstrząsu anafilaktycznego

Zazwyczaj zaleca się następujące postępowanie:

W przypadku wystąpienia pierwszych objawów takich jak: intensywne pocenie się, nudności, sinica, należy zapewnić odpowiednie dożycie do żyły.

Oprócz innych rutynowych metod postępowania, należy:

- ułożyć pacjenta w pozycji z nogami uniesionymi powyżej głowy i klatki piersiowej
- zapewnić drożność dróg oddechowych.

Natychmiastowe leczenie farmakologiczne:

Natychmiast: Epinefryna (adrenalina) i.v.

Rozcieńczyć 1 ml gotowego roztworu epinefryny (1:1000) w celu otrzymania 10 ml roztworu lub użyć epinefryny w strzykawce do bezpośredniego użycia (1:1000). Początkowo powoli wstrzyknąć 1 ml roztworu (=0,1 mg epinefryny) kontrolując tętno i ciśnienie krwi.

(UWAGA!: zaburzenia rytmu serca).

Wstrzyknięcia epinefryny można powtarzać.

Następnie: Uzupełnianie objętości płynów drogą dożylną,

np.: płyny zwiększające objętość osocza, ludzkie albuminy, płyn wieloelektrolitowy

Następnie: Glikokortykoidy i.v.,

np.: 250-1000 mg prednizolonu (lub równoważną dawkę jego pochodnych).

Podawanie glikokortykoidów można powtarzać.

Dawki adrenaliny i glikokortykoidów podawane dzieciom, należy zmniejszyć w zależności od wieku i masy ciała dziecka.

Należy również uwzględnić zastosowanie innych metod leczenia, np.: sztucznego oddychania, podawania tlenu, leków przeciwhistaminowych.

Pacjenci powinni znajdować się pod intensywną opieką medyczną. Dalsze postępowanie lecznicze zależy od stanu pacjenta

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki moczopędne pętlowe, pochodne sulfonamidowe
Kod ATC: C03CA04

Torasemid posiada działanie saluretyczne polegające na blokowaniu wchłaniania zwrotnego jonów sodowych i chlorkowych w ramieniu wstępującym pętli Henlego.

U ludzi działanie moczopędne występuje szybko, osiągając maksymalne działanie w ciągu godziny po podaniu dożylnym oraz 2-3 godzin po podaniu doustnym; działanie utrzymuje się do 12 godzin. U zdrowych ochotników, w zakresie dawek 5-100 mg, obserwowano wzrost diurezy proporcjonalny do logarytmu dawki („diuretyk o wysokim pułapie”). Zwiększenie diurezy może być także uzyskane w przypadkach niedostatecznego działania innych leków moczopędnych, np.: tiazydów działających na kanalik dalszy, np.: u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek.

Dzięki swoim właściwościom, torasemid zmniejsza obrzęki. U pacjentów z niewydolnością serca, torasemid powoduje ustępowanie objawów, jak również poprawia czynność mięśnia sercowego poprzez redukcję obciążenia wstępnego i następczego.

Po podaniu doustnym działanie hipotensyjne torasemidu rozwija się powoli w ciągu pierwszego tygodnia leczenia. Maksymalny efekt hipotensyjny torasemidu osiągany jest w czasie nie dłuższym niż 12 tygodni. Torasemid obniża ciśnienie krwi poprzez redukcję obwodowego oporu naczyniowego. Ten efekt przypisuje się wyrównaniu zaburzeń równowagi elektrolitowej, głównie redukcji zwiększonej aktywności jonów wolnego wapnia, w komórkach mięśniówki naczyń tętniczych u pacjentów z nadciśnieniem. Przyjmuje się, że to działanie redukuje zwiększoną kurczliwość, jako odpowiedź naczyń na endogenne substancje presyjne tj. katecholaminy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym torasemid wchłania się szybko i niemal całkowicie. Maksymalne stężenie w surowicy osiąga w ciągu 1-2 godzin.

Torasemid wiąże się z białkami osocza w ponad 99%, a jego metabolity M1, M3 i M5 odpowiednio w 86%, 95% i 97%. Rzeczywista objętość dystrybucji (V_z) wynosi 16 l.

Metabolizm

U ludzi torasemid ulega przekształceniu do trzech metabolitów: M1, M3 i M5. Brak jakichkolwiek danych wskazujących na istnienie innych metabolitów. Metabolity M1 i M5 powstają poprzez stopniowe utlenianie grupy metylowej pierścienia fenyłowego do kwasu karboksylowego, metabolit M3 poprzez hydroksylację pierścienia.

Metabolity M2 i M4, których obecność stwierdzono u zwierząt, nie występują u człowieka. Torasemid i jego metabolity cechują się kinetyką liniową, tzn. maksymalne stężenie w surowicy i powierzchnia pola pod krzywą stężenia leku w surowicy rosną proporcjonalnie do dawki leku.

Eliminacja

U zdrowych osób końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) torasemidu i jego metabolitów wynosi 3-4 godzin. Klirens całkowity torasemidu jest rzędu 40 ml/min, a klirens nerkowy około 10 ml/min.

U zdrowych ochotników około 80% podanej dawki wydala się z moczem w postaci torasemidu i jego metabolitów w następujących proporcjach: torasemid około 24%, metabolit M1 około 12%, metabolit M3 około 3%, metabolit M5 około 41%. Główny metabolit M5 nie posiada działania moczopędnego; około 10% całkowitego działania farmakodynamicznego przypada na metabolity M1 i M3.

W przypadku niewydolności nerek, klirens całkowity oraz półokres eliminacji torasemidu pozostają niezmiennione; półokres trwania metabolitów M3 i M5 ulega wydłużeniu. Jednak działanie farmakodynamiczne pozostaje niezmienione, a czas działania nie zależy od stopnia niewydolności nerek. Torasemid i jego metabolity są tylko w niewielkim stopniu usuwane drogą hemodializy i hemofiltracji.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub niewydolnością serca, półokres eliminacji torasemidu i metabolitu M5 jest nieco wydłużony. Liczba związków wydalanych z moczem jest zbliżona do obserwowanej u ludzi zdrowych.

Z tego powodu nie należy oczekiwać wystąpienia kumulacji torasemidu i jego metabolitów.

Biodostępność

Biodostępność przy założeniu całkowitego wchłaniania leku wynosi około 80-90%, efekt „pierwszego przejścia” wynosi maksymalnie 10-20%. Dane uzyskane w dwóch badaniach jednoznacznie wskazują, że, zależna od czasu, szybkość wchłaniania torasemidu po spożyciu pokarmu jest mniejsza (niższa wartość c_{max} , oraz wyższa wartość t_{max}), natomiast pokarm nie ma wpływu na całkowite wchłanianie torasemidu

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak istotnych danych o znaczeniu klinicznym nie opisanych w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz składników pomocniczych

TRIFAS 10 / TRIFAS 20

sodu wodorotlenek, trometamol, Makrogol 400, woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Zawartości ampułki nie wolno stosować we wstrzyknięciach i wlewach łącznie z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

TRIFAS 10: 4 lata

TRIFAS 20: 3 lata

Produktu nie należy stosować po upływie terminu ważności podanego na opakowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

TRIFAS 10

Opakowanie bezpośrednie:

oznakowana ampułka z przezroczystego szkła o pojemności 2 ml

Opakowanie zewnętrzne:

kartonowe pudełko

Opakowanie zawiera: 5 ampulek.

TRIFAS 20

Opakowanie bezpośrednie:

oznakowana ampułka z przezroczystego szkła o pojemności 4 ml

Opakowanie zewnętrzne

kartonowe pudełko

Opakowanie zawiera 5 ampulek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Patrz punkt 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare,

L-1611 Luxembourg, Luksemburg

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

TRIFAS 10

4715

TRIFAS 20
4716

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

TRIFAS 10/ TRIFAS 20
29.12.1999

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

14.01.2010

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Empesin, 40 IU/2 mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułka 2 mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 40 IU (133 mikrogramy) argipresyny w postaci argipresyny octanu.

1 mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 IU (66,5 mikrograma) argipresyny w postaci argipresyny octanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każdy mL zawiera mniej niż 23 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Klarowny, bezbarwny roztwór wolny od widocznych cząstek, o pH pomiędzy 2,5 a 4,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Empesin jest wskazany do leczenia niedociśnienia opornego na katecholaminę po wstrząsie septycznym u pacjentów w wieku powyżej 18 lat. Niedociśnienie oporne na katecholaminę występuje, jeśli nie można wyrównać średniego ciśnienia tętniczego krwi do wartości docelowej, mimo odpowiedniej substytucji objętości i podania katecholamin (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Leczenie argipresyną u pacjentów z niedociśnieniem opornym na katecholaminy najlepiej rozpocząć w ciągu pierwszych sześciu godzin od wystąpienia wstrząsu septycznego, albo w ciągu 3 godzin od wystąpienia u pacjentów otrzymujących wysokie dawki katecholamin (patrz punkt 5.1). Argipresynę należy podawać w ciągłej infuzji dożylniej w dawce 0,01 IU na minutę za pomocą pompy infuzyjnej/mechanicznej. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększać co 15-20 minut do 0,03 IU na minutę. W przypadku pacjentów oddziału intensywnej terapii, zwykle docelowe ciśnienie krwi to 65-75 mmHg. Argipresynę należy stosować wyłącznie dodatkowo do konwencjonalnej terapii wazopresyjnej katecholaminami. Dawki powyżej 0,03 IU na minutę należy stosować wyłącznie jako leczenie ratunkowe, gdyż może to powodować martwicę jelit i skóry oraz zwiększać ryzyko zatrzymania krążenia (patrz punkt 4.4). Czas trwania leczenia należy dobrać zależnie od indywidualnego obrazu klinicznego, ale najlepiej, aby trwało co najmniej 48 godzin. Nie wolno nagle odstawić leczenia argipresyną. Należy to robić stopniowo, zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta. Łączny czas trwania leczenia argipresyną zależy od decyzji lekarza prowadzącego.

Dawkowanie

Tempo infuzji zależnie od zalecanych dawek:

Dawka leku Empesin/min	Dawka leku Empesin/godz.	Tempo infuzji
0,01 IU	0,6 IU	0,75 mL/godz.
0,02 IU	1,2 IU	1,50 mL/godz.
0,03 IU	1,8 IU	2,25 mL/godz.

Dzieci i młodzież

Argipresyna była stosowana do leczenia wstrząsu wazodylatacyjnego u dzieci i niemowląt na oddziale intensywnej terapii i podczas zabiegu chirurgicznego. Ponieważ argipresyna w porównaniu ze standardowym leczeniem nie prowadziła do poprawy przeżycia i wykazywała więcej zdarzeń niepożądanych, jej stosowanie u dzieci i niemowląt nie jest zalecane.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tego produktu nie należy stosować zamiennie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi argipresynę wyrażoną w innych jednostkach (na przykład *Pressor Units* P.U.).

Argipresyny nie należy podawać w bolusie w ramach leczenia wstrząsu opornego na katecholaminę.

Argipresynę wolno podawać wyłącznie pod ścisłą i ciągłą obserwacją parametrów hemodynamicznych i specyficznych dla narządów.

Leczenie argipresyną należy rozpocząć wyłącznie, jeśli nie można utrzymać wystarczającego ciśnienia perfuzyjnego pomimo odpowiedniej substytucji objętości i podania wazopresorów katecholaminergicznych.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania argipresyny u pacjentów z chorobami serca lub naczyń. Zgłaszano, że podanie dużych dawek argipresyny w innych wskazaniach powoduje niedokrwienie mięśnia sercowego i jelit, zawał mięśnia sercowego i jelit oraz zmniejszoną perfuzję kończyn.

Argipresyna może w rzadkich przypadkach powodować zatrucie wodne. Należy w porę rozpoznać wczesne oznaki w postaci senności, apatii i bólu głowy, aby zapobiec śpiączce terminalnej i drgawkom.

Argipresynę należy stosować z zachowaniem ostrożności przy występowaniu padaczki, migreny, astmy, niewydolności serca lub przy innym stanie, przy którym nagłe zwiększenie objętości wody pozakomórkowej może stanowić ryzyko dla już przeciążonego układu.

W populacji pediatrycznej nie wykazano pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka. Stosowanie argipresyny u dzieci i noworodków w tym wskazaniu nie jest zalecane (patrz punkt 5.1) .

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na ml, co oznacza, że jest "wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie z karbamazepiną, chlorpropamidem, klofibratem, karbamidem, fludrokortyzonem lub trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi może nasilać antydiuretyczne działanie argipresyny.

Jednoczesne stosowanie z demeklocykliną, noradrenaliną, związkami litu, heparyną lub alkoholem może osłabiać antydiuretyczne działanie arginiowazopresyny.

Furosemid zwiększa klirens osmolalny i zmniejsza klirens moczowy wazopresyny. Poziomy wazopresyny w osoczu pozostają bez zmian, dlatego kliniczna istotność tej interakcji jest mała.

Leki ganglioplegiczne mogą powodować znaczący wzrost wrażliwości na działanie zwiększające ciśnienie tętnicze krwi argipresyny.

Tolwaptan i argipresyna mogą zmniejszać odpowiednio swoje indywidualne działanie moczopędne lub antydiuretyczne.

Leki zwiększające ciśnienie krwi mogą nasilać wzrost ciśnienia krwi wywołany przez argipresynę.

Leki zmniejszające ciśnienie krwi mogą obniżać podniesione ciśnienie krwi wywołane przez argipresynę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu argipresyny na reprodukcję u zwierząt. W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję z podobnymi substancjami obserwowano poronienia i wady wrodzone. Argipresyna może powodować skurcze macicy i zwiększone ciśnienie wewnątrzmaciczne podczas ciąży oraz może zmniejszać perfuzję macicy. Nie należy stosować argipresyny w czasie ciąży, o ile nie jest to wyraźnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy argipresyna przenika do mleka ludzkiego i wpływa na dziecko. Należy zachować ostrożność podczas podawania argipresyny pacjentkom karmiącym piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących oceny wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Reakcje niepożądane wymienione poniżej, uważane za możliwie lub prawdopodobnie związane z podawaniem argipresyny, zgłoszono u 1588 pacjentów z niedociśnieniem po wstrząsie septycznym, z czego 909 pacjentów włączono do kontrolowanych badań klinicznych.

Najczęstsze poważne reakcje niepożądane (częstość występowania poniżej 10%) to: arytmia zagrażająca życiu, niedokrwienie krezki jelita, niedokrwienie palców i ostre niedokrwienie mięśnia sercowego.

Tabelaryczny wykaz reakcji niepożądanych

Reakcje niepożądane, jakie mogą wystąpić podczas leczenia produktem Empesin podsumowano poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości.

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 ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania reakcji niepożądanej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Niezbyt często</u> : hiponatremia Nieznana: zatrucie wodne, moczówka prosta po odstawieniu
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Niezbyt często</u> : drżenie, zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia serca	<u>Często</u> : arytmia, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego <u>Niezbyt często</u> : zmniejszony rzut serca, arytmia zagrażająca życiu, zatrzymanie krążenia
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często</u> : zwężenie naczyń obwodowych, martwica, błądność okołoustna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Niezbyt często</u> : skurcz oskrzeli

Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Często</u> : skurcze brzucha, niedokrwienie jelit <u>Niezbyt często</u> : nudności, wymioty, wzdęcia, martwica jelit
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Często</u> : martwica skóry, niedokrwienie palców** <u>Niezbyt często</u> : potliwość, pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Rzadko</u> : anafilaksja (zatrzymanie krążenia i (lub) wstrząs), obserwowana niedługo po wstrzyknięciu argipresyny
Badania diagnostyczne	<u>Niezbyt często</u> : w dwóch badaniach klinicznych niektórzy pacjenci ze wstrząsem wazodylatacyjnym wykazywali zwiększony poziom bilirubiny i transaminazy w osoczu i zmniejszoną liczbę płytek krwi podczas leczenia argipresyną.

**Niedokrwienie palców może wymagać interwencji chirurgicznej u pojedynczych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309,

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Jeśli wystąpi zatrucie wodne, nie należy podawać żadnych płynów, zaś leczenie argipresyną można tymczasowo przerwać do momentu wystąpienia wielomoczu. W ciężkich przypadkach można przeprowadzić diurezę osmotyczną przy użyciu mannitolu, hipertonicznego roztworu glukozy, mocznika z furosemidem lub bez.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wazopresyna i jej analogi, kod ATC: H01BA01

Mechanizm działania

Argipresyna (argininowazopresyna) to hormon endogenny o działaniu osmoregulacyjnym, obkurczającym naczynia krwionośne, hemostatycznym i wpływającym na ośrodkowy układ nerwowy. W obwodowym działaniu argipresyny pośredniczą różne receptory wazopresyny, a dokładnie receptory V1a, V1b i V2. Receptory V1 występujące w tętniczych naczyniach krwionośnych wywołują zwężenie naczyń na skutek wzrostu poziomu cytoplazmatycznego wapnia zjonizowanego poprzez kaskadę fosfatydylo-inozytolo-bisfosfonianu, co jest najbardziej znaczącym działaniem argipresyny.

Podczas infuzji wazopresyny można zauważyć liniową odpowiedź ciśnienia krwi u pacjentów ze wstrząsem wazodylatacyjnym (septyczny, wazoplegiczny i SIRS = zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej). Konkretnie istotną zależność wykazano pomiędzy skorygowanymi wartościami początkowymi MAP a dawką wazopresyny. Wykazano porównywalną istotną zależność liniową między dawkami wazopresyny a wzrostem oporu obwodowego, a także spadkiem zapotrzebowania na noradrenalinę.

Gdy równolegle inicjowano leczenie wazopresyną i ograniczano leczenie katecholaminami, u pacjentów ze wstrząsem septycznym obserwowano zmniejszenie częstości akcji serca. W badaniu z udziałem ochotników

przebiegiem w celu oceny wpływu infuzji wazopresyny po lizynoprylu częstość akcji serca spadła z 67 +/- 6,5 do 62 +/- 4,5 uderzeń/min ($P < 0,05$). Zmniejszenia częstości akcji serca i wskaźnika sercowego (CI) można się spodziewać tylko w zakresie dawek 0,1 IU/min i większych.

Skuteczność kliniczna

Dowody kliniczne skuteczności argipresyny we wskazaniu leczenia niedociśnienia po wstrząsie septycznym opornym na katecholaminę oparte są na analizie kilku badań klinicznych i publikacji. W analizie tej ujęto łącznie 1588 pacjentów ze wstrząsem septycznym leczonych wazopresyną w warunkach kontrolowanych.

Największym badaniem nad wazopresyną stosowaną w przypadku wstrząsu septycznego było wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie (badanie VASST), w którym łącznie 778 pacjentów ze wstrząsem septycznym zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej wazopresynę w małej dawce (0,01 do 0,03 IU/min) albo noradrenalinę (5 do 15 µg/min) oprócz wazopresorów podawanych metodą otwartą. Podczas rekrutacji pod uwagę byli brani pacjenci w wieku co najmniej 16 lat ze wstrząsem septycznym opornym na płyny, zdefiniowanym jako brak odpowiedzi na 500 ml roztworu fizjologicznego soli lub konieczność podania wazopresorów albo noradrenaliny w małej dawce. Pacjenci musieli otrzymywać ≥ 5 µg/min noradrenaliny lub odpowiednika przez co najmniej 6 kolejnych godzin w czasie poprzedzających 24 godzin oraz co najmniej 5 µg/min w ciągu ostatniej godziny przed randomizacją albo odpowiednik noradrenaliny > 15 µg/h przez trzy kolejne godziny. Głównym punktem końcowym był zgon z dowolnej przyczyny oceniany 28 dni po wdrożeniu leku badanego. Nie było znaczącej różnicy pomiędzy grupą wazopresyny (35,4%) a noradrenaliny (39,3%) (95% przedział ufności -2,9% do +10,7%; $p=0,26$). Podobnie nie było istotnej różnicy we wskaźniku śmiertelności po 90 dniach (odpowiednio 43,9% i 49,6%; $p=0,11$).

W niedawnym podwójnie zaślepionym badaniu randomizowanym (VANISH) porównującym noradrenalinę z wczesną argipresyną (do 0,06 U/min), śmiertelność w grupie argipresyny wynosiła 30,9%, zaś w grupie noradrenaliny 27,5%. Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane zaobserwowano u 10,7% pacjentów z grupy leczonej argipresyną i u 8,3% pacjentów z grupy leczonej noradrenaliną. Liczba przypadków wymagających leczenia nerkozastępczego była znacznie mniejsza w grupie argipresyny niż w grupie noradrenaliny (25,4% w porównaniu z 35,3%).

Wpływ na odstęp QT i QTc

Eksperymentalnie wysokie dawki wazopresyny powodowały arytmie komorowe u zwierząt. W planowanym zakresie dawek i formach podania (infuzja przewlekła) nie opisywano przypadków wydłużenia odstępu QT i Tc. Opisano pojedyncze przypadki tachykardii typu *torsade de pointes* u pacjentów otrzymujących wazopresynę w leczeniu krwawień z żyłaków przełyku w dawkach przekraczających 10-krotność zalecanego poziomu, ale nie są możliwe ostateczne wnioski dotyczące potencjału torsadogennego.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo (Choong et al, 2009) obejmującym 69 pacjentów w wieku dziecięcym ze wstrząsem wazodylatacyjnym (przedział wieku 4-14 lat, 54 ze wstrząsem septycznym), 35 pacjentów otrzymywało wazopresynę (dawka początkowa 0,0005 U/kg/min zwiększona do 0,002 U/kg/min), a 34 otrzymywało placebo. Nie było różnicy pomiędzy wazopresyną a placebo w odniesieniu do pierwszorzędowego kryterium oceny skuteczności (czas do stabilności hemodynamicznej wolnej od związków wazoaktywnych, 49,7 godzin w grupie wazopresyny i 47,1 w grupie placebo) i w odniesieniu do drugorzędowego kryterium oceny skuteczności w postaci dni bez użycia respiratora itd. W grupie wazopresyny zmarło 10 pacjentów (30,3%), zaś w grupie placebo 5 (15,6%). Nie jest jasne, w jakim stopniu ten wynik był związany z różnicami początkowymi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskano po 30 minutach infuzji ciągłej dawek pomiędzy 10 a 350 µU/kg/min (tzn. 0,007-0,0245 IU/min), co odpowiada okresowi półtrwania poniżej 10 minut. Ekspozycja w osoczu była zbliżona do liniowości dawki w tym zakresie dawek.

Metabolizm wazopresyny wykazano w homogenatach ludzkiej wątroby i nerki. Około 5% dawki podskórnej argipresyny jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem cztery godziny od podania.

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Brak informacji na temat wpływu wieku, płci i rasy na działanie farmakokinetyczne. Brak dostępnych danych PK dla populacji pediatrycznej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dostępnych wyników badań systematycznych dotyczących bezpieczeństwa nieklinicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na reprodukcję, genotoksyczności i rakotwórczości. Doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem argipresyny nie wykazuje szczególnego ryzyka dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Kwas octowy lodowaty (do ustalenia pH)

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

18 miesięcy

Po otwarciu rozcieńczyć i natychmiast zużyć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła typu I z obwódką, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 5 i 10 ampulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Koncentratu Empesin nie wolno podawać bez rozcieńczenia.

Przed użyciem należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera widocznych cząsteczek i czy nie jest zabarwiony. Należy stosować jedynie klarowny i bezbarwny roztwór.

Przygotować roztwór do infuzji poprzez rozcieńczenie 2 mL koncentratu w 48 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) (co odpowiada 0,8 IU arginonowazpresyny na mL). Łączna objętość po rozcieńczeniu powinna wynosić 50 mL.

Ampułki do użytku jednorazowego, wyrzucić pozostałą ilość roztworu. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH
Wintergasse 85/1B
3002 Purkersdorf
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Runrapiq, 300 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka zawiera 300 mg landiololu chlorowodorku, co odpowiada 280 mg landiololu.

Po rozpuszczeniu (patrz punkt 6.6), każdy ml roztworu zawiera 6 mg landiololu chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały proszek.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Częstoskurcz nadkomorowy i szybka kontrola czynności skurczowej komór u pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków w okresie okołoperacyjnym, pooperacyjnym lub w innych przypadkach, gdy konieczna jest krótkotrwała kontrola czynności skurczowej komór za pomocą środka o krótkim działaniu.
- Niewyrównany częstoskurcz zatokowy, jeśli w ocenie lekarza szybki rytm serca wymaga swoistej interwencji.

Landiolol nie jest wskazany do stosowania w chorobach przewlekłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Landiolol jest przeznaczony do stosowania dożylnego w kontrolowanych warunkach. Landiolol powinien być podawany tylko przez wykwalifikowany personel medyczny. Dawkowanie landiololu należy dostosować indywidualnie.

Infuzję rozpoczyna się zazwyczaj od podania dawki z szybkością 10-40 mikrogramów/kg mc./min, co pozwala na uzyskanie zwolnionej czynności serca w ciągu 10-20 minut.

Jeśli wymagane jest szybkie zwolnienie czynności serca (w ciągu 2 do 4 minut), należy rozważyć podanie opcjonalnej dawki nasycającej 100 mikrogramów/kg mc./min przez 1 minutę, a następnie podawać ciągłą infuzję dożylną w dawce 10-40 mikrogramów/kg mc./min.

U pacjentów z zaburzeniami serca należy stosować niższe dawki. Instrukcje dotyczące dawkowania podane są w punkcie „Szczególne grupy pacjentów” oraz w zintegrowanym schemacie dawkowania.

Maksymalna dawka: Dawka podtrzymująca może być zwiększona do 80 mikrogramów/kg mc./min przez ograniczony (patrz punkt 5.2), jeśli stan hemodynamiczny pacjenta wymaga zwiększenia dawki i umożliwia takie zwiększenie i jeśli maksymalna dawka dobową nie jest przekroczona.

Maksymalna zalecana dawka dobową landiololu chlorowodoru wynosi 57,6 mg/kg mc./dobę (na podstawie 40 mikrogramów/kg mc./min. i przy maksymalnym czasie trwania infuzji wynoszącym 24 godziny). Doświadczenie dotyczące stosowania infuzji landiololu trwającej dłużej niż 24 godziny jest ograniczone.

Wzór przeliczeniowy dla ciągłej infuzji dożylnej: mikrogramy/kg mc./min na ml/godz. (Runapiq 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Dawka docelowa (mikrogramy/kg mc./min x masa ciała (kg)/100 = szybkość infuzji (ml/godz.)

Tabela przeliczeniowa (przykład):

	zakres dla pacjentów z zaburzeniami serca								
kg masy ciała	1 µg/kg mc. /min	2 µg/kg mc. /min	5 µg/kg mc. /min	10 µg/kg mc. /min	20 µg/kg mc. /min	30 µg/kg mc. /min	40 µg/kg mc. /min		
40	0,4	0,8	2	4	8	12	16	ml/godz.	
50	0,5	1	2,5	5	10	15	20	ml/godz.	
60	0,6	1,2	3	6	12	18	24	ml/godz.	
70	0,7	1,4	3,5	7	14	21	28	ml/godz.	
80	0,8	1,6	4	8	16	24	32	ml/godz.	
90	0,9	1,8	4,5	9	18	27	36	ml/godz.	
100	1	2	5	10	20	30	40	ml/godz.	

Opcjonalne podanie bolusa pacjentom stabilnym hemodynamicznie:

Wzór przeliczeniowy ze 100 mikrogramów/kg mc./min na ml/godz. (Runapiq 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Szybkość infuzji dawki nasycającej (ml/godz.) na 1 minutę = masa ciała (kg)

(Przykład: szybkość infuzji dawki nasycającej 70 ml/godz. na 1 minutę dla pacjenta o masie ciała 70 kg)

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.8), dawkę landiololu należy zmniejszyć lub przerwać infuzję, a pacjent powinien w razie potrzeby otrzymać odpowiednią opiekę medyczną. W przypadku wystąpienia niedociśnienia lub bradykardii, podawanie landiololu może zostać wznowione w mniejszej dawce, po powrocie ciśnienia krwi lub akcji serca do akceptowalnej wartości. U pacjentów z niskim ciśnieniem skurczowym wymagane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas dostosowywania dawki i podczas infuzji podtrzymującej.

Zamiana na lek alternatywny: Po uzyskaniu odpowiedniej kontroli akcji serca oraz stabilizacji stanu klinicznego, można przejść na leki alternatywne (takie jak doustne leki przeciwaritmiczne).

Gdy landiolol ma zostać zastąpiony lekami alternatywnymi, lekarz powinien starannie zapoznać się z informacjami o leku alternatywnym oraz z jego dawkowaniem i zmniejszyć dawkę landiololu w następujący sposób:

- W ciągu pierwszej godziny po podaniu pierwszej dawki leku alternatywnego należy zmniejszyć szybkość infuzji landiololu o połowę (50%).
- Po podaniu drugiej dawki leku alternatywnego należy monitorować reakcję pacjenta i w przypadku utrzymania zadowalającej kontroli przez co najmniej jedną godzinę, można

przerwać infuzję landiololu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dane dotyczące leczenia u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone (patrz punkt 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby każdego stopnia zaleca się ostrożne dawkowanie, zaczynając od najmniejszej dawki.

Zaburzenia czynności serca

W celu uzyskania kontroli rytmu serca u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca (LVEF $<40\%$, CI $<2,5$ l/min/m², klasa 3-4 wg NYHA), np. po operacji kardiologicznej, w czasie niedokrwienia lub w stanach septycznych, stosowano mniejsze dawki początkowe od 1 mikrograma/kg mc./min i zwiększano je stopniowo pod ścisłą kontrolą ciśnienia tętniczego do 10 mikrogramów/kg mc./min.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania landiololu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.2, jednakże nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Runrapiq musi zostać rozpuszczony przed podaniem (szczegółowe instrukcje patrz punkt 6.6) i zużyty natychmiast po otwarciu (patrz punkty 4.4 i 6.3).

Produktu leczniczego Runrapiq nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Landiolol powinien być podawany dożylnie, przy użyciu wkłucia centralnego lub obwodowego i nie powinien być podawany przez to samo wkłucie dożylnie z innymi lekami (patrz punkt 6.6).

W przeciwieństwie do innych beta-adrenolityków, landiolol nie powoduje tachykardii z odstawienia wskutek nagłego przerwania podawania po trwającej 24 godziny ciągłej infuzji. Niemniej jednak, pacjenci powinni być ściśle monitorowani w przypadku, kiedy podawanie landiololu ma zostać przerwane.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka bradykardia (poniżej 50 skurczów na minutę)
- Choroba węzła zatokowego
- Ciężkie zaburzenia przewodzenia w węzle przedsionkowo-komorowym (bez stymulatora): blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia
- Wstrząs kardiogeny
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze
- Zdekompensowana niewydolność serca, jeśli nie jest związana z zaburzeniami rytmu serca

- Nadciśnienie płucne
- Nieleczony guz chromochłonny (phaeochromocytoma)
- Ostry napad astmy oskrzelowej
- Ciężka, niemożliwa do wyrównania kwasica metaboliczna

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Runapiq musi zostać rozpuszczony przed podaniem i zużyty natychmiast po otwarciu (patrz punkt 6).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania landiololu u pacjentów z cukrzycą lub w przypadku hipoglikemii. Hipoglikemia jest bardziej nasiloną w przypadku mniej kardiowydolnych beta-adrenolityków. Beta-adrenolityki mogą maskować objawy zwiastujące hipoglikemię, takie jak tachykardia. Jednak może to nie dotyczyć zawrotów głowy i potliwości.

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym jest niedociśnienie tętnicze, które szybko ustępuje po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

U wszystkich pacjentów leczonych landiololem zaleca się ciągle monitorowanie ciśnienia krwi i EKG.

Należy unikać podawania beta-adrenolityków u pacjentów z zespołem preeksytacji w połączeniu z migotaniem przedsionków. U tych pacjentów beta-blokada węzła przedsionkowo-komorowego może zwiększać przewodzenie przez drogę dodatkową i może wyzwać migotanie komór.

Z uwagi na negatywny wpływ na czas przewodzenia, należy zachować ostrożność podczas stosowania beta-adrenolityków u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia (patrz także punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie landiololu z werapamilem lub diltiazemem nie jest zalecane u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.5).

Beta-adrenolityki mogą zwiększać liczbę i czas trwania napadów dławicowych u pacjentów z dławicą typu Prinzmetala, z powodu niehamowanego działania zwężającego tętnice wieńcowe, zależnego od receptorów alfa-adrenergicznych.

U takich pacjentów nie należy stosować nieselektywnych beta-adrenolityków, a selektywne beta₁-adrenolityki powinny być stosowane wyłącznie z zachowaniem najwyższej ostrożności.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania landiololu w celu kontroli czynności komór u pacjentów z nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca, jeśli pacjent ma (istniejącą) niewydolność serca, zaburzenia hemodynamiczne lub przyjmuje inne leki zmniejszające którykolwiek lub wszystkie z następujących parametrów: opór obwodowy, napełnianie mięśnia sercowego, kurczliwość mięśnia sercowego lub rozchodzenie się impulsów elektrycznych w mięśniu sercowym. Należy rozważyć korzyści wynikające z potencjalnej kontroli rytmu serca i ryzyko dalszego osłabienia kurczliwości mięśnia sercowego. W przypadku pojawienia się pierwszych objawów dalszego pogorszenia, nie należy zwiększać dawki i, w razie konieczności, należy przerwać podawanie landiololu, a pacjenci powinni otrzymać odpowiednią opiekę medyczną.

Główny metabolit landiololu (M1) jest wydalany przez nerki i może kumulować się u pacjentów z niewydolnością nerek. Mimo że ten metabolit nie wykazuje aktywności blokującej receptory beta-adrenergiczne, nawet w dawkach 200 razy większych niż dawka leku macierzystego, należy zachować ostrożność podczas stosowania landiololu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

U pacjentów z guzem chromochłonnym landiolol należy stosować z dużą ostrożnością i dopiero po leczeniu wstępnym lekiem blokującym receptory alfa-adrenergiczne (patrz także punkt 4.3).

Pacjenci ze spastycznymi chorobami oskrzeli na ogół nie powinni przyjmować beta-adrenolityków. Ze względu na dużą względną selektywność wobec receptorów beta₁-adrenergicznych i możliwość stopniowego

zwiększania dawki, landiolol powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze spastycznymi chorobami oskrzeli. Należy ostrożnie zwiększać dawkę landiololu w celu uzyskania możliwie najmniejszej skutecznej dawki. W przypadku wystąpienia skurczu oskrzeli należy natychmiast przerwać infuzję oraz, w razie potrzeby, podać agonistę receptorów beta₂-adrenergicznych. Jeżeli pacjent już przyjmuje leki pobudzające receptory beta₂-adrenergiczne, konieczne może być ponowne dostosowanie dawki tych leków.

U pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (zespół lub choroba Raynauda, chromanie przestankowe), beta-adrenolityki należy stosować z wielką ostrożnością, ponieważ może wystąpić nasilenie tych zaburzeń.

Beta-adrenolityki mogą zwiększać zarówno wrażliwość na alergen, jak również ciężkość reakcji anafilaktycznych. Pacjenci stosujący beta-adrenolityki mogą nie reagować na zwykle stosowane dawki adrenaliny podawanej w leczeniu reakcji anafilaktycznych (patrz także punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Antagoniści wapnia, na przykład pochodne dihydropirydyny (np. nifedypina), mogą zwiększać ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego. U pacjentów z zaburzeniem czynności serca jednoczesne stosowanie beta-adrenolityków może prowadzić do niewydolności serca. Zalecane jest ostrożne zwiększanie dawki landiololu oraz odpowiednie monitorowanie parametrów hemodynamicznych.

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki landiololu podczas jednoczesnego stosowania werapamilu, diltiazemu, leków przeciwaritmicznych klasy I, amiodaronu lub glikozydów naparstnicy, ponieważ jednoczesne stosowanie może prowadzić do nadmiernego zahamowania czynności serca i (lub) wystąpienia przedsionkowo-komorowych zaburzeń przewodzenia.

Landiolol nie powinien być stosowany jednocześnie z werapamilem lub diltiazemem u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie landiololu z insuliną lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi może mieć wpływ na działanie hipoglikemizujące. Należy zwrócić uwagę na stężenie glukozy we krwi, gdy leki te podawane są jednocześnie, ponieważ blokada beta-adrenergiczna może maskować objawy hipoglikemii, takie jak tachykardia.

Leki stosowane w czasie znieczulenia

Dalsze podawanie beta-adrenolityków podczas indukcji znieczulenia, intubacji i zakończenia znieczulenia zmniejsza ryzyko wystąpienia arytmii.

W przypadku, gdy status objętości wewnątrznaczyniowej pacjenta jest niejasny lub stosowane są jednocześnie inne leki przeciwnadciśnieniowe, może wystąpić osłabienie częstoskurczu odruchowego oraz zwiększenie ryzyka niedociśnienia tętniczego.

Anestezjolog powinien zostać powiadomiony, jeśli oprócz landiololu pacjent otrzymuje lek beta-adrenolityczny.

Hipotensyjne działanie wżiwnych środków znieczulających może być nasilone przez landiolol. W celu utrzymania pożądanych parametrów hemodynamicznych należy, w razie potrzeby, zmodyfikować dawkowanie tych środków.

Dawkę landiololu należy zwiększać ostrożnie w przypadku jednoczesnego stosowania ze środkami znieczulającymi powodującymi zwolnienie czynności serca, substratami esterazy (np. chlorek suksametonium) lub inhibitorami cholinesterazy (np. neostygmina), ponieważ jednoczesne podawanie może nasilać zwolnienie czynności serca lub wydłużać czas działania landiololu.

Badania *in vitro* z zastosowaniem ludzkiego osocza wykazały, że jednoczesne podawanie suksametonium może zwiększyć maksymalne stężenie we krwi chlorowodorku landiololu o około 20%. Antagonistyczne

hamowanie może również powodować wydłużenie czasu trwania blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej przez chlorek suksametonium.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Połączenie landiololu ze środkami blokującymi zwoje nerwowe może nasilać efekt hipotensyjny.

NLPZ mogą zmniejszać hipotensyjne działanie beta-adrenolityków.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania floktafeniny lub amisulprydu z beta-adrenolitykami.

Jednoczesne podawanie landiololu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, barbituranów, pochodnych fenotiazyny i innych leków hipotensyjnych może nasilać efekt obniżenia ciśnienia krwi. W celu uniknięcia nieoczekiwanego niedociśnienia tętniczego należy starannie dostosować dawkowanie landiololu.

Jednoczesne podawanie z lekami sympatykomimetycznymi o działaniu agonistycznym wobec receptorów beta-adrenergicznych może przeciwdziałać efektom landiololu. Może być konieczne dostosowanie dawki któregoś leku w zależności od reakcji pacjenta, lub zastosowanie alternatywnych środków terapeutycznych.

Jednoczesne podawanie landiololu z lekami wypłukującymi katecholaminy lub sympatolitykami (np. rezerpina, klonidyna, deksmedetomidyna) może powodować działanie addytywne. Pacjenci leczeni jednocześnie tymi lekami powinni być ściśle obserwowani pod kątem objawów niedociśnienia tętniczego lub znacznej bradykardii.

Jednoczesne stosowanie klonidyny i beta-adrenolityków zwiększa ryzyko "nadciśnienia z odbicia". Mimo, że efektu "nadciśnienia z odbicia" nie obserwowano po podaniu landiololu przez 24 godziny, nie można go wykluczyć w przypadku, gdy landiolol jest stosowany w połączeniu z klonidyną.

Reakcje anafilaktyczne wywołane przez inne leki mogą być poważniejsze u pacjentów przyjmujących beta-adrenolityki. Tacy pacjenci mogą być oporni na leczenie adrenaliną w zwykłych dawkach, ale dożylnie podanie glukagonu jest skuteczne (patrz także punkt 4.4).

Po dożylnym podaniu heparyny w czasie infuzji landiololu u pacjentów poddawanych zabiegom sercowo-naczyniowym, nastąpiło 50% zmniejszenie stężenia landiololu w osoczu, jednocześnie z indukowanym przez heparynę zmniejszeniem ciśnienia tętniczego oraz wydłużeniem czasu cyrkulacji landiololu. Częstość akcji serca nie uległa zmianie w takim przypadku.

Potencjalne interakcje metabolitów landiololu M1 i M2 z jednocześnie stosowanymi lekami nie są znane. Działanie farmakodynamiczne metabolitów jest uważane za nieistotne klinicznie (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono jedynie u osób dorosłych.

Nie wiadomo, czy zakres farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych interakcji lekowych jest podobny w populacji dzieci w stosunku do osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma dostępnych danych na temat stosowania produktu Runrapiq u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały istotnego klinicznie wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się unikać stosowania landiololu podczas ciąży.

Mając na uwadze działanie farmakologiczne beta-adrenolityków, w późniejszym okresie ciąży należy uwzględnić działania niepożądane u płodu i noworodka (zwłaszcza hipoglikemię, niedociśnienie tętnicze i bradykardię).

Jeśli leczenie landiololem jest uważane za niezbędne, należy monitorować maciczno-łożyskowy przepływ krwi oraz rozwój płodu. Noworodek musi pozostawać pod ścisłą obserwacją.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy landiolol lub jego metabolity przenikają do mleka u ludzi. Dostępne dane farmakokinetyczne u zwierząt wykazały przenikanie landiololu do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję dotyczącą przerwania karmienia piersią lub przerwania albo odstawienia leczenia landiololem, uwzględniając korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki związane z leczeniem.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby landiolol powodował zmiany płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym leku (ADR) zgłoszonym podczas badań klinicznych (1569 pacjentów) oraz w badaniach/doświadczeniach po wprowadzeniu landiololu do obrotu (1257 pacjentów) było niedociśnienie tętnicze i bradykardia (≥ 1 do $<10\%$).

Działania niepożądane zestawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstotliwości: 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<i>Niezbyt często:</i> zapalenie płuc <i>Rzadko:</i> zapalenie śródpiersia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Rzadko:</i> małopłytkowość, zaburzenia płytek
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Niezbyt często:</i> hiponatremia <i>Rzadko:</i> hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Niezbyt często:</i> niedokrwienie mózgu, bóle głowy <i>Rzadko:</i> zawał mózgu, udar mózgu, drgawki
Zaburzenia serca	<i>Często:</i> bradykardia <i>Niezbyt często:</i> nagłe zatrzymanie krążenia, zahamowanie zatokowe, tachykardia <i>Rzadko:</i> zawał mięśnia sercowego, częstoskurcz komorowy, migotanie przedsionków, zespół małego rzutu serca, blok przedsionkowo-komorowy, blok prawej odnogi pęczka Hisa, pobudzenia dodatkowe komorowe i nadkomorowe
Zaburzenia naczyniowe	<i>Często:</i> niedociśnienie tętnicze <i>Niezbyt często:</i> nadciśnienie tętnicze <i>Rzadko:</i> wstrząs, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Niezbyt często:</i> obrzęk płuc <i>Rzadko:</i> astma, niewydolność oddechowa, zaburzenia oddychania, skurcz oskrzeli, duszność, niedotlenienie
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Niezbyt często:</i> nudności, wymioty <i>Rzadko:</i> dyskomfort w jamie brzusznej, wydzielina z jamy ustnej, nieświeży oddech

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>Niezbyt często:</i> zaburzenia wątroby <i>Rzadko:</i> hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Rzadko:</i> rumień, zimne poty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Rzadko:</i> skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Rzadko:</i> niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek, skąpomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Rzadko:</i> gorączka, dreszcze, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, ból w miejscu podania <i>Częstość nieznana:</i> ból w miejscu podania, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, uczucie ucisku
Badania diagnostyczne	<i>Często:</i> obniżenie ciśnienia krwi <i>Niezbyt często:</i> obniżenie odcinka ST w EKG, nieprawidłowy wskaźnik sercowy, nieprawidłowa aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT/GPT), nieprawidłowa aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT/GOT), nieprawidłowe stężenie bilirubiny we krwi, nieprawidłowa liczba białych i czerwonych krwinek, nieprawidłowe stężenie hemoglobiny, nieprawidłowy hematokryt, nieprawidłowa liczba płytek krwi, nieprawidłowa aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, nieprawidłowe stężenie mocznika we krwi, nieprawidłowe stężenie kreatyniny we krwi, nieprawidłowa aktywność kinazy kreatynowej we krwi, nieprawidłowe stężenie białka całkowitego, nieprawidłowe stężenie albumin we krwi, nieprawidłowe stężenie sodu i potasu we krwi, nieprawidłowe stężenie cholesterolu we krwi, nieprawidłowe stężenie triglicerydów we krwi, obecność białka w moczu <i>Rzadko:</i> zwiększenie ciśnienia tętniczego, inwersja załamka T w EKG; elektrokardiogram: wydłużenie zespołu QRS, zmniejszenie częstości akcji serca, wzrost ciśnienia tętniczego w płucach, zmniejszenie PO ₂ , nieprawidłowa liczba neutrofilów, nieprawidłowa aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi, nieprawidłowa aktywność fosfatazy zasadowej leukocytów, nieprawidłowe stężenie wolnych kwasów tłuszczowych, nieprawidłowe stężenie chlorków krwi, obecność glukozy w moczu

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Niedociśnienie tętnicze i bradykardia (patrz także punkt 4.2) były najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów leczonych landiololem. Niedociśnienie tętnicze obserwowano u 8,5% spośród 948 pacjentów leczonych landiololem w kontrolowanych badaniach klinicznych (vs. 2,1% otrzymujących placebo, 8,5% otrzymujących leczenie porównawcze i 5,7% bez leczenia) oraz u 8,6% z 581 pacjentów w badaniach niekontrolowanych. Bradykardię obserwowano u 2,1% spośród 948 pacjentów leczonych landiololem w kontrolowanych badaniach klinicznych (vs. 0% otrzymujących placebo, 2,5% otrzymujących leczenie porównawcze i 2,4% bez leczenia) oraz u 0,5% z 581 pacjentów w badaniach niekontrolowanych. W badaniach/doświadczeniach po wprowadzeniu landiololu do obrotu częstość występowania niedociśnienia tętniczego i bradykardii wynosiła odpowiednio 0,8% i 0,7% (1257 pacjentów). We wszystkich przypadkach niedociśnienia i bradykardii związanych z leczeniem landiololem w opisanych badaniach, objawy ustępowały lub zmniejszały się samoistnie lub w ciągu kilku minut od zakończenia podawania landiololu i(lub) dodatkowego leczenia.

Ciężkie działania niepożądane na podstawie badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu leku do obrotu: Wstrząs z powodu nadmiernego niedociśnienia odnotowano w jednym okołoperacyjnym przypadku w badaniu klinicznym u pacjenta z silnym krwawieniem (zdarzenie ustąpiło po 10 minutach od zakończenia podawania landiololu, prostaglandyny i izofluranu). Nagłe zatrzymanie krążenia, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, zahamowanie zatokowe i ciężka bradykardia zgłaszane podczas stosowania

landiololu w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu występowały przede wszystkim u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów mających nadciśnienie tętnicze lub chorobę serca jako powikłania.

Środki, jakie należy podjąć w przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych opisane zostały w punkcie 4.2.

Parametry laboratoryjne: Nieprawidłowe wartości wyników laboratoryjnych odnotowano w kontekście działań niepożądanych, ale zgłaszano je również oddzielnie. W badaniach kontrolowanych nieprawidłowe wartości AlAT, AspAT i bilirubiny obserwowano u 5% pacjentów leczonych landiololem (n = 241) i 7% w grupie kontrolnej (n = 243). Ogólna częstość występowania zmian parametrów laboratoryjnych w tych badaniach wynosiła 8,7% u pacjentów leczonych landiololem i 13,6% w grupie kontrolnej. Zmiany wartości laboratoryjnych ustępowały lub zmniejszały się i nie zostały uznane za istotne klinicznie.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania landiololu u osób w podeszłym wieku są ograniczone. Należy mieć na uwadze niejasności dotyczące profilu bezpieczeństwa landiololu, ponieważ działania niepożądane mogą również powstawać w wyniku zastosowania leczenia skojarzonego lub znieczulenia.

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

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

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić następujące objawy: ciężkie niedociśnienie tętnicze, ciężka bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, nagłe zatrzymanie krążenia, skurcz oskrzeli, niewydolność oddechowa, utrata przytomności do śpiączki, drgawki, nudności, wymioty, hipoglikemia i hiperkaliemia.

W przypadku przedawkowania, należy natychmiast przerwać podawanie landiololu.

Czas potrzebny do ustąpienia objawów przedawkowania po przedawkowaniu zależy od dawki podanego landiololu. Chociaż efekt zmniejszenia częstości akcji serca maleje szybko po zakończeniu podawania, może utrzymywać się dłużej niż 30 minut, jak obserwowano po przerwaniu podawania przy terapeutycznych poziomach dawek.

Może być konieczne zastosowanie oddechu wspomaganego. Na podstawie obserwowanych objawów klinicznych, należy rozważyć następujące środki:

- *Bradykardia:* należy podać dożylnie atropinę lub inny lek przeciwocholinergiczny, a następnie lek pobudzający receptory beta₁-adrenergiczne (np. dobutamina). Jeśli niemożliwe jest skuteczne leczenie bradykardii, może być konieczne zastosowanie stymulatora serca.
- *Skurcz oskrzeli:* Należy podać wziewne beta₂-sympatykomimetyki. Jeśli to leczenie nie jest wystarczające, można rozważyć dożylnie podanie beta-2-sympatykomimetyków lub aminofiliny.
- *Objawowe niedociśnienie tętnicze:* Należy podawać dożylnie płyny i(lub) środki presyjne.
- *Niewydolność układu sercowo-naczyniowego lub wstrząs kardiogeny:* Można podawać diuretyki (w przypadku obrzęku płuc) lub leki sympatykomimetyczne. Dawka sympatykomimetyków (w

zależności od objawów, np. dobutamina, dopamina, noradrenalina, adrenalina) zależy od oczekiwanego efektu terapeutycznego. Jeśli konieczne jest dalsze leczenie, można podawać dożylnie następujące leki: atropinę, leki o działaniu inotropowym dodatnim i jony wapnia.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze beta-adrenolityki
Kod ATC: C07AB14

Mechanizm działania/Działanie farmakodynamiczne

Landiolol jest wysoce wybiórczym antagonistą receptorów beta₁-adrenergicznych (selektywność dla blokady receptorów beta₁ jest 255 razy większa niż dla blokady receptorów beta₂), który hamuje dodatnie działanie chronotropowe katecholamin: adrenaliny i noradrenaliny w sercu, gdzie są głównie zlokalizowane receptory beta₁-adrenergiczne. Uważa się, że podobnie jak inne beta-adrenolityki, landiolol zmniejsza aktywność układu współczulnego, powodując zmniejszenie częstości akcji serca, zmniejszenie spontanicznej aktywności ognisk ektopowych, spowalnia przewodzenie i zwiększa okres refrakcji węzła przedsionkowo-komorowego. Landiolol nie wykazuje żadnej aktywności stabilizującej błony komórkowe lub wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej *in vitro*. W badaniach przedklinicznych i klinicznych landiolol bardzo krótkotrwale kontrolował częstoskurcz, wykazując szybki początek i koniec działania, a także wykazywał działanie przeciwniedokrwienne i kardioprotekcyjne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie danych zawartych w opublikowanych badaniach klinicznych, 991 pacjentów z okołooperacyjnymi lub napadowymi tachyarytmiami nadkomorowymi (SVT) leczonych było landiololem. Punkt końcowy skuteczności określano jako zmniejszenie częstości akcji serca i(lub) konwersję do rytmu zatokowego w leczeniu częstoskurczu zatokowego lub SVT. W ramach profilaktyki okołooperacyjnej migotania przedsionków oraz w leczeniu lub zapobieganiu niekorzystnym efektom hemodynamicznym i innym reakcjom na swoje bodźce związane z procedurami inwazyjnymi, u 3039 pacjentów zastosowano leczenie landiololem. Kontrola częstości akcji serca i ciśnienia krwi były głównym parametrem skuteczności w tych badaniach. U pacjentów leczonych landiololem obserwowano znaczące zmniejszenie częstości akcji serca lub zapobieganie nagłemu wzrostowi częstości akcji serca. Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badań klinicznych są dostępne dla 1569 pacjentów (patrz punkt 4.8). W kontrolowanych badaniach klinicznych, działania niepożądane obserwowano u 12% pacjentów leczonych landiololem (vs. 5,8% otrzymujących placebo, 20,5% otrzymujących aktywne leczenie porównawcze i 6,1% bez leczenia). W badaniach niekontrolowanych, wskaźnik działań niepożądanych u pacjentów leczonych landiololem wynosił 16%. W badaniach/doświadczeniach po wprowadzeniu do obrotu, 1257 pacjentów z około-/pooperacyjnym SVT (w tym trzepotanie przedsionków) leczonych było landiololem. Wskaźnik działań niepożądanych wynosił 8.0%.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Runrapiq w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu lub zapobieganiu arytmii nadkomorowym. Więcej informacji dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Dane na temat leczenia tachyarytmii nadkomorowych przy użyciu landiololu u dzieci są ograniczone i opierają się na opublikowanej literaturze. Ciągła infuzja landiololu w dawce 4 mikrogramów/kg mc./min zmniejszyła częstość akcji serca i przywróciła prawidłowy rytm zatokowy u 3-miesięcznego niemowlęcia z pooperacyjnym ektopowym częstoskurczem węzłowym.

Czterech pacjentów w wieku od 14 dni do 2 lat, u których wystąpił okołooperacyjny ektopowy częstoskurcz węzłowy leczonych było landiololem. U wszystkich pacjentów otrzymujących landiolol w dawce w zakresie od 1,0 do 10,0 mikrogramów/kg mc./min uzyskano pomyślną kontrolę częstości akcji serca. Nie obserwowano działań niepożądanych, takich jak bradykardia, niedociśnienie tętnicze i hipoglikemia.

W analizie retrospektywnej, 12 pacjentów w wieku od 4 dni i 5 lat z rozpoznaniem tachyarytmii pooperacyjnych leczono landiololem (średnia dawka podtrzymująca wynosiła $6,8 \pm 0,9$ mikrogramów/kg mc./min), uzyskując zwolnienie akcji serca lub konwersję do rytmu zatokowego. Tachyarytmia uległa konwersji do rytmu zatokowego w 70,0% przypadków, a średni czas potrzebny do osiągnięcia zwolnienia akcji serca wynosił $2,3 \pm 0,5$ godziny. U jednego pacjenta leczonego landiololem w dawce 10 mikrogramów/kg mc./min wystąpiła bradykardia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podczas podawania w ciągłej infuzji dożylniej, stężenie landiololu we krwi osiągnęło stan stacjonarny po około 15 minutach od rozpoczęcia podawania. Stan stacjonarny można również osiągnąć szybciej (do 2 - 5 minut) za pomocą schematów, które wykorzystują większą dawkę nasycającą podawaną w infuzji przez 1 minutę, a następnie podawanie mniejszych dawek w ciągłej infuzji.

Wchłanianie

U zdrowych ochotników średnie maksymalne stężenie w osoczu landiololu wynosiło 0,294 mikrograma/ml po podaniu pojedynczego bolusa landiololu w dawce 100 mikrogramów/kg. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym po podaniu dawek 10, 20 i 40 mikrogramów/kg/min w 2-godzinnej infuzji wynosiły odpowiednio: 0,2, 0,4 i 0,8 mikrogramów/ml.

W badaniu z udziałem pacjentów z migotaniem przedsionków lub trzepotaniem przedsionków, jedna grupa otrzymywała dawki 40 mikrogramów/kg mc./min. przez okres do 190 minut bez zwiększania dawki, co prowadziło do maksymalnego stężenia w osoczu, które wahało się od 0,52 do 1,77 mikrogramów/ml.

W badanej grupie otrzymującej dawki zwiększające się do 80 mikrogramów/kg mc./min. przez 14 do 174 minut obserwowano maksymalne stężenie w osoczu od 1,51 do 3,33 mikrogramów/ml.

Ze względu na właściwości molekularne landiololu (małą masę cząsteczkową wynoszącą ok. 0,5 kDa i małą zdolność wiązania z białkami), nie oczekuje się istotnej reabsorpcji wskutek aktywnego transportu poprzez transportery nerkowe OAT1, OAT3 lub OCT2.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji landiololu wynosiła 0,3 l/kg - 0,4 l/kg po podaniu pojedynczego bolusa w dawce 100 - 300 mikrogramów/kg lub w stanie stacjonarnym podczas infuzji landiololu w dawce 20 - 80 mikrogramów/kg/min.

Wiązanie landiololu z białkami jest niewielkie (<10%) i zależy od dawki.

Metabolizm

Landiolol jest metabolizowany przez hydrolizę grupy estrowej. Dane z badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że landiolol jest metabolizowany głównie w osoczu przez pseudocholinesterazy i karboksyloesterazy. Hydroliza powoduje uwolnienie ketalu (składnik alkoholowy), który jest dalej rozszczepiany z wytworzeniem glicerolu i acetonu, oraz składnik kwasu karboksylowego (metabolit M1), który następnie ulega beta-oksydacji z wytworzeniem metabolitu M2 (podstawiony kwas benzoesowy). Blokujące receptory beta₁-adrenergiczne działanie metabolitów landiololu M1 i M2 stanowi 1/200 lub mniej działania macierzystego związku, co wskazuje na niewielki wpływ na farmakodynamikę, uwzględniając maksymalną zalecaną dawkę i czas trwania infuzji landiololu.

Landiolol oraz jego metabolity M1 i M2 nie wykazywały hamującego wpływu na aktywność metaboliczną różnych enzymów cytochromu P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4) w warunkach *in vitro*. Zawartość cytochromu P450 nie ulegała zmianie u szczurów po wielokrotnym podaniu dożylnym landiololu. Nie ma dostępnych danych na temat potencjalnego wpływu landiololu lub jego metabolitów na indukcję lub zależne od czasu hamowania CYP P450.

Eliminacja

Główną drogą eliminacji landiololu u ludzi jest mocz. Po podaniu dożylnym, około 75% podanej dawki (54,4% w postaci metabolitu M1 i 11,5% w postaci metabolitu M2) jest wydalone w ciągu 4 godzin. Podstawową drogą wydalania/eliminacji landiololu jest mocz, ze wskaźnikiem wydalania w moczu landiololu i jego głównych metabolitów M1 i M2 wynoszącym > 99% w ciągu 24 godzin.

Całkowity klirens landiololu wynosił 66,1 ml/kg/min po podaniu landiololu w dawce 100 mikrogramów/kg w pojedynczym bolusie oraz 57 ml/kg/min w stanie stacjonarnym po podaniu landiololu w dawce 40 mikrogramów/kg/min w 20 godzinnej ciągłej infuzji.

Okres półtrwania landiololu w fazie eliminacji wynosił 3,2 minuty po podaniu landiololu w dawce 100 mikrogramów/kg w pojedynczym bolusie i 4,52 minuty po podaniu landiololu w dawce 40 mikrogramów/kg/min w 20 godzinnej ciągłej infuzji.

Liniowość lub nieliniowość

Landiolol wykazywał liniową zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczną (stężenie-skutek) w całym zakresie zalecanych dawek.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Wpływ czynności wątroby na farmakokinetykę landiololu badano u sześciu pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (5 pacjentów z klasą A w skali Child-Pugh, jeden pacjent z klasą B w skali Child-Pugh, średni poziom cholinesterazy w osoczu -62%) i sześciu zdrowych ochotników. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby wykazują zmniejszenie objętości dystrybucji landiololu oraz wzrost stężenia landiololu w osoczu o 40%. Okres półtrwania i eliminacja leku nie różnią się od tych obserwowanych u zdrowych osób dorosłych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie badano farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Populacja kaukaska i azjatycka

Nie obserwowano istotnych różnic w farmakokinetyce landiololu między populacją kaukaską i japońską.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksycznego wpływu na rozród i rozwój, landiolol nie zaburzał płodności u szczurów i nie wpływał negatywnie na rozwój zarodka i płodu w dawkach toksycznych dla matki. W około- i poporodowych badaniach rozwoju u szczurów, zmniejszenie przyrostu masy ciała i zmniejszenie przeżywalności 4 dni po urodzeniu stwierdzono u otrzymujących duże dawki F1 szczeniąt, przy dawkach toksycznych dla matki. Efekt ten jest prawdopodobnie klinicznie nieistotny, ponieważ wystąpił po wielokrotnym podaniu.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

Chemiczną i fizyczną stabilność użytkową produktu po rozpuszczeniu wykazano przez 24 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien zostać zużyty natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania ponosi użytkownik. Nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej lub chlorobutyłowej, z uszczelnieniem typu „flip off”.

Wielkość opakowania: 1 fiolka zawierająca 300 mg Landiololu chlorowodorku.

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

Runapiq nie wolno podawać bez wcześniejszego rozpuszczenia.

Sposób użycia

Rozpuścić 1 fiolkę w 50 ml jednego z następujących roztworów:

- roztwór 0,9% NaCl (9 mg/ml)
- roztwór 5% glukozy (50 mg/ml)
- roztwór Ringera
- mleczanowy roztwór Ringera

Informacja o pH i osmolalności roztworów landiololu gotowych do podania:

Runapiq 300 mg rozpuszczony w	pH	Osmolalność [Osm/kg]
	Rozpuszczony roztwór (bez widocznych cząstek)	
roztwór 0,9% NaCl (9 mg/ml)	6,5	0,341
roztwór 5% glukozy (50 mg/ml)	6,6	0,358
roztwór Ringera	6,4	0,342
mleczanowy roztwór Ringera	6,5	0,313

Biały lub białawy proszek rozpuszcza się całkowicie po rozpuszczeniu. Delikatnie wymieszać, aż do uzyskania klarownego roztworu. Rozpuszczony roztwór powinien zostać poddany oględzinom pod kątem widocznych cząstek i przebarwień. Należy stosować jedynie przezroczyste i bezbarwne roztwory.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amomed Pharma GmbH

Storchengasse 1
1150 Wiedeń
Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

300 mg: 23880

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
28.03.2017

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

17.09.2020

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Garamycin, gąbka, 2 mg/cm²

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Gąbka o wymiarach 5 × 20 × 0,5 cm lub 10 × 10 × 0,5 cm zawiera 130 mg gentamycyny (*Gentamicinum*) w postaci siarczanu gentamycyny (200 mg).

Gąbka o wymiarach 5 × 5 × 0,5 cm zawiera 32,5 mg gentamycyny w postaci siarczanu gentamycyny (50 mg).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Gąbka o wymiarach: 10 × 10 × 0,5 cm, 5 × 20 × 0,5 cm lub 5 × 5 × 0,5 cm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie wspomagające zakażeń bakteryjnych kości i tkanek miękkich, wywołanych przez bakterie wrażliwe na gentamycynę.

Zapobieganie miejscowym zakażeniom kości i tkanek miękkich (np. przeszczepy kostne, implanty sztucznych stawów mocowane techniką bezcementową).

Nie stosować produktu jako jedyne leczenia przeciwbakteryjne w przypadku zakażenia. Należy jednocześnie zastosować odpowiednie leczenie antybiotykiem podawanym ogólnoustrojowo, dobranym na podstawie badania mikrobiologicznego.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Należy wyjąć blister z opakowania zewnętrznego z zachowaniem jałowości. Następnie w warunkach aseptycznych należy wyjąć implant z blistra. Implantu używać wyłącznie na sucho. Zmoczenie gąbki Garamycin przed zastosowaniem może spowodować utratę skuteczności z powodu przedwczesnego wypłukania rozpuszczalnego w wodzie siarczanu gentamycyny.

Implantu należy użyć natychmiast po otwarciu opakowania zewnętrznego, w przeciwnym razie należy go wyrzucić. Produktu nie można poddawać ponownej sterylizacji.

Zakładanie do tkanek miękkich (leczenie i zapobieganie): zwykle stosuje się jedną gąbkę (maksymalnie trzy gąbki o wymiarach 10 × 10 × 0,5 lub 5 × 20 × 0,5 cm). Przy mniejszych ubytkach gąbkę można ciąć na mniejsze części w polu operacji.

Zapalenie szpiku i inne wskazania do zastosowania w tkankach kostnych (leczenie zakażeń i zapobieganie): najczęściej stosuje się jedną gąbkę (maksymalnie pięć gąbek o wymiarach 10 × 10 × 0,5 cm lub 5 × 20 × 0,5 cm).

Wielkość dawki (liczba gąbek) zależy od rozległości pola operacyjnego i rozmiaru leczonego uszkodzenia. U pacjentów o masie ciała nieprzekraczającej 50 kg zaleca się ograniczenie jednoczesnej dawki (liczby gąbek) do trzech, powyżej 50 kg maksymalnie do 5 gąbek o wymiarach 10 × 10 × 0,5 cm lub 5 × 20 × 0,5 cm.

Ogólny sposób aplikacji gąbki: jest to podanie doogniskowo lub na skórę.

Po chirurgicznym oczyszczeniu rany wprowadza się do niej gąbkę. Gąbka Garamycin jest miękka i może być dopasowana do żądanej wielkości przy użyciu zwykłych nożyczek chirurgicznych. Należy używać suchych rękawiczek i narzędzi, gdyż w mokrym środowisku gąbka może się kleić. Produkt stosowano w różnorodny sposób (używano całą gąbkę, nadawano jej różne kształty i cięto na kawałki); zakładano płaszczynowo, wykonywano z niej wałeczek lub składano i układano luźno w ranie (tkanki miękkie) lub ściśle dociskano do kości. Układano również wokół rany, cięto na małe kawałeczki i mieszano z macerowaną kością gąbczastą i razem z nią umieszczano w ubytku kostnym.

We wspomagającym leczeniu i profilaktyce zakażeń gąbkę Garamycin aplikowano *in situ* tak, aby zaopatrzyć w całości (z uwzględnieniem małego marginesu) pole operacyjne lub jego część, wymagające miejscowej terapii antybiotykowej.

We wszelkich operacjach na kościach należy przykładając należytą uwagę do stabilności zespolenia kostnego, gdyż nawet niewielkie niestabilności mogą się nie objawiać klinicznie, a jednak doprowadzić do infekcji (szczególnie bakteriami *Staphylococcus aureus*).

Nie należy stosować jednocześnie drenażu przepływowego i aplikacji produktu Garamycin, gąbka. Należy rozważyć podanie produktu po zakończeniu tego drenażu. Możliwe jest zastosowanie produktu Garamycin, gąbka i jednoczesnego drenażu grawitacyjnego. W takim przypadku produkt należy tak zaaplikować, aby nie zakrywał światła drenu.

Produktu nie należy usuwać z miejsca założenia.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynną (gentamycynę) lub inne antybiotyki aminoglikozydowe, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Produkt przeciwwskazany jest także u pacjentów po przebytych chorobach immunologicznych lub po przebytych chorobach tkanki łącznej.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stężenia gentamycyny w surowicy osób, u których zastosowano gąbkę Garamycin, są małe. Jednak u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek należy dokładnie rozważyć korzyści płynące ze stosowania produktu.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci.

W czasie leczenia z wyłączeniem z zastosowaniem gąbki Garamycin lub z jednoczesnym ogólnym podawaniem antybiotyków aminoglikozydowych, w uzasadnionych przypadkach konieczna może być ocena stężenia aminoglikozydów w surowicy. Czynność nerek należy kontrolować na podstawie stężenia poziomu kreatyniny w surowicy.

Aminoglikozydy należy stosować ostrożnie u pacjentów z takimi schorzeniami nerwowo-mięśniowymi, jak: osłabienie mięśni, parkinsonizm lub zatrucie jadem kielbasianym u dzieci. Produkty te mogą teoretycznie nasilać osłabienie mięśni ze względu na podobne do kurary działanie na połączenia nerwowo-mięśniowe.

Jeśli stosuje się kilka implantów, zalecane jest dodatkowo umieszczenie drenu.

Jeśli stwierdzono zakażenie lub podejrzewa się jego występowanie, nie należy stosować gąbki jako jedyne źródła antybiotyku. W takich przypadkach należy podać antybiotyki działające ogólnoustrojowo, dobrany zgodnie z wynikami badań mikrobiologicznych.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pomimo że stężenie gentamycyny w surowicy podczas stosowania gąbki jest bezpieczne, należy wziąć pod uwagę interakcje związane ze stosowaniem gentamycyny:

- należy unikać jednoczesnego stosowania gentamycyny z silnie działającymi lekami moczopędnymi, jak kwas etakrynowy lub furosemid, gdyż w takim połączeniu leki moczopędne mogą działać ototoksycznie; leki moczopędne podawane dożylnie mogą nasilić toksyczne działanie aminoglikozydów poprzez zmianę stężenia antybiotyku w surowicy i tkankach;
- należy unikać równoczesnego i (lub) sekwencyjnego, ogólnego lub miejscowego stosowania produktów, które działają lub mogą działać neurotoksycznie, takich jak: cisplatyna, streptomycyna, kanamycyna,

cefalorydyna, wiomycyna, polimyksyna B, polimyksyna E; podeszły wiek i odwodnienie pacjenta zwiększają ryzyko działania toksycznego.

U zwierząt doświadczalnych otrzymujących gentamycynę w dawkach znacznie wyższych od stosowanych u ludzi dochodziło do blokady płytki nerwowo-mięśniowej i porażenia mięśni oddechowych. Należy rozważyć możliwość wystąpienia tych objawów również u ludzi, szczególnie jeśli aminoglikozydy są również podawane pacjentom poddanym działaniu leków blokujących przewodzenie nerwowo-mięśniowe, jak chlorek suksametonium, tubokuraryna lub dekametonium, leków do znieczulenia ogólnego lub otrzymującym masywne przetaczanie krwi z dodatkiem cytrynianu jako czynnikiem antykoagulacyjnym. Blokadę nerwowo-mięśniową można cofnąć przez podanie soli wapnia.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antybiotyki aminoglikozydowe przenikają przez łożysko i mogą powodować uszkodzenie płodu. Nie wiadomo czy siaraczan gentamycyny podawany kobietom ciężarnym powoduje uszkodzenie płodu ani czy wpływa na zdolność reprodukcji.

Produkt można stosować u kobiet w ciąży wyłącznie wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Badania u kobiet karmiących piersią wskazują, że małe ilości aminoglikozydów są wydzielane do mleka matki. Ze względu na możliwość ciężkich działań niepożądanych, należy zdecydować czy przerwać karmienie piersią, czy nie stosować leku.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Gąbka Garamycin nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Stężenie gentamycyny w surowicy podczas stosowania produktu jest bezpieczne, należy jednak rozważyć działania niepożądane ze stosowaniem produktu.

Możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych wynikających z nefrotoksyczności i neurotoksyczności gentamycyny. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

Nefrotoksyczność. Niepożądany wpływ gentamycyny na nerki objawia się występowaniem w moczu wałeczków, krwinek i białka lub podwyższeniem stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi, a także skąpomoczem. Zmiany te są najczęściej lekkie. Działanie takie obserwowano częściej u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w wywiadzie.

Neurotoksyczność. Działania niepożądane związane z podawaniem ogólnym aminoglikozydów zgłaszano przede wszystkim u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Niepożądany wpływ dotyczył zarówno gałązki przedsionkowej jak i gałązki słuchowej VIII nerwu czaszkowego.

U pacjentów obserwowano: zawroty głowy, szumy i trzaski w uszach, a nawet utratę słuchu. Występujące zaburzenia przedsionkowe mogą być nieodwracalne, tak jak w przypadku innych antybiotyków aminoglikozydowych.

W czasie stosowania produktu może wystąpić miejscowe zaczerwienienie, swędzenie i zwiększenie ilości wydzieliny w ranie, spowodowane resorpcją kolagenu.

U osób wrażliwych mogą wystąpić reakcje alergiczne spowodowane przez gąbkę Garamycin.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

W czasie stosowania maksymalnie do 7 implantów (10 × 10 × 0,5 cm lub 5 × 20 × 0,5 cm) nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych.

W razie przedawkowania należy zastosować hemodializę w celu zmniejszenia stężenia gentamycyny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: aminoglikozydy przeciwbakteryjne, kod ATC: J01G B03.

Gąbka Garamycin jest jałowym implantem zawierającym siarczan gentamycyny, antybiotyk aminoglikozydowy o szerokim spektrum działania. Duże miejscowe stężenie może się utrzymywać przez kilka dni. Implant Garamycin w postaci gąbki stosowany jest w celu zapewnienia dużego stężenia gentamycyny w miejscu implantacji, w wyniku czego następuje likwidacja miejscowego stanu zapalnego lub zapobiega się jego powstawaniu. Gąbka Garamycin, jest szczególnie przydatna u pacjentów z grup wysokiego ryzyka (np. z chorobami metabolicznymi, onkologicznymi, leczonych lekami immunosupresyjnymi, ze współistniejącymi zakażeniami ogólnoustrojowymi czy poddawanych ponownym operacjom) oraz w przypadku procedur, które zwiększają ryzyko zakażenia (np. operacje z przeszczepami kostnymi, operacje z zastosowaniem sztucznych implantów, operowanie w polu zakażonym czy operacje trwające dłużej niż 3 h).

W ortopedii i traumatologii produkt ma udokumentowaną skuteczność kliniczną podczas stosowania przez okres kilkudziesięciu lat.

Przydatność gąbki Garamycin jest również potwierdzona w wielu innych dziedzinach chirurgii, takich jak:

- chirurgia proktologiczna - podanie gąbki Garamycin po chirurgicznym usunięciu nowotworu odbytnicy w zapobieganiu zakażeniom pooperacyjnym;
- kardiochirurgia - w leczeniu zakażeń mostka i zapobieganiu ich powstawaniu, w tym zakażeń głębokich, szczególnie u pacjentów z grupy ryzyka: cukrzyca i (lub) otyłość (BMI > 25 kg/m²)
- neurochirurgia - w zapobieganiu zapaleniu krążka międzykręgowego (*spondylodiscitis*) po wycięciu lędźwiowego krążka międzykręgowego.

Opublikowane w 2010 roku wyniki dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych, przeprowadzonych z zastosowaniem gąbki Garamycin w chirurgii proktologicznej i kardiochirurgii, nie potwierdziły skuteczności klinicznej produktu. Mogło to zostać spowodowane moczeniem gąbki przed jej wprowadzeniem do tkanek i wypłukaniem gentamycyny z produktu.

Gąbka Garamycin, czyli gentamycyna w połączeniu z nośnikiem kolagenowym, jest antybiotykiem bakteriobójczym, o szerokim spektrum działania (bakterie Gram-ujemne i Gram-dodatnie). Mechanizm działania związany jest z hamowaniem syntezy białek w komórkach drobnoustrojów.

Drobnoustroje wrażliwe (MIC < 1 µg/ml): *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.* (szczepy indolo-dodatnie i indolo-ujemne), w tym także *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, bakterie z grupy *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*, *Streptococcus spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*

Wykazano minimalne działanie gentamycyny na *Streptococcus faecalis* i dwoinki zapalenia płuc. Istnieją doniesienia o wrażliwości niektórych szczepów *Mycoplasma*. Większość bakterii beztlenowych

(*Clostridium*, *Bacteroides*), maczugowce (*Corynebacterium*), wykazuje oporność. Oporne są także bakterie z rodzaju *Mycobacterium*.

Bakteriobójcze stężenie gentamycyny jest zazwyczaj 1–4-krotnie większe od minimalnego stężenia hamującego wzrost bakterii. W badaniach *in vitro* wykazano, że gentamycyna działa ośmiokrotnie silniej w środowisku o pH 7,5 niż o pH 5,5.

Oporność bakterii związana z unieczynnianiem gentamycyny rozwija się powoli i stopniowo. Możliwa jest krzyżowa oporność z innymi antybiotykami aminoglikozydowymi.

Połączenie gentamycyny i antybiotyków z grupy penicylin lub cefalosporyn wykazuje synergiczne działanie bakteriobójcze na niektóre szczepy bakterii.

Osadzenie matrycy kolagenowej jest udane, gdy gęstość porowatego kolagenu mieści się w przedziale od 0,5 mg/cm³ do 3,5 mg/cm³. Kolagen w gąbce Garamycin ma gęstość 0,56 mg/cm³, więc może tworzyć szkielet, na którym odkłada się włókniak, co może mieć zastosowanie w wypełnianiu ubytków tkankowych.

Siarczan gentamycyny jest antybiotykiem rozpuszczalnym w wodzie. Nawet krótkotrwałe nasączenie gąbki Garamycin przed wprowadzeniem do tkanek pacjenta powoduje znaczną utratę gentamycyny, co może być istotne klinicznie i powodować zmniejszenie skuteczności oraz zwiększenie ryzyka zakażenia ran.

Zawarty w produkcie kolagen działa hemostatycznie.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Analiza wysięków wykazała, że wysokie miejscowe stężenie antybiotyku w tkankach, mieszczące się w granicach od 300 do 9000 mg/l, uzyskiwane jest w ciągu 1 do 2 godzin. Stężenia te są wielokrotnie wyższe od stężeń bakteriobójczych gentamycyny. Wysokie stężenia w wysięku mogą utrzymywać się od 3 do 4 dni po zabiegu operacyjnym. Nie ustalono zależności stężenia antybiotyku od dawki (liczby implantów). Sugeruje się, że występuje odwrotna zależność stężenia gentamycyny w wysięku od ukrwienia miejsca operacyjnego. Sposób implantacji i umiejscowienie implantu także mają wpływ na uwalnianie gentamycyny (np. luźne usytuowanie w ranie lub ściśle umocowanie w kości). Z przedstawionych danych wynika, że uwalnianie gentamycyny zależy od stopnia resorpcji kolagenu.

W leczeniu zakażeń kości po podaniu zalecanej dawki maksymalne stężenie w surowicy wynosi przeważnie około 3 mg/l, a w tkankach miękkich maksymalne stężenie osiąga wartości wyższe od 4 do 5 mg/l. Jednak stężenie leku w surowicy nie osiąga wartości stężenia toksycznego.

Kolagen jest całkowicie resorbowany. Czas resorpcji zależy od warunków w miejscu implantacji.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na szczurach, królikach i psach wykazano, że gąbka Garamycin jest dobrze tolerowana i całkowicie resorbowana. Chirurgiczna implantacja produktu na poziomie otrzewnowym, korowym i rdzeniowym u psów nie wywołuje ani miejscowych, ani ogólnych objawów nietolerancji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Oczyszczony kolagen typu I (95%) oraz typu III (5%), pochodzący ze ścięgien wołowych. Gotowy produkt jest wyjaławiany tlenkiem etylenu.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

4 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Gąbka żelatynowa w blistrze z politereftalanu etylenu z domieszką glikolu (PTEG)/Tyvek 1073B w torbie PET/PE/Tyvek 1073B umieszczona w tekturowym pudełku.

W pudełku znajduje się: 1, 5 lub 10 gąbek o wymiarach $5 \times 20 \times 0,5$ cm, $10 \times 10 \times 0,5$ cm lub $5 \times 5 \times 0,5$ cm.

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

Patrz punkt 4.2.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SERB SA

Avenue Louise 480

1050 Brussels

Belgia

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

R/3222

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

06.12.1988 r. / 16.12.2008 r./ 4.12.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.03.2020

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enterol 250, 250 mg, kapsułki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 250 mg liofilizowanych drożdżaków *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

Substancje pomocnicze:

Jedna kapsułka zawiera 32,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie ostrych biegunk infekcyjnych
- Zapobieganie biegunkom związanym ze stosowaniem antybiotyków
- Nawracająca biegunka spowodowana zakażeniem *Clostridium difficile*, jako dodatek do leczenia wankomycyną lub metronidazolem
- Zapobieganie biegunkom związanym z żywieniem dojelitowym
- Zapobieganie biegunkom podróży

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Poniżej opisano zalecane dawkowanie u dorosłych i dzieci:

ostra biegunka infekcyjna: 1 do 2 kapsułek na dobę, przez okres do 1 tygodnia

biegunka poantybiotykowa: 1 do 2 kapsułek na dobę, w trakcie i po antybiotykoterapii

biegunka spowodowana zakażeniem C. difficile: 4 kapsułki na dobę przez okres do 4 tygodni

biegunka związana z żywieniem dojelitowym: 1 do 2 kapsułek na dobę

biegunka podróży: 1 do 4 kapsułek na dobę przez okres do 1 tygodnia.

Sposób podawania

Produkt stosować doustnie. Kapsułkę należy połknąć popijając szklanką wody.

Kapsułkę można otworzyć, a jej zawartość wsypać do niewielkiej ilości osłodzonego napoju, pokarmu lub dodać do butelki z pokarmem dla dziecka.

U dzieci w wieku poniżej 6 lat nie jest wskazane stosowanie kapsułek ze względu na możliwość zadławienia; zaleca się otwieranie kapsułek i dodawanie ich zawartości do napoju lub pokarmu.

4.3 Przeciwwskazania

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

Pacjenci z cewnikiem założonym do żyły centralnej (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Biegunka może być objawem innej poważniejszej choroby. Jeżeli utrzymuje się dłużej niż 2 dni lub jeśli w kale pojawi się krew lub wystąpi gorączka, należy zweryfikować dotychczasowe leczenie oraz rozważyć konieczność doustnego lub pozajelitowego nawodnienia. U dzieci poniżej 2 roku życia konieczna jest konsultacja lekarska. Po ustąpieniu biegunki, leczenie można kontynuować przez kilka dni. Podawanie leku nie zastępuje nawodnienia w sytuacji, gdy jest ono niezbędne. Ilość podawanych płynów i drogę ich podawania (doustna lub dożylna) należy dostosować do nasilenia objawów biegunki, wieku i ogólnego stanu zdrowia pacjenta.

Dzieci poniżej 2 roku życia: konsultacja lekarska może być niezbędna z powodu potencjalnie współistniejącej choroby podstawowej, której biegunka może być tylko niespecyficznym objawem. Odpowiednie nawodnienie może być główną metodą leczenia biegunki u dzieci, a jego wielkość należy systematycznie oceniać.

Dzieci w wieku od 2 do 6 lat: odpowiednie nawodnienie może być główną metodą leczenia biegunki u dzieci. Wielkość nawodnienia pacjenta należy systematycznie oceniać. Nawodnienie prewencyjne lub terapeutyczne należy uzupełniać płynami doustnymi. Zalecane jest sporządzanie gotowych płynów nawadniających, ściśle przestrzegając instrukcji przygotowania. Stężenie sodu (Na^+) powinno być w granicach 30-60 mmol/litr, niższe stężenia zarezerwowane są dla mniej poważnych przypadków odwodnienia. Uzupełnianie jonów chloru (Cl^-) i potasu (K^+) może być niezbędne dla skompensowania ich utraty poprzez drogę pokarmową. Zalecane stężenie glukozy w stosowanych płynach nawadniających powinno być w zakresie 74-110 mmol/litr. Dodatek hydrolizowanych białek lub aminokwasów nie powodował znaczącego polepszenia zarówno nawodnienia, jak i stanu odżywienia pacjentów. Dzieciom należy bardzo często podawać płyny, tj. co 15 minut. Objętość płynów nawadniających podawana pacjentowi powinna być ekwiwalentem utraty masy ciała, tj.: 50-100 ml w odwodnieniu powodującym utratę 5 do 10 % masy ciała. W przypadku ciężkiej lub przedłużającej się biegunki z towarzyszącymi wymiotami i odmową przyjmowania pokarmów należy rozważyć doustne lub pozajelitowe nawadnianie pacjenta.

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 6 lat: jeżeli biegunka trwa dłużej niż 2 dni, należy zweryfikować dotychczasowe leczenie i wziąć pod uwagę konieczność doustnego lub pozajelitowego nawodnienia pacjenta.

Nie zaleca się otwierania kapsulek w pobliżu pacjentów z cewnikiem założonym do żyły centralnej, aby zapobiec niepożądanego kolonizacji grzybów na cewnik, zwłaszcza przeniesieniu przez zanieczyszczone ręce. Istnieją doniesienia o bardzo rzadkich przypadkach fungemii (penetracji grzybów do krwi) z towarzyszącą gorączką i dodatnim wynikiem posiewu z krwi, nawet u pacjentów nie leczonych *Saccharomyces boulardii*. We wszystkich opisanych przypadkach fungemia ustąpiła po zastosowaniu leczenia przeciwgrzybiczego lub, gdy było to konieczne, po usunięciu cewnika z żyły centralnej.

Produkt zawiera laktozę jednowodną, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjenta o konieczności:

- rehydratacji (odpowiedniego nawodnienia organizmu) poprzez spożywanie dużych ilości słonych lub słodkich napojów, w celu wyrównania strat płynów spowodowanych biegunką (średnie dzienne zapotrzebowanie osoby dorosłej na wodę wynosi 2 litry)
- utrzymania odpowiedniego reżimu żywieniowego wykluczając niektóre pokarmy, takie jak: owoce, zielone warzywa, pikantne potrawy, mrożona żywność, schłodzone napoje; natomiast zalecane jest spożywanie grillowanego mięsa i ryżu. Należy rozważyć ograniczenie spożywania mleka i pokarmów mlecznych.

Enterol 250 zawiera żywe komórki, które rozwijają się w temperaturze 37°C. Z tego powodu nie należy mieszać produktu z płynami lub potrawami, które są zbyt gorące (temperatura powyżej 50° C), mrożone lub zawierają alkohol.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy podawać jednocześnie z lekami przeciwgrzybiczymi stosowanymi doustnie lub dożylnie, ponieważ zawarty w produkcie Enterol 250 *Saccharomyces boulardii* jest gatunkiem drożdżaków. Nie przewiduje się występowania innych rodzajów interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność.

Ciąża

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość przeprowadzone na zwierzętach są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu Enterol 250 w czasie ciąży.

Laktacja

Saccharomyces boulardii nie wchłania się do mleka matki. Ze względu na brak danych, zaleca się rozważenie stosunku korzyści do ryzyka przed zastosowaniem produktu Enterol 250 w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Enterol 250 nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często (> 1/10), często ($\geq 1/100$, < 1/10), niezbyt często ($\geq 1/1000$, < 1/100), rzadko ($\geq 1/10000$, < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10000, włącznie z wystąpieniem pojedynczych przypadków), częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja według układów i narządów zgodnie z terminologią MedDRA	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	wzdęcia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka miejscowa, reakcje alergiczne, pokrzywka, świąd
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje anafilaktyczne, obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy, wysypka na całym ciele (osutka)

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

Saccharomyces boulardii nie wchłania się, nie ma powodu, by spodziewać się przedawkowania. W przypadku przedawkowania, nie jest wymagane żadne szczególne postępowanie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbiegunkowe przywracające prawidłową florę bakteryjną.
Kod ATC: A07 FA 02

Drożdżaki *Saccharomyces boulardii* są substytutem flory jelitowej i działają w przewodzie pokarmowym jako mikroorganizmy zapobiegające bieguncce.

W badaniach farmakodynamicznych *in vitro* i *in vivo* przeprowadzonych zarówno na zwierzętach, jak i u ludzi potwierdzono, że drożdżaki *Saccharomyces boulardii* - żywe kultury probiotyczne, wykazują następujące działanie:

- przeciwpalne (enterokrwotoczne *E. coli*)
- przeciwdrobnoustrojowe (w stosunku do enterokrwotocznych *E. coli*, *C. difficile*, *S. typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *C. albicans*, *C. krusi*, *C. pseudotropicalis*)
- enzymatyczne (disacharydazy, aminopeptydaza leucynowa, spermina, spermidyna)
- metaboliczne
- neutralizujące toksyny bakteryjne (toksyna A - *C. difficile*, toksyna cholery)
- immunostymulujące (nasilenie wydzielania przeciwciał klasy IgA i innych immunoglobulin), które są korzystne, jeżeli *Saccharomyces boulardii* stosuje się u ludzi w leczeniu biegunek o różnym pochodzeniu (wirusowej, bakteryjnej i innych).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Analiza kinetyki eliminacji z kałem żywych komórek *S. boulardii* podczas wielokrotnego podawania *Saccharomyces boulardii* w dawce 1 g/dobę, u zdrowych, dorosłych ochotników wykazała, że stan równowagi jest osiągany w trzecim dniu podawania leku. *S. boulardii* szybko jest eliminowany z kału. Dwa do pięciu dni po przerwaniu podawania nie stwierdza się już żywych komórek *Saccharomyces boulardii* w kale pacjentów. Ilość *S. boulardii* w kale pozostaje w liniowej zależności od zastosowanej dawki. Równoczesne stosowanie antybiotyku (ampicyliny) aktywnego w stosunku do większości beztlenowej flory jelit dwukrotnie zwiększa ilość *S. boulardii* w kale. W badaniach klinicznych, u pacjentów z wielokrotnie nawracającym zakażeniem *C. difficile* leczonych *S. boulardii* w dawce 1 g/dobę, liczba żywych komórek drożdży w kale była mniejsza niż u pacjentów, u których nie obserwowano nawrotu zakażenia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności ostrej i przewlekłej, również z zastosowaniem dużych dawek, przeprowadzone na szczurach, myszach, królikach i psach nie wykazały żadnych nieprawidłowości. W wykonanym teście Amesa nie obserwowano działania mutagennego. Brak danych dotyczących wpływu na rozrodczość.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

Skład kapsułki żelatynowej: żelatyna, tytanu dwutlenek

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.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka szklana z wieczkiem LDPE w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 10 lub 20 kapsułek.

Blistry aluminiowe w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 20 kapsułek.

Nie wszystkie opakowania muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 Gentilly
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

7484

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.01.1998 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.03.2013 r.

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

18.03.2015 r.

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rapiscan 400 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka 5 ml zawiera 400 mikrogramów regadenozonu (80 mikrogramów/ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Produkt Rapiscan jest lekiem swoście rozszerzającym naczynia wieńcowe przeznaczonym do stosowania u dorosłych jako:

- środek do obciążenia farmakologicznego w scyntygrafii perfuzyjnej serca u pacjentów niezdolnych do wykonania odpowiedniej próby wysiłkowej.
- środek do pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR) pojedynczego zwężenia tętnicy wieńcowej podczas inwazyjnej angiografii wieńcowej, gdy nie przewiduje się wielokrotnych pomiarów FFR (patrz punkty 4.2 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Rapiscan jest ograniczone do stosowania w placówce medycznej, w której dostępny jest sprzęt do monitorowania pracy serca i resuscytacji krążeniowej.

Dawkowanie

Zalecana dawka to pojedyncze wstrzyknięcie 400 mikrogramów regadenozonu (5 ml) do żyły obwodowej, bez konieczności dostosowania dawki do masy ciała.

Pacjenci powinni unikać spożywania jakichkolwiek produktów zawierających metyloksantyny (np. kofeiny), jak również produktów leczniczych zawierających teofilinę przez co najmniej 12 godzin przed podaniem produktu Rapiscan (patrz punkt 4.5).

W miarę możliwości należy przez co najmniej dwa dni przed podaniem produktu Rapiscan wstrzymać przyjmowanie dipirydamolu (patrz punkt 4.5).

Aminofilinę można stosować do złagodzenia ciężkich i (lub) długo utrzymujących się działań niepożądanych regadenozonu, ale nie należy jej stosować wyłącznie w celu przerwania napadu drgawkowego spowodowanego podaniem produktu Rapiscan (patrz punkt 4.4).

Regadenozon powoduje szybkie zwiększenie częstości pracy serca (patrz punkty 4.4 i 5.1). Po

wstrzyknięciu pacjenci powinni pozostać w pozycji siedzącej lub leżącej i należy ich obserwować w częstych odstępach czasu do momentu, aż parametry EKG, częstości pracy serca i ciśnienia tętniczego krwi powrócą do wartości przed podaniem dawki.

Stosowanie wielokrotne

Podczas scyntyigrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego: Produkt powinno się podawać tylko jeden raz w ciągu 24 godzin. Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania i tolerancji wielokrotnego stosowania produktu w ciągu 24 godzin.

Podczas pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR): Produkt powinno się podawać nie więcej niż dwa razy, w odstępie nie mniejszym niż 10 minut, w dowolnym okresie 24 godzin. W przypadku podania dwukrotnego w odstępie 10 minutowym w przeciągu 24 godzin, pełne dane dotyczące bezpieczeństwa drugiego wstrzyknięcia produktu Rapiscan nie są dostępne.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności regadenozonu u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Nie ma dostępnych danych.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Do podania dożylnego.

Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego (MPI):

- Produkt Rapiscan należy podawać w szybkim, trwającym 10 sekund wstrzyknięciu do żyły obwodowej z użyciem cewnika lub igły o rozmiarach 22 gauge lub większych.
- Natychmiast po wstrzyknięciu produktu Rapiscan należy podać 5 ml roztworu 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań.
- Produkt radiofarmaceutyczny do scyntyigrafii perfuzyjnej serca należy podać 10-20 sekund po roztworze 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań. Produkt radiofarmaceutyczny można wstrzykiwać bezpośrednio do tego samego cewnika co produkt Rapiscan.

Pomiar cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR):

- Produkt Rapiscan należy podawać w szybkim tempie, trwającym 10 sekund wstrzyknięciu do żyły obwodowej z użyciem cewnika lub igły o rozmiarach 22 gauge lub większych.
- Natychmiast po wstrzyknięciu produktu Rapiscan należy podać 10 ml roztworu 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań.
- Cząstkową rezerwę przepływu wieńcowego (FFR) należy mierzyć jako najniższą wartość Pd/Pa uzyskaną podczas stanu stacjonarnego przekrwienia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Blok przedsionkowo-komorowy (ang. *atrioventricular*, AV) drugiego lub trzeciego stopnia lub zaburzenie czynności węzła zatokowego, chyba że pacjenci ci mają wszczepiony działający

- sztuczny rozrusznik serca.
- Niestabilna dusznica bolesna, nieleczona lub niepoddająca się leczeniu.
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.
- Zdekompensowana niewydolność serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Regadenozon może wywoływać ciężkie i zagrażające życiu reakcje, w tym te wymienione poniżej (patrz również punkt 4.8). Należy prowadzić ciągłą obserwację EKG i kontrolować parametry życiowe w częstych odstępach czasu do momentu, gdy parametry EKG, częstości pracy serca i ciśnienia tętniczego krwi nie powrócą do wartości przed podaniem dawki. Regadenozon należy stosować z zachowaniem ostrożności i należy go podawać w placówce medycznej ze sprzętem do monitorowania pracy serca i resuscytacji krążeniowej. Aminofilinę można podawać w dawkach w zakresie 50 mg do 250 mg w wolnym wstrzyknięciu dożylnym (50 mg do 100 mg przez 30-60 sekund) do złagodzenia ciężkich i (lub) długo utrzymujących się działań niepożądanych regadenozonu, ale nie należy jej stosować wyłącznie w celu przerwania napadu drgawkowego spowodowanego podaniem regadenozonu.

Niedokrwienie mięśnia sercowego

Śmiertelne zatrzymanie akcji serca, zagrażające życiu arytmie komorowe i zawał mięśnia sercowego mogą wynikać z niedokrwienia wywołanego środkami do obciążenia farmakologicznego, takimi jak regadenozon.

Regadenozon należy stosować ostrożnie u pacjentów z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego. Do badań klinicznych dotyczących scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego prowadzonych z regadenozonem nie włączano pacjentów z niedawno przeżytym (w ciągu 3 miesięcy) zawałem mięśnia sercowego. Do badań klinicznych dotyczących pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego nie włączano pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego lub pacjentów w ciągu 5 dni od ostrego zawału mięśnia sercowego.

Blok węzła zatokowo-przedsionkowego i przedsionkowo-komorowego

Agoniści receptora adenozyiny, w tym regadenozon, mogą hamować węzły zatokowo-przedsionkowe (ang. *sinoatrial*, SA) i AV oraz wywoływać blok AV pierwszego, drugiego lub trzeciego stopnia lub bradykardię zatokową.

Niedociśnienie tętnicze

Agoniści receptora adenozyiny, w tym regadenozon, wywołują rozszerzenie naczyń tętniczych i niedociśnienie tętnicze. Ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego jest wyższe u pacjentów z dysfunkcją wegetatywnego układu nerwowego, hipowolemią, zwężeniem pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej, stenotyczną wadą zastawkową serca, zapaleniem osierdzia lub wysiękiem osierdziowym albo zwężeniem tętnicy szyjnej z niewydolnością naczyniowo-mózgową.

Podwyższone ciśnienie krwi

Regadenozon może powodować klinicznie istotne podwyższenie ciśnienia krwi, które u niektórych pacjentów może prowadzić do przełomu nadciśnieniowego (patrz punkt 4.8). Ryzyko znacznego podwyższenia ciśnienia krwi może być większe u pacjentów z niewyrównanym nadciśnieniem. Należy brać pod uwagę opóźnienie podania produktu Rapiscan do czasu odpowiedniego wyrównania ciśnienia krwi.

Połączenie z wysiłkiem fizycznym

Stosowanie regadenozonu w połączeniu z wysiłkiem fizycznym wiązało się z występowaniem ciężkich reakcji niepożądanych obejmujących niedociśnienie, nadciśnienie, omdlenia i zatrzymanie akcji serca. Pacjentom, u których występowały objawy przedmiotowe lub podmiotowe ostrej choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego podczas wysiłku lub w fazie odpoczynku, może zagrażać szczególne ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji niepożądanych.

Przemijające napady niedokrwienne mózgu i udar mózgowo-naczyniowy

Regadenozon może powodować przemijające napady niedokrwienne mózgu (patrz punkt 4.8). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano udary mózgowo-naczyniowe (CVA).

Ryzyko napadów drgawkowych

Należy zachować ostrożność podczas podawania regadenozonu pacjentom z napadami drgawkowymi lub innymi czynnikami ryzyka napadów drgawkowych w wywiadzie obejmującymi m.in. jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych obniżających próg wystąpienia napadów drgawkowych (np. leki przeciwpyschotyczne, przeciwdepresyjne, teofiliny, tramadol, ogólnoustrojowe leki steroidowe i chinolony).

Aminofilinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub u których występują inne czynniki ryzyka wystąpienia napadów, ponieważ może ona wydłużać napad drgawkowy lub powodować kilka napadów drgawkowych. Dlatego też nie zaleca się podawania aminofiliny w celu przerwania napadu drgawkowego wywołanego podaniem regadenozonu.

Migotanie lub trzepotanie przedsionków

Regadenozon należy stosować ostrożnie u pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków w wywiadzie. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki pogorszenia lub nawrotu migotania przedsionków po podaniu regadenozonu.

Zwężenie oskrzeli

Regadenozon może powodować zwężenie oskrzeli i zatrzymanie oddychania (patrz punkt 4.8), szczególnie u pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzaną chorobą zwężającą oskrzela, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) lub astmą. Odpowiednie leczenie rozszerzające oskrzela i leki oraz przyrządy do resuscytacji powinny być dostępne przed podaniem regadenozonu.

Zespół wydłużonego QT

Regadenozon stymuluje aktywność układu współczulnego i może zwiększać ryzyko tachyarytmii komorowych u pacjentów z zespołem wydłużonego QT.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę. Jednak wstrzyknięcie roztworu 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu, podawane po regadenozonie, zawiera 45 mg sodu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metyloksantyny

Metyloksantyny (np. kofeina i teofilina) są nieswoistymi antagonistami receptora adenozyiny i mogą mieć wpływ na rozszerzającą naczynia aktywność regadenozonu (patrz punkt 5.1). Pacjenci powinni unikać spożywania jakichkolwiek produktów leczniczych zawierających metyloksantyny, jak również produktów leczniczych zawierających teofilinę przez co najmniej 12 godzin przed podaniem regadenozonu (patrz punkt 4.2).

Dipirydamol

Dipirydamol zwiększa stężenie adenozyiny we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia adenozyiny we krwi reakcja na regadenozon może ulec zmianie. W miarę możliwości należy przez co najmniej dwa dni przed podaniem regadenozonu wstrzymać przyjmowanie dipirydamolu (patrz punkt 4.2).

Produkty lecznicze działające na serce

W badaniach klinicznych regadenozon podawano pacjentom przyjmującym inne produkty lecznicze działające na serce (np. β -blokery, blokery kanału wapniowego, inhibitory ACE, azotany, glikozydy nasercowe i blokery receptora angiotensyny) bez wpływu na profil bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności regadenozonu.

Inne interakcje

Regadenozon nie hamuje metabolizmu substratów CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6

lub CYP3A4 w mikrosomach wątroby ludzkiej, co wskazuje na niewielkie prawdopodobieństwo zmian w farmakokinetyce produktów leczniczych metabolizowanych przez te enzymy cytochromu P450 pod wpływem regadenozonu.

Regadenoson nie hamuje znacząco nośników OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP, ENT 1 lub ENT2 dla 1 μ M i dane są niewystarczające do stwierdzenia ryzyka interakcji na poziomie tych nośników, przy założeniu, że w większości przypadków ocenie poddane zostało pojedyncze stężenie.

Regadenoson może mieć niewielki efekt hamujący na aktywny nośnik nerkowy OCT2 i stwierdzono, że może być substratem dla transportu za pośrednictwem BCRP, ENT1 lub ENT2. Jednak, zakładając proponowany okres stosowania, jest mało prawdopodobne, aby efekty nośników leków były klinicznie znaczące.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania regadenozonu u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących rozwoju przed- i po-urodzeniowego. W badaniach rozwoju zarodkowo-płodowego zauważano działanie toksyczne na płód, ale nie obserwowano teratogenności (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Regadenozonu nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy regadenoson przenika do mleka ludzkiego. Nie badano wydzielania regadenozonu z mlekiem u zwierząt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie regadenozonu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. W przypadku podawania regadenozonu kobieta nie powinna karmić piersią przez co najmniej 10 godzin (czyli co najmniej 5-krotność okresu półtrwania w osoczu) po podaniu regadenozonu.

Płodność

Nie przeprowadzono badań wpływu na płodność dotyczących regadenozonu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podanie regadenozonu może prowadzić do wystąpienia takich działań niepożądanych jak zawroty głowy, ból głowy i duszność (patrz punkt 4.8) krótko po podaniu. Jednak większość działań niepożądanych ma postać łagodną i przemijającą, ustępuje w ciągu 30 minut od podania regadenozonu. Z tego powodu oczekuje się, że regadenoson nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn po zakończeniu leczenia i ustąpieniu takich reakcji.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Działania niepożądane u większości pacjentów otrzymujących regadenoson w badaniach klinicznych były łagodne, przemijające (zazwyczaj ustępowały w ciągu 30 minut od podania regadenozonu) i nie powodowały konieczności interwencji medycznej. Działania niepożądane wystąpiły u około 80% pacjentów. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w czasie badań klinicznych u łącznie 1 651 pacjentów/zdrowych ochotników to: duszność (29%), ból głowy (27%), nagłe zaczerwienienie twarzy (23%), ból w klatce piersiowej (19%), zmiany odcinka ST elektrokardiogramu (18%), dyskomfort żołądkowo-jelitowy (15%) i zawroty głowy (11%).

Regadenoson może powodować niedokrwienie mięśnia sercowego (potencjalnie powiązane ze śmiertelnym zatrzymaniem akcji serca, zagrażającymi życiu arytmiami komorowymi i zawałem mięśnia sercowego), niedociśnienie tętnicze prowadzące do omdlenia i przemijających napadów niedokrwiennych, podwyższone ciśnienie krwi prowadzące do nadciśnienia i przełomów

nadciśnieniowych oraz blok węzła SA/AV prowadzący do bloku AV pierwszego, drugiego lub trzeciego stopnia lub bradykardii zatokowej wymagających interwencji medycznej (patrz punkt 4.4). Objawy nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, reakcja anafilaktyczna i (lub) uczucie ucisku w gardle) mogą wystąpić natychmiast lub z opóźnieniem. Aminofilinę można stosować do złagodzenia ciężkich lub długo utrzymujących się działań niepożądanych regadenozonu, ale nie należy jej stosować wyłącznie w celu przerwania napadu drgawkowego spowodowanego podaniem regadenozonu (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ocena działań niepożądanych regadenozonu oparta jest na danych o bezpieczeństwie stosowania z badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Wszystkie działania niepożądane są przedstawione w tabeli poniżej i są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	
Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości obejmujące: wysypkę, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, reakcję anafilaktyczną i (lub) uczucie ucisku w gardle
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	
Niezbyt często	lęk, bezsenność
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
Bardzo często	ból głowy, zawroty głowy
Często	parestezje, niedoczulica, zaburzenie smaku
Niezbyt często	drgawki, omdlenie, przemijający napad niedokrwienny, brak reakcji na bodźce, obniżony poziom świadomości, drżenie, senność
Rzadko	udar mózgowo-naczyniowy
<i>Zaburzenia oka:</i>	
Niezbyt często	niewyraźne widzenie, ból oka
<i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i>	
Niezbyt często	szumy uszne
<i>Zaburzenia serca:</i>	
Bardzo często	zmiany odcinka ST elektrokardiogramu
Często	dusznica bolesna, blok przedsionkowo-komorowy, tachykardia, kołatanie serca, inne nieprawidłowości EKG, w tym wydłużenie skorygowanego odstępu QT w elektrokardiogramie
Niezbyt często	zatrzymanie akcji serca, zawał mięśnia sercowego, całkowity blok AV, bradykardia, trzepotanie przedsionków, pojawienie się, pogorszenie się lub nawrót migotania przedsionków
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	
Bardzo często	nagłe zaczerwienienie twarzy
Często	niedociśnienie tętnicze
Niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, błądność, zimne kończyny
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	
Bardzo często	Duszność
Często	zespół cieśni gardłowej, podrażnienie gardła, kaszel
Niezbyt często	szybkie oddychanie, świszczący oddech
Częstość nieznana	skurcz oskrzeli, zatrzymanie oddychania
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
Bardzo często	dyskomfort żołądkowo-jelitowy
Często	wymioty, nudności, dyskomfort w jamie ustnej
Niezbyt często	rozęcie brzucha, biegunka, nietrzymanie kału
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	

Często	nadmierna potliwość
Niezbyt często	Rumień
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	
Często	ból pleców, karku lub szczęki, ból kończyn, dyskomfort mięśniowo-
Niezbyt często	ból stawów
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
Bardzo często	ból w klatce piersiowej
Często	złe samopoczucie, astenia
Niezbyt często	ból w miejscu wstrzyknięcia, ogólny ból ciała

Opis wybranych działań niepożądanych

Śmiertelne zatrzymanie akcji serca, zagrażające życiu arytmie komorowe i zawał mięśnia sercowego mogą wynikać z niedokrwienia wywołanego środkami do obciążenia farmakologicznego. Przed podaniem regadenozonu należy zapewnić dostępność sprzętu do resuscytacji krążeniowej i wyszkolonego personelu (patrz punkt 4.4).

Blok węzłów zatokowo-przedsionkowych lub przedsionkowo-komorowych

Regadenozon może hamować węzły SA i AV oraz wywoływać blok AV pierwszego, drugiego lub trzeciego stopnia lub bradykardię zatokową wymagające interwencji medycznej. W badaniach klinicznych blok AV pierwszego stopnia (wydłużenie PR > 220 msec) rozwinęło się u 3% pacjentów w ciągu 2 godzin od podania regadenozonu; przemijający blok AV drugiego stopnia z jednym pobudzeniem wypadającym obserwowano u jednego pacjenta otrzymującego regadenozon. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano blok serca trzeciego stopnia i asystolię w ciągu minut od podania regadenozonu.

Niedociśnienie

Agoniści receptora adenyzy, w tym regadenozon, wywołują rozszerzenie naczyń tętniczych i niedociśnienie tętnicze. W badaniach klinicznych obniżone skurczowe ciśnienie krwi (> 35 mm Hg) obserwowano u 7% pacjentów, a obniżone rozkurczowe ciśnienie krwi (> 25 mm Hg) obserwowano u 4% pacjentów w ciągu 45 minut od podania regadenozonu. Ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego jest wyższe u pacjentów z dysfunkcją wegetatywnego układu nerwowego, hipowolemią, zwężeniem pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej, stenotyczną wadą zastawkową serca, zapaleniem osierdza lub wysiękiem osierdziowym lub zwężeniem tętnicy szyjnej z niewydolnością naczyniowo-mózgową. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano omdlenie i przemijające napady niedokrwienne.

Podwyższone ciśnienie krwi

Podczas badań klinicznych, podwyższone ciśnienie skurczowe krwi (≥ 50 mm Hg) obserwowano u 0,7% pacjentów, natomiast podwyższone ciśnienie rozkurczowe krwi (≥ 30 mm Hg) obserwowano u 0,5% pacjentów. Większość przypadków podwyższonego ciśnienia krwi ustępowała w ciągu 10 – 15 minut, ale w niektórych przypadkach obserwowano podwyższone ciśnienie 45 minut po podaniu produktu.

Zespół wydłużonego odstępu QT

Regadenozon zwiększa napięcie współczulne, co powoduje zwiększenie częstości akcji serca i skrócenie odstępu QT. U pacjenta z zespołem wydłużonego QT stymulacja współczulna może prowadzić do mniejszego skrócenia odstępu QT niż prawidłowe i może nawet powodować paradoksalne zwiększenie odstępu QT. U takich pacjentów może wystąpić zjawisko R na T, w którym dodatkowe pobudzenie przerywa załamek T poprzedniego pobudzenia, co powoduje zwiększenie ryzyka tachyarytmii komorowej.

Ból głowy

Ból głowy zgłaszano u 27% osób, które otrzymały regadenozon w badaniach klinicznych. Ból głowy uznano za ciężki u 3% osób.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat; $n = 321$) występował podobny profil działań niepożądanych jak u młodszych pacjentów (< 65 lat; $n = 1\,016$), ale częstość występowania niedociśnienia tętniczego była większa (2% wobec $< 1\%$).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników objawy nagłego zaczerwienia twarzy, zawrotów głowy i przyspieszonej akcji serca były oceniane jako przekraczające próg tolerancji po dawkach regadenozonu powyżej 0,02 mg/kg.

Leczenie

Aminofilina może być stosowana w celu złagodzenia ciężkich lub długo utrzymujących się działań niepożądanych regadenozonu. Nie zaleca się podawania aminofiliny wyłącznie w celu przerwania napadu drgawkowego spowodowanego podaniem regadenozonu (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach serca, inne leki stosowane w chorobach serca, kod ATC: C01EB21

Mechanizm działania

Regadenozon jest agonistą o małym powinowactwie ($K_i \approx 1,3 \mu\text{M}$) do receptora adenozyiny A2A, z co najmniej 10-krotnie mniejszym powinowactwem do receptora adenozyiny A1 ($K_i > 16,5 \mu\text{M}$) i bardzo małym, jeśli w ogóle występującym, powinowactwem do receptorów adenozyiny A2B i A3. Aktywacja receptora adenozyiny A2A powoduje rozszerzenie naczyń wieńcowych i zwiększa przepływ wieńcowy. Mimo małego powinowactwa do receptora adenozyiny A2A regadenozon wykazuje duży potencjał zwiększania przewodnictwa wieńcowego w wyizolowanych sercach szczurów i świń morskich, z wartościami EC_{50} wynoszącymi odpowiednio 6,4 nM i 6,7-18,6 nM. Regadenozon wykazuje selektywność (≥ 215 -krotną) zwiększania przewodnictwa wieńcowego (odpowiedź zależna od A2A) w stosunku do zmniejszania przewodzenia węzła AV serca (odpowiedź zależna od A1) według pomiarów czasu przewodzenia AV (serce szczura) lub odstępu S-H (serce świnki morskiej). Regadenozon preferencyjnie zwiększa przepływ krwi w łóżyskach tętnic wieńcowych w porównaniu do obwodowych (kończyna przednia, mózg, płuca) u znieczulonych psów.

Działanie farmakodynamiczne

Przepływ wieńcowy

Regadenozon powoduje szybkie zwiększenie przepływu wieńcowego utrzymujące się przez krótki czas. U pacjentów poddawanych cewnikowaniu naczyń wieńcowych posłużono się badaniem ultrasonograficznym Dopplera metodą fali impulsowej do pomiaru przeciętnej prędkości szczytowej (ang. *average peak velocity*, APV) przepływu wieńcowego przed i do 30 minut od podania regadenozonu (400 mikrogramów, dożylnie). Średnia APV zwiększyła się do więcej niż dwukrotności wartości początkowej w ciągu 30 sekund i zmniejszyła się do mniej niż połowy wartości maksymalnej w ciągu 10 minut (patrz punkt 5.2).

Wychwyt produktu radiofarmaceutycznego przez mięsień sercowy jest proporcjonalny do przepływu wieńcowego. Regadenozon zwiększa przepływ krwi w normalnych tętnicach wieńcowych, nie powodując jednocześnie znaczącego zwiększenia przepływu krwi w zwężonych tętnicach, co prowadzi do względnie mniejszego wychwytu produktu radiofarmaceutycznego w obszarach naczyniowych zaopatrywanych przez zwężone tętnice. Wychwyt produktu radiofarmaceutycznego przez mięsień sercowy po podaniu regadenozonu jest z tego powodu większy w obszarach poddawanych perfuzji przez prawidłowe tętnice w porównaniu do tętnic zwężonych. To samo dotyczy pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR), w którym maksymalny przepływ krwi w mięśniu sercowym zmniejsza się w przypadku ciężkiego zwężenia tętnicy wieńcowej.

Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego (MPI)

Działanie hemodynamiczne

U większości pacjentów występowało szybkie przyspieszenie częstości akcji serca. Największa średnia zmiana w porównaniu z wartością początkową (21 uderzeń na minutę) ma miejsce około 1 minuty od podania regadenozonu. Częstość akcji serca powraca do wartości początkowej w ciągu 10 minut. Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi były zmienne, z największą średnią zmianą skurczowego ciśnienia tętniczego krwi wynoszącą -3 mmHg i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi wynoszącą -4 mmHg około 1 minuty po podaniu regadenozonu. Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi obserwowano u kilku pacjentów (maksymalne skurczowe ciśnienie tętnicze krwi 240 mmHg i maksymalne rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi 138 mmHg).

Wpływ na układ oddechowy

Receptory adenosyny A2B i A3 są zaangażowane w patofizjologię zwężenia oskrzeli u podatnych pacjentów (tzn. astmatyków). W badaniach *in vitro* wykazano, że regadenozon ma małe powinowactwo wiązania do receptorów adenosyny A2B i A3. Częstość występowania zmniejszenia FEV₁ > 15% od wartości początkowej po podaniu regadenozonu oceniano w trzech randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną. W pierwszym badaniu z udziałem 49 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką POChP wskaźnik występowania zmniejszenia FEV₁ > 15% od wartości początkowej wynosił odpowiednio 12% i 6% po podaniu dawki regadenozonu i placebo ($p = 0,31$). W drugim badaniu z udziałem 48 pacjentów z łagodną lub umiarkowaną astmą, u których uprzednio występowały zwężające naczynia reakcje na monofosforan adenosyny, wskaźnik występowania zmniejszenia FEV₁ > 15% od wartości początkowej był taki sam (4%) po podaniu zarówno dawki regadenozonu, jak i placebo. W trzecim badaniu z udziałem 1009 pacjentów z łagodną lub umiarkowaną astmą ($n=537$) i umiarkowaną lub ciężką POChP ($n=472$) częstość występowania zmniejszenia FEV₁ > 15% od wartości początkowej odpowiednio po podaniu dawki regadenozonu i placebo wynosiła 1,1% i 2,9% u pacjentów z astmą ($p=0,15$) oraz 4,2% i 5,4% u pacjentów z POChP ($p=0,58$). W pierwszym i drugim badaniu zgłaszano duszność jako działanie niepożądane po podaniu dawki regadenozonu (61% dla pacjentów z POChP, 34% dla pacjentów z astmą), podczas gdy po podaniu placebo u żadnej osoby nie wystąpiła duszność. W trzecim badaniu częściej zgłaszano duszność po podaniu regadenozonu (18% w przypadku pacjentów z POChP; 11% w przypadku pacjentów z astmą) niż po podaniu placebo, ale u mniejszego odsetka pacjentów niż zgłaszano podczas badań klinicznych (patrz punkt 4.8). Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy większym nasileniem choroby i większą częstością występowania duszności był widoczny u pacjentów z astmą, ale nie u pacjentów z POChP. Stosowanie doraźnego leku rozszerzającego oskrzela w przypadku wystąpienia objawów było podobne w grupie pacjentów otrzymującej regadenozon i placebo. Duszność nie była uzależniona od zmniejszenia FEV₁.

Cząstkowa rezerwa przepływu wieńcowego (FFR)

Działanie hemodynamiczne

W pomiarze cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR) czas maksymalnego przekrwienia wynosił 30 ± 13 sekund. Średni czas trwania hiperemicznego plateau wynosił $163 (\pm 169)$ sekund, a maksymalne przekrwienie trwało co najmniej 19 sekund u 90% pacjentów, jednak u indywidualnego pacjenta czas trwania przekrwienia wahał się od 10 sekund do ponad 10 minut. Hiperemia może się wahać między poniżej maksimum a maksimum, aż powoli zanika. Dziesięciosekundowe okno

przekrwienia stanu stacjonarnego może być zbyt krótkie, aby wykonać rozległe zapisy nacisku ciśnienia w celu oceny złożonej lub rozlanej choroby wieńcowej. Powtórzenie dawki w ciągu 10 minut - z wyjątkiem pacjentów, u których czas trwania przekrwienia utrzymywał się dłużej niż 10 minut - powodowało podobny wpływ na szczyt i czas trwania maksymalnego przekrwienia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne wykazały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania regadenozonu u pacjentów ze wskazaniem do scyntyigrafii perfuzyjnej serca z obciążeniem farmakologicznym oraz pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego.

Obciążenie farmakologiczne scyntyografią perfuzyjną mięśnia sercowego (MPI)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania regadenozonu przy obciążeniu farmakologicznym scyntyografią perfuzyjną mięśnia sercowego (MPI) określono w stosunku do adenozyzny w dwóch randomizowanych badaniach przeprowadzanych metodą podwójnie ślepej próby (ADVANCE MPI 1 i ADVANCE MPI 2) z udziałem 2 015 pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzaną chorobą wieńcową serca, skierowanych na klinicznie wskazaną scyntyografię perfuzyjną serca z obciążeniem farmakologicznym. U łącznie 1 871 spośród tych pacjentów uzyskano obrazy uznane za poprawne do oceny pierwszorzędowej skuteczności, w tym u 1 294 (69%) mężczyzn i 577 (31%) kobiet z medianą wieku 66 lat (zakres 26-93 lat). U każdego pacjenta wykonano początkową scyntyografię w obciążeniu adenozyzną (6-minutowa infuzja dawki 0,14 mg/kg/min, bez wysiłku fizycznego) z wykorzystaniem protokołu radioizotopowego obrazowania bramkowego SPECT (tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu, ang. *single photon emission computed tomography*). Po początkowej scyntyigrafii pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej regadenozon lub adenozyne i wykonano drugą scyntyografię w obciążeniu z wykorzystaniem takiego samego protokołu obrazowania radioizotopowego jak w początkowej scyntyigrafii. Mediana czasu między scyntyografiami wynosiła 7 dni (zakres 1-104 dni).

Najczęstszymi chorobami lub zabiegami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie były nadciśnienie tętnicze (81%), pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. *coronary artery bypass graft*, CABG), przezskórna angioplastyka wieńcowa (ang. *percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA) lub stentowanie (51%), dusznica bolesna (63%), zawał mięśnia sercowego (41%) lub arytmia (33%) w wywiadzie; inne choroby w wywiadzie obejmowały cukrzycę (32%) i POChP (5%). Wykluczono pacjentów z występującymi w niedawnej przeszłości poważną niekontrolowaną arytmia komorową, zawałem mięśnia sercowego lub niestabilną dusznicą bolesną, a także blokiem AV stopnia wyższego niż stopień pierwszy lub bradykardią objawową, zespołem chorego węzła zatokowego lub przeszczepieniem serca w wywiadzie. Kilku pacjentów przyjęło produkty lecznicze działające na serce w dniu badania, w tym β -blokery (18%), blokery kanału wapniowego (9%) i azotany (6%).

Porównanie obrazów uzyskanych po podaniu regadenozonu z obrazami uzyskanymi po podaniu adenozyzny przeprowadzono w następujący sposób. Stosując model 17-odcinkowy, liczbę odcinków wykazującą odwracalne zaburzenia perfuzji obliczono dla początkowego badania z adenozyzną i dla randomizowanego badania z wykorzystaniem regadenozonu lub adenozyzny. W populacji zebranej z kilku badań 68% pacjentów miało 0-1 odcinków wykazujących odwracalne zaburzenia w początkowym badaniu, 24% miało 2-4 odcinki i 9% miało ≥ 5 odcinków. Wskaźnik zgodności dla obrazu uzyskanego z regadenozonem lub adenozyzną w porównaniu do początkowego obrazu z adenozyzną obliczono poprzez ustalenie, jak często pacjenci przydzieleni do każdej początkowej kategorii adenozyzny (0-1, 2-4, 5-17 odwracalnych odcinków) zostali umieszczeni w tej samej kategorii w randomizowanym badaniu scyntygraficznym. Wskaźniki zgodności dla regadenozonu i adenozyzny obliczono jako średnią wskaźników zgodności z trzech kategorii ustalonych przez początkowe badanie scyntygraficzne. Badania ADVANCE MPI 1 i ADVANCE MPI 2, pojedynczo i połączone, wykazały, że regadenozon jest podobny do adenozyzny w ocenianiu zasięgu odwracalnych nieprawidłowości perfuzji:

	ADVANCE MPI 1 (n=1 113)	ADVANCE MPI 2 (n=758)	Badania połączone (n=1 871)
Wskaźnik zgodności adenozyina – adenozyina (\pm SE)	61 \pm 3%	64 \pm 4%	62 \pm 3%
Liczba pacjentów (n)	372	259	631
Wskaźnik zgodności adenozyina – regadenozon (\pm SE)	62 \pm 2%	63 \pm 3%	63 \pm 2%
Liczba pacjentów (n)	741	499	1 240
Różnica wskaźnika (regadenozon – adenozyina) (\pm SE)	1 \pm 4%	-1 \pm 5%	0 \pm 3%
95% przedział ufności	-7,5; 9,2%	-11,2; 8,7%	-6,2; 6,8%

W badaniach ADVANCE MPI 1 i ADVANCE MPI 2 porównywane współczynniki kappa według Cicchetti-Allison i Fleiss-Cohen dla mediany punktacji trzech odczytów ocenianych przez osoby bez dostępu do danych pacjentów i danych badania, odnoszące się do kategorii rozmiaru niedokrwienia (bez liczenia odcinków z prawidłowym wychwytem w spoczynku i łagodnym/niejednoznacznym zmniejszeniem w wychwycie w obciążeniu jako niedokrwiennych) dla połączonych badań scyntygraficznych z regadenozonem i adenozyiną były umiarkowane i wynosiły odpowiednio 0,53 i 0,61; podobnie jak porównywane współczynniki kappa dwóch kolejnych badań scyntygraficznych z adenozyiną, wynoszące odpowiednio 0,50 i 0,55.

Submaksymalna Próba Wysiłkowa

W badaniu EXERT skuteczność i bezpieczeństwo regadenozonu oceniono u pacjentów poddanych submaksymalnej próbie wysiłkowej w otwartym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu w celu wykazania nie gorszej skuteczności regadenozonu kiedy był on podawany albo w 3 minucie podczas regeneracji (pacjenci otrzymujący regadenozon po ćwiczeniach) albo w spoczynku godzinę później (pacjenci otrzymujący tylko regadenozon).

U wszystkich 1404 pacjentów na początku wykonano wyjściowy skan MPI w warunkach spoczynku zgodnie z wytycznymi ASNC 2009.

Pacjenci rozpoczęli badania przy użyciu standardowego lub zmodyfikowanego protokołu Bruce’a. Pacjenci, którzy nie osiągnęli $\geq 85\%$ przewidywanej maksymalnej częstotliwości pracy serca (MPHR) i/lub ≥ 5 METS (równoważniki metaboliczne), przechodzili do 3-5 minutowego spaceru powysiłkowego, podczas którego w ciągu pierwszych 3 minut zostali randomizowani w stosunku 1:1

Dlatego, 1147 pacjentów zostało losowo przydzielonych do dwóch grup: 578 pacjentów do grupy otrzymującej regadenozon po ćwiczeniach i 569 pacjentów do grupy otrzymujących tylko regadenozon, albo w 3 minucie regeneracji (dla pacjentów otrzymujących regadenozon po ćwiczeniach) albo w trakcie spoczynku godzinę później (dla pacjentów otrzymujących tylko regadenozon).

Pacjenci z obu grup (otrzymujących regadenozon po ćwiczeniach oraz otrzymujących tylko regadenozon) przeszli obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego (MPI) metodą SPECT na 60-90 minut po podaniu regadenozonu.

Wyjściowy skan MPI w spoczynku oraz skany MPI z grupy otrzymującej regadenozon po ćwiczeniach i grupy otrzymującej sam regadenozon stanowiły fazę MPI 1.

Następnie, pacjenci z obu grup, wrócili 1-14 dni później, aby przejść drugie badanie MPI po podaniu regadenozonu bez ćwiczeń. Wyjściowe skany MPI w spoczynku i te wykonane 1-14 dni później po otrzymaniu regadenozonu bez ćwiczeń pochodzące od pacjentów z obu grup, stanowiły fazę MPI 2.

Wyniki z MPI 1 oraz MPI 2 zostały porównane pod kątem obecności lub braku ubytków perfuzji. Poziom zgodności między odczytami MPI 1 (pacjenci otrzymujący regadenozon po ćwiczeniach) a odczytami MPI 2 był podobny do poziomu zgodności między odczytami MPI 1 (pacjenci otrzymujący tylko regadenozon) a odczytami MPI 2.

U dwóch pacjentów z grupy otrzymującej regadenozon po ćwiczeniach odnotowano poważne sercowo-

naczyniowe działanie niepożądane. Analiza tych przypadków wykazała, że u obu pacjentów wystąpiły objawy niedokrwienne oraz zmiany w zapisie EKG podczas ćwiczeń lub w okresie regeneracji przed podaniem regadenozonu. U pacjentów otrzymujących regadenozon godzinę po nieodpowiednim wysiłku nie wystąpiły żadne poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane.

Pomiar cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR)

W odniesieniu do pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR), przeprowadzono pięć niezależnych badań. W sumie 249 pacjentów, których klinicznie wskazano do koronarografii z inwazyjnym pomiarem cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR), otrzymało regadenozon, z czego 88 pacjentów otrzymało regadenozon dwa razy. Cząstkową rezerwę przepływu wieńcowego (FFR) mierzono po dożylniej infuzji adenozyiny i dożylniej iniekcji regadenozonu (400 µg). Najpierw podawano adenozyinę, a następnie regadenozon, ponieważ wywołane przez niego przekrwienie może trwać nieprzewidywalnie, a zmierzone wartości cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR) porównywano.

Najczęściej występujące schorzenia sercowo-naczyniowe były u pacjentów z wywiadem medycznym nadciśnienia, dyslipidemii/hipercholesterolemii, cukrzycy, palenia tytoniu, wcześniejszej PCI i wcześniejszego zawału mięśnia sercowego.

W przypadku pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR) postawiono diagnozę indukowalnego niedokrwienia według pomiaru FFR wynoszącego 0,8 (> 0,8 oznacza brak indukowalnego niedokrwienia vs $\leq 0,8$ oznaczający obecność indukowalnego niedokrwienia). Adenozyina była traktowana jako złoty standard w celu oszacowania czułości, swoistości i proporcji dokładności.

Badanie	Czułość	Swoistość	Klasyfikacja Kappa Cohena
Stolker i wsp. 2015 (n=149)	98%	97%	0,94
van Nunen i wsp. 2015 (n=98)	98%	95%	0,94

Aminofilina

Aminofilina (100 mg, podawana w powolnym wstrzyknięciu dożylnym przez 60 sekund), wstrzyknięta 1 minutę po podaniu 400 mikrogramów regadenozonu u pacjentów poddawanych cewnikowaniu serca, spowodowała skrócenie czasu trwania przepływu wieńcowego w odpowiedzi na podany regadenozon, co zostało zmierzone za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej metodą fali pulsacyjnej. Aminofilinę zastosowano w celu złagodzenia działań niepożądanych regadenozonu (patrz punkt 4.4).

Wpływ kofeiny

W badaniu z obciążeniem farmakologicznym regadenozonem w scyntygrafii perfuzyjnej serca u dorosłych pacjentów, randomizowanych do grupy otrzymującej placebo (n=66) lub kofeinę (200 mg, n=70 lub 400 mg, n=71) podawanych na 90 minut przed badaniem, kofeina pogarszała dokładność diagnostyczną wykrywania odwracalnych zaburzeń perfuzji ($p < 0,001$). Nie występowała różnica statystyczna między kofeiną w dawce 200 mg i 400 mg, a regadenozonem. Ponadto nie obserwowano wpływu kofeiny w dawce 200 mg lub 400 mg na stężenia regadenozonu w osoczu.

Badanie bezpieczeństwa stosowania i tolerancji

W badaniach ADVANCE MPI 1 i ADVANCE MPI 2 następujące wstępnie określone punkty pierwszorzędowe bezpieczeństwa stosowania i tolerancji porównujące regadenozon i adenozyinę osiągnęły istotność statystyczną: (1) sumaryczna punktacja obecności i nasilenia grupy objawów ‘nagłe zaczerwienienie twarzy, ból w klatce piersiowej i duszność’ była mniejsza w przypadku regadenozonu ($0,9 \pm 0,03$) niż w przypadku adenozyiny ($1,3 \pm 0,05$); a (2) grupa objawów ‘nagłe zaczerwienienie twarzy’ (21% wobec 32%), ‘ból w klatce piersiowej’ (28% wobec 40%), i ‘ból gardła, karku lub szczęki’ (7% wobec 13%) występowała z mniejszą częstością w przypadku regadenozonu; częstość występowania bólu głowy (25% wobec 16%) była większa w przypadku regadenozonu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań regadenozonu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniami perfuzji serca (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Regadenozon jest podawany we wstrzyknięciu dożylnym w scyntygrafii perfuzyjnej serca. Profil zależności stężenia regadenozonu w osoczu od czasu u zdrowych ochotników jest wielowykładniczy i najlepiej scharakteryzowany modelem 3-kompartimentowym. Maksymalne stężenie regadenozonu w osoczu jest osiągnięte w ciągu 1 do 4 minut po wstrzyknięciu regadenozonu i jest równoległe z rozpoczęciem odpowiedzi farmakodynamicznej (patrz punkt 5.1). Okres półtrwania tej fazy początkowej wynosi około 2 do 4 minut. Następuje faza pośrednia z okresem półtrwania wynoszącym średnio 30 minut, pokrywająca się z utratą działania farmakodynamicznego. Faza końcowa składa się ze spadku stężenia w osoczu z okresem półtrwania wynoszącym około 2 godziny. W zakresie dawek 0,003-0,02 mg/kg (lub około 0,18-1,2 mg) u zdrowych osób klirens, końcowy okres półtrwania lub objętość dystrybucji nie wydają się być zależne od dawki.

Dystrybucja

Regadenozon wiąże się umiarkowanie z ludzkimi białkami osocza (25-30%).

Metabolizm

Metabolizm regadenozonu jest nieznan u ludzi. Inkubacja z mikrosomami wątroby szczurów, psów i ludzi, jak również hepatocytami ludzkimi nie spowodowała wytworzenia wykrywalnych metabolitów regadenozonu. Po podaniu dożylnym regadenozonu znakowanego radioizotopem ^{14}C szczurom i psom większość radioaktywności (85-96%) została wydalona w postaci niezmienionego regadenozonu. Wyniki te wskazują, że metabolizm regadenozonu nie odgrywa większej roli w eliminacji regadenozonu.

Eliminacja

U zdrowych ochotników 57% dawki regadenozonu jest wydalane w niezmienionej postaci w moczu (zakres 19-77%), ze średnim osoczym klirensiem nerkowym wynoszącym 450 ml/min, tzn. przewyższającym szybkość przesączania kłębuszkowego. Oznacza to, że wydzielanie kanalikowe odgrywa rolę w eliminacji regadenozonu.

Wielokrotne iniekcje

Trzy kolejne wstrzyknięcia regadenozonu (100 i 200 μg) testowano u zdrowych ochotników, a dwie kolejne dawki 400 μg u zdrowych ochotników, a także u pacjentów z ocenianych pod kątem FFR. Po podaniu każdej dawki regadenozonu występowały przejściowomijające, zależne od dawki, zwiększenie częstości akcji serca, podczas gdy nie obserwowano zależnego wpływu dawki na skurczowe ciśnienie krwi. Średnie stężenia w osoczu zwiększały się w sposób zależny od dawki oraz u zdrowych ochotników w kolejnych dawkach obserwowanych u zdrowych ochotników.

Specjalne grupy pacjentów

Analiza farmakokinetyki w populacjach, obejmująca dane od zdrowych ochotników i pacjentów, wykazała, że klirens regadenozonu zmniejsza się równoległe ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny (CL_{Cr}) i zwiększa się wraz ze zwiększoną masą ciała. Wiek, płeć i rasa mają minimalny wpływ na farmakokinetykę regadenozonu.

Zaburzenia czynności nerek

Rozmieszczenie regadenozonu badano u 18 osób z różnymi stopniami zaburzeń czynności nerek i u 6 zdrowych osób. Wraz z nasileniem zaburzeń czynności nerek, od łagodnych (CL_{Cr} 50 do < 80 ml/min) poprzez umiarkowane (CL_{Cr} 30 do < 50 ml/min) do ciężkich ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ ml/min), frakcja regadenozonu wydalonego w niezmienionej postaci w moczu i klirens nerkowy zmniejszały się,

prowadząc do zwiększenia okresów półtrwania w fazie eliminacji i wartości AUC w porównaniu do zdrowych osób ($CL_{cr} \geq 80$ ml/min). Jednak maksymalne obserwowane stężenia w osoczu, jak również szacowane objętości dystrybucji były podobne w grupach. Profile zależności stężenia w osoczu od czasu nie były istotnie zmienione we wczesnych etapach po podaniu dawki, gdy obserwowano większość efektów farmakologicznych. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki.

Nie oceniano farmakokinetyki regadenozonu u pacjentów dializowanych.

Zaburzenia czynności wątroby

Powyżej 55% dawki regadenozonu jest wydalane w niezmienionej postaci w moczu i czynniki zmniejszające klirens nie wpływają na stężenie w osoczu we wczesnych fazach po podaniu dawki, gdy obserwowane są klinicznie znaczące efekty farmakologiczne. Nie przeprowadzono specjalnych badań parametrów farmakokinetycznych regadenozonu z udziałem osób z różnymi stopniami zaburzeń czynności wątroby. Jednak analiza post-hoc danych z dwóch badań klinicznych fazy III wykazała brak wpływu na farmakokinetykę regadenozonu w małej podgrupie pacjentów z wartościami laboratoryjnymi wskazującymi na zaburzenia czynności wątroby (2,5-krotne zwiększenie aktywności aminotransferaz lub 1,5-krotne zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy lub czasu protrombinowego). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

W oparciu o analizę farmakokinetyki w populacjach wiek ma mały wpływ na farmakokinetykę regadenozonu. U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

Parametrów farmakokinetycznych regadenozonu nie badano dotychczas u dzieci i młodzieży (< 18 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym, genotoksyczności i rozwoju zarodkowo-płodowego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Objawy toksycznego działania na matkę i płód obserwowano u szczurów i królików (zmniejszona masa ciała płodów, opóźnienie kostnienia (szczury), zmniejszona wielkość miotu i liczba żywych płodów (króliki)), ale nie obserwowano teratogenności. Działanie toksyczne na płód było obserwowane po wielokrotnym podaniu na dobę regadenozonu, ale w dawkach wystarczająco przewyższających zalecaną dawkę dla ludzi. Nie przeprowadzono badań płodności oraz przed- i pourodzeniowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwuwodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Glikol propylenowy
Disodu edetynian
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 ml roztworu w jednorazowej 5 ml fiolce ze szkła typu 1 z korkiem z gumy (butylowej) i aluminiowym zabezpieczeniem.

Opakowanie po 1.

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

Produkt leczniczy należy przed podaniem obejrzeć w celu wykrycia obecności cząstek i zmian barwy.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norwegia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/643/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06/09/2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24/04/2015

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

Millmount Healthcare Limited,
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co Meath, K32 YD60, Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu 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 I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmuje 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.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK ZEWNĘTRZNY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rapiscan 400 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań Regadenozon
regadenozon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka 5 ml zawiera 400 mikrogramów regadenozonu (80 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, glikol propylenowy, disodu edetynian, woda do wstrzykiwań

Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie.
Tylko do jednorazowego użycia.
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

Produkt stosować wyłącznie w placówkach medycznych ze sprzętem do monitorowania pracy serca i resuscytacji krążeniowej.
Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norwegia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/643/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

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: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rapiscan 400 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań Regadenozon
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

400 mikrogramów

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rapiscan 400 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań Regadenozon

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Rapiscan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Rapiscan
3. Jak podaje się lek Rapiscan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rapiscan
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rapiscan i w jakim celu się go stosuje

Lek Rapiscan zawiera substancję czynną regadenozon. Należy do grupy leków nazywanych „*lekami rozszerzającymi naczynia wieńcowe*”. Powoduje rozszerzenie tętnic sercowych i zwiększenie częstości akcji serca. Powoduje to większy przepływ krwi do mięśni serca.

Lek przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Lek Rapiscan jest stosowany do pewnego rodzaju badania serca u osób dorosłych, zwanego „*scyntyografią perfuzyjną serca*”.

Scyntygrafia wykorzystuje substancję radioaktywną zwaną „radiofarmaceutykiem” w celu uzyskania obrazów. Obrazy te pokazują, czy krew dobrze dopływa do mięśni serca. Zwykle stosuje się ćwiczenia fizyczne na taśmie w celu obciążenia serca przed badaniem. Podczas ćwiczeń mała ilość radiofarmaceutyku jest wstrzykiwana do organizmu, często do żyły na dłoni. Następnie uzyskiwane są obrazy serca. Lekarz może zobaczyć, czy mięśnie serca otrzymują wystarczającą ilość krwi podczas obciążenia.

W przypadku braku zdolności osiągnięcia wysiłku, wywołującego wystarczające obciążenie dla serca, zostaje wstrzyknięty lek Rapiscan, w celu wywołania obciążenia serca o podobnej amplitudzie, aby zwiększony został przepływ krwi.

Lek Rapiscan stosuje się również podczas cewnikowania i obrazowania tętnic serca (inwazyjna angiografia wieńcowa) w celu rozszerzenia tętnic serca, aby zmierzyć różnicę ciśnień, spowodowaną zwężeniem w obrębie jednej lub większej liczby tętnic. Podczas cewnikowania serca, cienką rurkę zwaną cewnikiem wprowadza się przez tętnicę udową lub promieniową i przepuszcza przez naczynia krwionośne do serca. Lekarz wykonujący cewnikowanie może również chcieć zmierzyć różnicę ciśnienia (częstkowa rezerwa przepływu wieńcowego) z powodu zwężenia wykrytego w jednej lub większej ilości tętnic serca.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Rapiscan

Kiedy nie przyjmować leku Rapiscan

- jeśli u pacjenta występuje **wolna częstość akcji serca** (*blok serca wysokiego stopnia lub choroba węzła zatokowego*) i nie ma wszczepionego rozrusznika.
- jeśli u pacjenta występuje nagły **ból w klatce piersiowej** (*niestabilna dusznica bolesna*) bez poprawy po leczeniu.

- jeśli pacjent ma **niskie ciśnienie krwi** (*niedociśnienie tętnicze*).
- jeśli pacjent ma **niewydolność serca**.
- jeśli pacjent ma uczulenie na regadenozon lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rapiscan należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą
Należy poinformować lekarza przed podaniem pacjentowi leku Rapiscan:

- jeśli pacjent miał **niedawno poważne problemy z sercem** (*na przykład zawał serca lub nieprawidłowy rytm pracy serca*).
- jeśli u pacjenta występuje bardzo szybki lub nierówny rytm serca (migotanie lub trzepotanie przedsionków)
- jeśli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie krwi nie poddające się leczeniu, szczególnie, jeśli towarzyszą temu niedawne epizody krwawień z nosa, bólu głowy lub niewyraźnego lub podwójnego widzenia.
- jeśli u pacjenta występowały epizody mini udarów (zwane przemijającymi napadami niedokrwiennymi).
- jeśli pacjent ma zaburzenia rytmu serca zwane **zespołem wydłużonego QT**.
- jeśli u pacjenta występują epizody **bloku serca** (które mogą spowolnić pracę serca) lub **bardzo wolna częstość akcji serca**.
- jeśli pacjent ma **chorobę serca** lub **naczyn krwionośnych**, zwłaszcza jeśli **nasila** się ona w przypadku spadku ciśnienia krwi. Zaliczane są tu mała objętość krwi (*spowodowana na przykład ciężką biegunką lub odwodnieniem albo przyjmowaniem tabletek moczopędnych*), stan zapalny wokół serca (*zapalenie osierdzia*) i niektóre postaci choroby zastawek serca lub tętnic (*na przykład zwężenie aorty lub zastawki dwudzielnej*).
- jeśli u pacjenta występuje choroba powodująca napady drgawkowe, taka jak padaczka lub jeśli u pacjenta występowały wcześniej napady drgawkowe.
- jeśli u pacjenta występuje **astma** lub **choroba płuc**.

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, **należy poinformować o tym lekarza prowadzącego przed otrzymaniem wstrzyknięcia**.

Dzieci i młodzież

Leku Rapiscan nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Rapiscan a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku następujących leków:

- **teofiliny**, leku stosowanego do leczenia astmy i innych chorób płuc, **nie wolno stosować przez co najmniej 12 godzin przed** podaniem leku Rapiscan, ponieważ może ona blokować działanie leku Rapiscan.
- **dipirydamolu**, leku stosowanego do zapobiegania powstawaniu skrzepów krwi, **nie wolno stosować przez co najmniej dwa dni przed** podaniem leku Rapiscan, ponieważ może on zmienić działanie leku Rapiscan.

Stosowanie leku Rapiscan z jedzeniem i piciem

Nie spożywać pokarmów ani nie pić napojów zawierających kofeinę (na przykład herbaty, kawy, kakao, coli lub czekolady) przez co najmniej 12 godzin przed podaniem leku Rapiscan. Powodem jest to, że kofeina może negatywnie wpływać na działanie leku Rapiscan.

Ciąża i karmienie piersią

Przed podaniem leku Rapiscan należy powiedzieć lekarzowi:

- jeśli **pacjentka jest w ciąży**, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko. Brak odpowiednich informacji dotyczących stosowania leku Rapiscan u kobiet w okresie ciąży. W badaniach na zwierzętach zaobserwowano szkodliwe działania, ale nie jest wiadomo, czy

istnieje zagrożenie dla ludzi. Lekarz poda lek Rapiscan wyłącznie wtedy, gdy jest to wyraźnie konieczne.

- jeśli **pacjentka karmi piersią**. Nie wiadomo, czy lek Rapiscan przenika do mleka matki i będzie podany pacjentce wyłącznie wtedy, gdy lekarz uzna to za konieczne. Należy unikać karmienia piersią przez co najmniej 10 godzin przed otrzymaniem leku Rapiscan.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Rapiscan może powodować zawroty głowy. Może wywoływać inne objawy (ból głowy lub zadyszkę), które mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Efekty takie zazwyczaj nie utrzymują się dłużej niż przez 30 minut. Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać żadnych maszyn zanim objawy te nie ustąpią.

Lek Rapiscan zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę. Po podaniu leku Rapiscan pacjentowi będzie podane wstrzyknięcie roztworu 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu, zawierające 45 mg sodu. Należy wziąć to pod uwagę, jeśli pacjent kontroluje zawartość sodu w diecie.

3. Jak podaje się lek Rapiscan

Lek Rapiscan jest wstrzykiwany przez pracownika służby zdrowia (lekarza, pielęgniarkę lub technika medycznego) w placówce medycznej, w której możliwa jest obserwacja serca i ciśnienia krwi. Jest on wstrzykiwany bezpośrednio do żyły, w postaci dawki pojedynczej 400 mikrogramów w 5 ml roztworu – wstrzyknięcie potrwa około 10 sekund. Wstrzykiwana dawka nie jest zależna od masy ciała pacjenta.

Pacjentowi zostanie również podane wstrzyknięcie roztworu 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu (5 ml) i wstrzyknięcie małej ilości substancji radioaktywnej (radiofarmaceutyku).

Po otrzymaniu leku Rapiscan szybko zwiększy się częstość akcji serca. Częstość akcji serca i ciśnienie krwi będą obserwowane.

Po wstrzyknięciu leku Rapiscan pacjent musi usiąść lub położyć się aż do powrotu częstości akcji serca i ciśnienia krwi do prawidłowych wartości. Lekarz, pielęgniarka lub technik medyczny poinformują pacjenta, kiedy może wstać.

Badanie scyntygraficzne serca będzie wykonane po upływie wystarczającej ilości czasu na przedostanie się radiofarmaceutyku do mięśnia sercowego.

Podczas cewnikowania tętnic serca lekarz może zmierzyć różnicę ciśnień (zwaną również cząstkową rezerwą przepływu wieńcowego - FFR) z powodu zwężenia jednej lub więcej tętnic serca.

W razie potrzeby drugą dawkę 400 mikrogramów można wstrzyknąć co najmniej 10 minut po pierwszej dawce dla takiego pomiaru różnicy ciśnień podczas tej samej procedury cewnikowania. Tętno i ciśnienie krwi są monitorowane podczas całej procedury.

Otrzymanie większej niż zalecana dawki leku Rapiscan

U niektórych osób wystąpiło nagle zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy i przyspieszona częstość akcji serca po podaniu większej niż zalecana dawki leku Rapiscan. Jeśli lekarz uzna, że u pacjenta występują ciężkie działania niepożądane lub działanie leku Rapiscan utrzymuje się zbyt długo, może podać pacjentowi we wstrzyknięciu lek o nazwie aminofilina, który redukuje takie działania.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek Rapiscan może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane są z reguły łagodne. Z reguły występują one wkrótce po wstrzyknięciu leku Rapiscan i **zazwyczaj ustępują w ciągu 30 minut.** Zazwyczaj nie jest wymagane ich leczenie.

Poważniejsze działania niepożądane obejmują:

- nagłe zatrzymanie serca lub uszkodzenie serca, blok serca (zaburzenie sygnału elektrycznego serca, w którym sygnał nie może przejść z górnej do dolnej komory), szybkie bicie serca
- niskie ciśnienie krwi, mogące prowadzić do omdlenia lub mini udarów (w tym zwiótczenia twarzy lub niezdolności mówienia). Rzadko lek Rapiscan może powodować udar (zwany także udarem mózgowo-naczyniowym).
- reakcję alergiczną mogącą powodować wysypkę, pokrzywkę, obrzęk pod skórą wokół oczu lub gardła, uczucie ucisku w gardle i trudności z oddychaniem, która może wystąpić niezwłocznie lub z opóźnieniem po wstrzyknięciu leku Rapiscan

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli pacjent uważa, że występują u niego ciężkie działania niepożądane. Lekarz może wtedy podać pacjentowi we wstrzyknięciu lek o nazwie aminofilina, który zmniejsza takie działania.

Bardzo częste działania niepożądane

(występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- ból głowy, zawroty głowy
- uczucie duszności
- ból w klatce piersiowej
- zmiany w badaniu pracy serca (elektrokardiogramie)
- nagłe zaczerwienienie twarzy
- dyskomfort w żołądku

Częste działania niepożądane

(występują u 1 do 10 na 100 pacjentów)

- ból serca (dusznica bolesna), nieprawidłowy rytm pracy serca, szybkie bicie serca, uczucie pominięcia uderzenia serca, trzepotanie lub zbyt mocne lub szybkie bicie serca (kołatanie)
- niskie ciśnienie krwi
- zespół cieśni gardłowej, podrażnienie gardła, kaszel
- wymioty, nudności
- złe samopoczucie lub osłabienie.
- nadmierne pocenie się
- ból pleców, rąk, nóg, karku lub szczęki
- dyskomfort w kościach lub mięśniach
- uczucie mrowienia, obniżone czucie, zaburzenia smaku
- dyskomfort w jamie ustnej

Niezbyt częste działania niepożądane

(występują u 1 do 10 na 1 000 pacjentów)

- nagłe zatrzymanie serca lub uszkodzenie serca, blok serca (zaburzenie sygnału elektrycznego serca, w którym sygnał nie może przejść z górnej do dolnej komory), wolne bicie serca
- drgawki, omdlenie, mini udary (w tym zwiótczenie twarzy lub niezdolność mówienia), zmniejszona reaktywność (co może obejmować również stan śpiączki), drżenie, senność
- reakcja alergiczną mogącą powodować wysypkę, pokrzywkę, obrzęk pod skórą wokół oczu lub gardła, uczucie ucisku w gardle, trudności z oddychaniem
- świszczący oddech
- szybki oddech
- wysokie ciśnienie krwi, błądność, zimne kończyny
- niewyraźne widzenie, ból oka
- lęk, trudności ze snem
- dzwonienie w uszach

- wzdęcia, biegunka, mimowolne oddawanie kału
- zaczerwienienie skóry
- ból stawów
- ból lub dyskomfort w okolicy miejsca wstrzyknięcia, ból ciała

Częstość nieznana

(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- trudności w oddychaniu (skurcz oskrzeli)
- zatrzymanie oddychania

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w 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 Rapiscan

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Rapiscan po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce po: EXP i pudełku po: Termin ważności (EXP).

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować leku Rapiscan, jeśli roztwór jest odbarwiony lub zawiera cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko. Za przechowywanie i usuwanie leku Rapiscan odpowiada fachowy personel medyczny.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rapiscan

Substancją czynną leku Rapiscan jest regadenozon. Każda fiolka 5 ml leku Rapiscan zawiera 400 mikrogramów regadenozonu.

Ponadto lek zawiera: disodu edetynian, disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, glikol propylenowy, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Rapiscan i co zawiera opakowanie

Roztwór do wstrzykiwań Rapiscan to przejrzysty, bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek stałych. Lek Rapiscan jest dostarczany w pudełku zawierającym przeznaczoną do jednorazowego użytku 5 ml fiolkę szklaną z gumowym korkiem i wieczkiem z aluminiowym zabezpieczeniem.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

GE Healthcare AS

Nycoveien 1

NO-0485 Oslo

Norwegia

Wytwórca:

Millmount Healthcare Limited,
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co Meath, K32 YD60, Irlandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki MM/RRRR

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Produkt Rapiscan należy podawać w szybkim, trwającym 10 sekund wstrzyknięciu do żyły obwodowej z użyciem cewnika lub igły o rozmiarach 22 gauge lub większych.

Natychmiast po wstrzyknięciu produktu Rapiscan należy podać 5 ml roztworu 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań.

Produkt radiofarmaceutyczny do scyntygrafii perfuzyjnej serca należy podać 10-20 sekund po roztworze 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań. Produkt radiofarmaceutyczny można wstrzykiwać bezpośrednio do tego samego cewnika co produkt Rapiscan.

W celu pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR) preparat Rapiscan należy podawać w szybkim, 10-sekundowym wstrzyknięciu do żyły obwodowej za pomocą cewnika lub igły o rozmiarze 22 gauge lub większym. Dziesięć (10) ml roztworu chlorku sodu 9 mg / ml (0,9%) do wstrzykiwań należy podać natychmiast po wstrzyknięciu leku Rapiscan. Należy stosować standardowe cewnikowanie i techniki pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR), a cząstkową rezerwę przepływu wieńcowego (FFR) należy mierzyć jako najniższą wartość P_d / P_a uzyskaną podczas maksymalnego przekrwienia stanu stacjonarnego.

W razie potrzeby drugą dawkę 400 mikrogramów można wstrzyknąć co najmniej 10 minut po pierwszej dawce w celu pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR) podczas tej samej procedury cewnikowania.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

Produkt leczniczy należy przed podaniem obejrzeć w celu wykrycia obecności cząstek i zmian barwy.

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

Dalsze informacje, patrz kompletna Charakterystyka Produktu Leczniczego.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMPICILLIN TZF, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

AMPICILLIN TZF, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

AMPICILLIN TZF, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ampicillin TZF, 500 mg: każda fiolka zawiera 500 mg ampicyliny (*Ampicillinum*) w postaci ampicyliny sodowej.

Substancja o znanym działaniu: zawiera 33 mg sodu

Ampicillin TZF, 1 g: każda fiolka zawiera 1 g ampicyliny (*Ampicillinum*) w postaci ampicyliny sodowej.

Substancja o znanym działaniu: zawiera 66 mg sodu

Ampicillin TZF, 2 g: każda fiolka zawiera 2 g ampicyliny (*Ampicillinum*) w postaci ampicyliny sodowej.

Substancja o znanym działaniu: zawiera 132 mg sodu

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały lub prawie biały proszek. Po rozpuszczeniu powstaje przezroczysty, opalizujący roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ampicylina w postaci roztworu do wstrzykiwań jest wskazana w leczeniu następujących zakażeń, wywołanych przez bakterie wrażliwe, kiedy stosowanie ampicyliny w postaci doustnej jest nieodpowiednie lub niemożliwe:

- ostre i przewlekłe zakażenia układu moczowego;
- zakażenia dróg oddechowych;
- zakażenia przewodu pokarmowego;
- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych;
- zapalenie wsierdza;
- stosowanie w profilaktyce okołoporodowej.

Podając ampicylinę należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne, dotyczące odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę produktu leczniczego należy dobrać z uwzględnieniem drobnoustrojów wywołujących zakażenie, ciężkości zakażenia, wieku i masy ciała pacjenta.

Dawkowanie

Dorośli i dzieci o masie ciała od 40 kg

- Zakażenia układu moczowego: 500 mg co 6 godzin.
- Rzeżączkowe zapalenie układu moczowego: 2 dawki po 500 mg podane w odstępie 12 godzin.
- Pozaszpitalne zapalenie płuc **u dorosłych**: 1 – 2 g co 6 godzin.
- Pozaszpitalne zapalenie płuc **u dzieci o masie ciała > 40 kg**: 1 – 2 g co 6 godzin.
- Zakażenia przewodu pokarmowego: 500 mg co 6 godzin.
- Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych: 2 g co 4 godziny.
- Infekcyjne zapalenie wsierdza i bakteriemia o etiologii enterokokowej: 2 g co 4 godziny.

Maksymalna dawka dla dorosłych wynosi 14 g na dobę.

Dzieci o masie ciała do 40 kg

Większość zakażeń bakteryjnych: zwykle 12,5 mg/kg mc. co 6 godzin.

Pozaszpitalne zapalenie płuc: 25 – 50 mg/kg mc. co 6 godzin

Zakażenia wczesne u noworodków

Dawkowanie zależy od wieku i masy noworodka: zwykle podaje się 100 - 200 mg/kg mc. na dobę w 2 - 4 dawkach podzielonych.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Noworodki

0 – 7. doba życia – 150 – 300 mg/kg mc. na dobę w 3 dawkach podzielonych.

8. – 28. dzień życia – 300 – 400 mg/kg mc. na dobę w 3 - 4 dawkach podzielonych.

Niemowlęta i dzieci

300 – 400 mg/kg mc. na dobę w 4 - 6 dawkach podzielonych.

Maksymalna dawka dobową u dzieci wynosi 12 g.

Profilaktyczne stosowanie ampicyliny

W profilaktyce okołoporodowej zakażeń *S. agalactiae* (jako alternatywa dla penicyliny) - pierwsza dawka 2 g *iv.* i następnie 1 g co 4 godziny do porodu.

W przedwczesnym przedporodowym pęknięciu błon płodowych: w skojarzeniu z erytromycyną; stosowana w dawce 2 g *iv.* co 4 godziny przez pierwsze 48 godzin, później przejście na amoksycylinę.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zwiększenie przerwy między kolejnymi podaniami leku.

Pacjentom leczonym dializą należy podać dawkę uzupełniającą po zakończeniu dializy.

Czas stosowania

Lek należy podawać jeszcze przez 48 do 72 godzin po ustąpieniu objawów choroby (z wyjątkiem leczenia rzeżączki).

W przypadku zakażeń wywołanych przez β -hemolizujące szczepy paciorkowców leczenie powinno trwać co najmniej 10 dni.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ampicillin TZF w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań można podawać domięśniowo lub dożylnie. Gdy tylko będzie możliwe, należy kontynuować leczenie

ampicyliną w postaci doustnej.

Sposób przygotowania roztworów, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ampicylinę lub inne antybiotyki β -laktamowe (penicyliny, cefalosporyny). Stosowanie ampicyliny jest przeciwwskazane u pacjentów z mononukleozą zakaźną lub białaczką limfatyczną ze względu na zwiększone ryzyko wysypek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Ampicillin TZF konieczne jest zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego występowania w przeszłości reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne alergeny.

W trakcie leczenia ampicyliną rzadko mogą wystąpić ciężkie objawy nadwrażliwości w postaci reakcji anafilaktycznej. Prawdopodobieństwo takiej reakcji jest większe po podaniu antybiotyku drogą parenteralną. Prawdopodobieństwo reakcji nadwrażliwości jest większe u osób ze skłonnością do reakcji alergicznych na wiele różnych substancji. Reakcje takie opisywano u osób z alergią na penicylinę.

Jeśli wystąpi wstrząs anafilaktyczny lub obrzęk naczynioruchowy, w pierwszej kolejności należy podać epinefrynę, następnie lek przeciwhistaminowy, a jako ostatni - kortykosteroid. Należy również kontrolować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze krwi).

Ampicylinę należy ostrożnie podawać pacjentom z niewydolnością nerek. W dawkowaniu należy uwzględnić klirens kreatyniny (patrz punkt 4.2).

Ampicylinę należy ostrożnie podawać pacjentom, u których w wywiadzie stwierdzono choroby przewodu pokarmowego, szczególnie zapalenie okrężnicy.

Ampicylinę należy ostrożnie podawać pacjentom z miastenią.

W trakcie długotrwałego stosowania ampicyliny, szczególnie u pacjentów przewlekle chorych i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może wystąpić nadmierny rozwój niewrażliwych szczepów bakterii lub grzybów. Jeśli podczas leczenia ampicyliną wystąpią nowe zakażenia bakteryjne lub grzybicze, antybiotyk należy natychmiast odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Jeśli wystąpi ciężka, uporczywa biegunka, należy wziąć pod uwagę możliwość rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy (w większości przypadków wywołanego przez *Clostridium difficile*).

W takim przypadku należy przerwać podawanie ampicyliny i rozpocząć odpowiednie leczenie. Stosowanie środków hamujących perystaltykę jest przeciwwskazane.

Produkt leczniczy Ampicillin TZF, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, zawiera sód. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Ampicillin TZF, 500 mg, zawiera 33 mg sodu;

Ampicillin TZF, 1 g, zawiera 66 mg sodu;

Ampicillin TZF, 2 g, zawiera 132 mg sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Probenecyd podany jednocześnie z ampicyliną powoduje zwiększenie jej stężenia we krwi oraz wydłużenie okresu półtrwania leku w surowicy.

Antybiotyki o działaniu bakteriostatycznym (np. tetracyklina, erytromycyna) podawane jednocześnie z ampicyliną mogą ingerować w bakteriobójcze działanie ampicyliny.

Allopurinol podany jednocześnie z ampicyliną nasila występowanie wysypek skórnych, zwłaszcza u pacjentów z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego we krwi.

Istnieją doniesienia o osłabianiu działania doustnych środków antykoncepcyjnych przez ampicylinę. U pacjentów leczonych ampicyliną wyniki oznaczeń glukozy w moczu mogą być fałszywie dodatnie, dlatego jeśli konieczne jest wykonanie takiego oznaczenia, zaleca się używanie testów enzymatycznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania przeprowadzone na szczurach, myszach i królikach otrzymujących ampicylinę w dawkach około 10-krotnie większych od przeciętnych dawek stosowanych u ludzi, nie wykazały teratogennego działania leku. Antybiotyk nie wpływał na płodność ani nie powodował uszkodzenia płodu. Jednak z uwagi na brak odpowiednio licznych, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych, produkt leczniczy Ampicillin TZF można stosować w okresie ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Ampicylina w niewielkich ilościach przenika do mleka kobiecego. Podczas podawania ampicyliny kobietom w okresie laktacji należy zachować ostrożność, gdyż może ona powodować uczulenie u dziecka karmionego piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ampicylina nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych ani obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych pojawiających się po zastosowaniu produktu leczniczego określono następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), *rzadko* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), *bardzo rzadko* ($< 1/10\ 000$), *częstość nieznana* (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

niezbyt często: niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość, plamica małopłytkowa, eozynofilia, leukopenia, agranulocytoza.

Reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia układu immunologicznego

rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny, objawy choroby posurowiczej, alergiczne zapalenie naczyń.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

niezbyt często: wysypki, świąd, pokrzywka;

rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, pęcherzowe złuszczone zapalenie skóry, ostra uogólniona osutka krostkowa.

Jeśli wystąpi którakolwiek z powyższych reakcji uczuleniowych, należy natychmiast odstawić lek.

Zaburzenia układu nerwowego

częstość nieznana: uczucie zmęczenia, bezsenność, nadmierna ruchliwość, drgawki.

Drgawki mogą wystąpić u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) przyjmujących duże dawki leku.

Zaburzenia żołądka i jelit

częstość nieznana: biegunka, nudności, wymioty;

rzadko: rzekomoblioniaste zapalenie jelita grubego (może pojawić się podczas trwania lub po zakończeniu terapii). Objawy te najczęściej występują u pacjentów otrzymujących ampicylinę doustnie.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczkę cholestatyczną, niewielkie przemijające zwiększenie aktywności aminotransferazy glutaminianowo-asparaginianowej.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

rzadko: śródmiąższowe zapalenie nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

częstość nieznana: zaczerwienienie skóry, ból w miejscu podania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu ampicyliny mogą wystąpić nudności, wymioty, biegunka. Może także dojść do podrażnienia ośrodkowego układu nerwowego i wystąpienia drgawek. W przypadku przedawkowania należy natychmiast odstawić produkt leczniczy, kontrolować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie krwi) i w razie konieczności zastosować leczenie objawowe.

Ampicylina może być usunięta z organizmu w procesie hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwbakteryjny do stosowania ogólnego: antybiotyk β -laktamowy; penicyliny o szerokim spektrum

Kod ATC: J 01 CA 01

Ampicylina jest półsyntetyczną penicyliną o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego. Należy do grupy antybiotyków β -laktamowych. Wspólną strukturą występującą we wszystkich lekach tej grupy jest pierścień β -laktamowy z wiązaniem amidowym N-C, podatnym na hydrolityczne działanie β -laktamaz.

Bakteriobójczy mechanizm działania ampicyliny polega na blokowaniu biosyntezy ściany komórkowej bakterii. Miejscem docelowego działania są białka wiążące penicyliny (PBP). Białka te pełnią funkcje enzymatyczne i biorą czynny udział w powstawaniu struktury przestrzennej ściany komórkowej bakterii.

Ampicylina jest wrażliwa na działanie β -laktamaz.

Działanie przeciwbakteryjne

Ampicylina w warunkach *in vitro* wykazuje bakteriobójcze działanie na wymienione niżej drobnoustroje.

Bakterie Gram-dodatnie

α - i β -hemolizujące paciorkowce, *Streptococcus pneumoniae*, gronkowce (szczone niewytwarzające penicyliny), *Bacillus anthracis*, *Clostridium* spp., *Corynebacterium xerose* oraz większość szczepów enterokoków.

Bakterie Gram-ujemne

Haemophilus influenzae, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, wiele szczepów *Salmonella* (w tym *Salmonella typhi*), *Shigella* spp., *Escherichia coli*.

Ampicylina jest inaktywowana przez penicyliny, dlatego jest nieskuteczna w zakażeniach wywoływanych przez drobnoustroje wytwarzające penicyliny, jak np. większość szczepów gronkowców, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella*, *Enterobacter* oraz niektóre szczepy *Escherichia coli*.

Bakterie odporne na inne penicyliny są również odporne na działanie ampicyliny (oporność krzyżowa). Ampicylina nie działa na drobnoustroje z rodzajów *Rickettsia*, *Mycoplasma* oraz *Miyagawanella* (zwane wielkimi wirusami).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ampicylinę stosuje się pozajelitowo w postaci soli sodowej. Stężenie w surowicy krwi po około 1 godziny od podania dożylnego dawki 1 g lub 2 g wynosi odpowiednio 40 do 70 $\mu\text{g/ml}$ i 109 do 150 $\mu\text{g/ml}$. Po podaniu domięśniowym dawki 1 g stężenie wynosi 8 do 37 $\mu\text{g/ml}$. Podwojenie dawki powoduje w przybliżeniu podwojenie stężenia ampicyliny we krwi. Okres półtrwania ampicyliny wynosi 1 do 1,9 godziny, u osób z niewydolnością nerek jest wydłużony do 4–6 godzin, zaś u pacjentów z oligurią do 15–20 godzin. U pacjentów poddawanych hemodializie okres półtrwania ampicyliny wynosi 2,5–4,5 godziny. Z białkami osocza lek wiąże się w około 20%.

Ampicylina dobrze przenika do większości tkanek i płynów ustrojowych. Wysokie stężenia osiąga w moczu (250–1000 mg/l), żółci (stężenie 50-krotnie większe niż w surowicy), płynie stawowym, płynach jamy opłucnowej i otrzewnowej, płynie osierdziowym. Przenika również do wód płodowych i płodu. W niewielkich ilościach lek przenika również do mleka kobiecego. Ampicylina w umiarkowanym stopniu przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, jednak stężenie terapeutyczne uzyskuje tylko w stanie zapalnym.

Po podaniu parenteralnym 60–80% dawki ampicyliny wydalone jest w postaci niezmienionej przez nerki, w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Zaburzenie czynności nerek powoduje zmniejszenie szybkości wydalania. W niewielkim stopniu ampicylina wydalana jest z żółcią. Podczas hemodializy 40% ampicyliny usuwane jest w ciągu 6 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak informacji o przeprowadzeniu długookresowych badań na zwierzętach, dotyczących właściwości mutagennych i rakotwórczych ampicyliny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy nie zawiera substancji pomocniczych.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ampicyliny nie należy podawać z preparatami krwi ani innymi płynami zawierającymi białka (np.

hydrolizaty białek), ani z lipidowymi emulsjami do podawania dożylnego. Roztworów ampicyliny nie należy mieszać z innymi lekami w jednej strzykawce ani w butelce infuzyjnej, ze względu na możliwość inaktywacji.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem fiolki

3 lata

Po otwarciu fiolki i przygotowaniu roztworu

Roztwory ampicyliny należy podawać zaraz po przygotowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po sporządzeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana fiolka o pojemności 20 ml zamknięta gumowym korkiem i aluminiowym kapslem.

1 fiolka w tekturowym pudełku.

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

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

Przygotowanie roztworu

Wstrzyknięcia domięśniowe

Zawartość fiolki rozpuścić w około 5 ml wody do wstrzykiwań.

Wstrzyknięcia dożylnie

Zawartość fiolki rozpuścić w około 10 ml wody do wstrzykiwań. Wstrzykiwać powoli, przez około 3 do 5 minut.

Infuzja dożylna

Przygotowany roztwór o stężeniu 500 mg w 50 ml wody do wstrzykiwań (10 mg/ml) należy podawać z szybkością 100 mg/min.

Uwaga! Roztwory ampicyliny do wstrzykiwań domięśniowych i podań dożylnych należy przygotowywać tuż przed podaniem.

Roztworów ampicyliny nie należy mieszać z innymi lekami ze względu na możliwość inaktywacji.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ampicillin TZF, 500 mg: Pozwolenie nr R/3430

Ampicillin TZF, 1 g: Pozwolenie nr R/3431

Ampicillin TZF, 2 g: Pozwolenie nr R/3754

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

Ampicillin TZF, 500 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.08.1990 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.05.2012 r.

Ampicillin TZF, 1 g

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.08.1990 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.05.2012 r.

Ampicillin TZF, 2 g

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.09.1995 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.05.2012 r.

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

sierpień 2017

Kon

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Colistin TZF 500 000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji

Colistin TZF 1 000 000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 500 000 j.m. (około 40 mg) kolistymetatu sodowego (*Colistimethatum natricum*).

Jedna fiolka zawiera 1 000 000 j.m. (około 80 mg) kolistymetatu sodowego (*Colistimethatum natricum*).

W produkcie stosowany jest 5% nadmiar substancji czynnej z powodu spadku jej aktywności w okresie ważności leku.

Substancje pomocnicze – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji.

Liofilizat koloru białego lub kremowego, w postaci krążka lub jego fragmentów różnej wielkości.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Ciężkie zakażenia ogólnoustrojowe i układowe wywoływane przez wrażliwe szczepy bakterii Gram-ujemnych (np. posocznice, zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych), jeśli rutynowo stosowane antybiotyki są przeciwwskazane lub nieskuteczne.
- W postaci inhalacji jako leczenie wspomagające doustną lub parenteralną antybiotykoterapię zakażeń dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą.

Uwaga! Przed rozpoczęciem leczenia kolistymetatem sodowym należy przeprowadzić badanie lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie.

Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju.

Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana antybiotyku.

Podejmując decyzję o leczeniu należy wziąć pod uwagę oficjalne właściwe wytyczne dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawka zależy od ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała oraz czynności nerek.

Podanie dożylnie

Pacjenci o masie ciała do 60 kg: 50 000 j.m./kg mc. (4 mg/kg mc.) maksymalnie do 75 000 j.m./kg mc. (6 mg/kg mc.) na dobę, w 3 dawkach podzielonych (co 8 godzin).

Pacjenci o masie ciała powyżej 60 kg: 1 000 000 do 2 000 000 j.m. 3 razy na dobę (co 8 godzin). Maksymalna dobową dawką wynosi 6 000 000 j.m.

Dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek, mukowiscydozą oraz u noworodków zaleca się monitorowanie stężenia kolistymetatu sodowego. Uważa się, że w większości zakażeń wystarczające jest stężenie 125 do 200 j.m./ml (10 do 15 µg/ml).

W poniższej tabeli zamieszczono proponowany schemat dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek o masie ciała powyżej 60 kg.

Stopień niewydolności nerek	Klirens kreatyniny [ml/min]	Dawki
Lekki	20–50	1 do 2 mln j.m. co 8 godzin
Umiarkowany	10–20	1 mln j.m. co 12 do 18 godzin
Ciężki	<10	1 mln j.m. co 18 do 24 godzin

Dokładne wielkości dawek należy ustalać na podstawie stężenia antybiotyku we krwi i ewentualnych objawów toksycznego działania kolistymetatu sodowego.

Czas leczenia

Leczenie trwa co najmniej 5 dni. U pacjentów z mukowiscydozą, zwłaszcza w zaostrzeniu choroby, leczenie należy kontynuować przez 12 dni.

Podanie w inhalacjach

Poniżej podano ogólne zalecenia dotyczące dawkowania. Dawkę kolistymetatu sodowego w postaci inhalacji należy jednak ustalić indywidualnie, w zależności od reakcji pacjenta.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat: 500 000 do 1 000 000 j.m. dwa razy na dobę.

Dzieci w wieku powyżej 2 lat i dorośli: 1 000 000 do 2 000 000 j.m. dwa razy na dobę.

Sposób podawania

Kolistymetat sodowy można podawać dożylnie (we wstrzyknięciach lub w infuzji), domięśniowo oraz w postaci inhalacji.

Sposób przygotowania roztworów – patrz punkt 6.6.

Podanie dożylne

Kolistymetat sodowy zwykle podaje się w infuzji dożylnej w 50 ml roztworu przez około 30 minut lub we wstrzyknięciu dożylnym w 10 ml roztworu (dawkę do 2 mln j.m.) przez co najmniej 5 minut.

Podanie domięśniowe

Jeśli podanie dożylne jest niemożliwe, kolistymetat sodowy można podać domięśniowo (wstrzykiwać powoli w duże mięśnie).

Inhalacje

Roztwór do inhalacji należy przygotowywać w odpowiednim inhalatorze (dostępny w aptekach).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na kolistymetat sodowy lub inne polimiksyne, lub którykolwiek składnik preparatu.

Miastenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- U pacjentów z niewydolnością nerek należy zmniejszyć dawkę leku odpowiednio do stopnia niewydolności nerek.

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

- Przekraczanie zalecanych dawek kolistymetatu sodowego może powodować niewydolność nerek lub neurotoksyczność.
- W czasie leczenia zaleca się kontrolowanie obrazu krwi oraz stężenie azotu pozabiałkowego w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek, mukowiscydozą, noworodków i pacjentów otrzymujących wysokie dawki leku.
- U pacjentów otrzymujących kolistymetat sodowy w postaci inhalacji niekiedy może wystąpić skurcz oskrzeli. Zapobieganie lub leczenie skurczu oskrzeli polega na podawaniu odpowiedniego leku z grupy agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych.
- Szczególną ostrożność podczas stosowania kolistymetatu sodowego należy zachować u pacjentów z porfirią.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Kolistymetatu sodowego nie należy stosować jednocześnie z antybiotykami aminoglikozydowymi (np. gentamycyną, amikacyną, tobramycyną), cefalosporynami, lekami zwiótczającymi mięśnie typu kurary, lekami działającymi nefrotoksycznie (diuretyki pętlowe, cefalotyna, cefalorydyna, furosemid), lekami działającymi neurotoksycznie oraz zawierającymi eter. W przypadku konieczności podania któregoś z wyżej wymienionych leków jednocześnie z kolistymetatem sodowym należy zachować szczególną ostrożność.

4.6 Ciąża i laktacja

Badania przeprowadzone na szczurach i myszach nie wykazały teratogennego działania kolistymetatu sodowego. Jednak z uwagi na wysoką toksyczność, przenikanie kolistymetatu sodowego przez łożysko oraz brak odpowiednio liczebnych, dobrze kontrolowanych badań u ludzi, lek może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie wtedy, gdy w opinii lekarza korzyść terapeutyczna dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Kolistymetat sodowy przenika do mleka matki. U kobiet karmiących piersią należy go stosować ostrożnie, tylko w razie bezwzględnej konieczności.

4. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Kolistymetat sodowy sporadycznie u niektórych pacjentów może powodować osłabienie sprawności psychofizycznej. Pacjenci, u których pojawią się takie objawy niepożądane, jak zawroty głowy, zaburzenia widzenia, nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać urządzeń mechanicznych do czasu ich ustąpienia.

4.8 Działania niepożądane

- **Zaburzenia układu nerwowego:** przemijające zaburzenia czucia (parestezje w obrębie twarzy i zawroty głowy), zaburzenia mowy, zaburzenia widzenia, stan splątania, psychozy mogą pojawić się u pacjentów otrzymujących duże dawki leku, u pacjentów z niewydolnością nerek, którym niewłaściwie zmniejszono dawkę leku oraz u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki typu kurary lub leki o działaniu neurotoksycznym. Zmniejszenie dawki leku łagodzi powyżej opisane zaburzenia.
- **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** bezdech.
- **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** alergiczne wysypki skórne. W przypadku pojawienia się wysypki lek należy odstawić.
- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** zaburzenia czynności nerek, obserwowane zarówno u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jak i z niewydolnością nerek otrzymujących większe niż zalecane dawki leku i (lub) przyjmujących jednocześnie inne antybiotyki działające nefrotoksycznie. Zaburzenia te zwykle ustępują po odstawieniu leku.
- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, gorączka.

Działania niepożądane mogące wystąpić po podaniu w inhalacjach

Skurcz oskrzeli; ból w gardle lub jamie ustnej, spowodowany nadwrażliwością lub zakażeniem drożdżakami *Candida albicans*; wysypki skórne spowodowane nadwrażliwością.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie kolistymetatu sodowego może doprowadzić do porażenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, które może wywołać następujące objawy: stan splątania, zawroty

głowy, ataksję, oczopląs, zaburzenia mowy, letarg lub bezdech. W wyniku porażenia mięśni oddechowych może dojść do zatrzymania oddychania, a w konsekwencji nawet i do śmierci.

Ponadto przedawkowanie kolistymetatu sodowego może spowodować ostrą niewydolność nerek objawiającą się zmniejszeniem objętości oddawanego moczu, zwiększeniem stężenia azotu pozabiałkowego i kreatyniny w surowicy krwi.

W przypadku pojawienia się powyższych objawów lek należy natychmiast odstawić, monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze) i w razie konieczności zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakokinetyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, polimiksyny

Kod ATC: J 01 XB 01

Kolistymetat sodowy (kolistyna) należy do grupy antybiotyków polimiksynowych.

Cząsteczka polimiksyn zbudowana jest z peptydów otrzymywanych z hodowli szczepu *Bacillus polymyxa* v. *Colistinus*. Antybiotyki te różnią się od innych antybiotyków polipeptydowych obecnością łańcucha kwasu tłuszczowego w cząsteczce.

Kolistymetat sodowy wykazuje działanie bakteriobójcze. Działa jak kationowy detergent. Działając na fosfolipidy i lipopolisacharydy błony komórkowej uszkadza błonę cytoplazmatyczną komórki bakteryjnej, co prowadzi do zmiany integralności osmotycznej błony cytoplazmatycznej. Następuje wyciek składników z wnętrza komórki, a następnie jej śmierć.

Bakterie odporne na kolistymetat sodowy mają zmodyfikowane grupy fosforanowe w lipopolisacharydach błony komórkowej, które są zastępowane etanoloaminą lub aminoarabinozą. W naturalnie opornych bakteriach Gram-ujemnych, takich jak *Proteus mirabilis* i *Burkholderia cepacia*, wszystkie lipidy fosforanowe są zastąpione etanoloaminą lub aminoarabinozą.

Między kolistymetatem sodowym a polimiksyną B można spodziewać się pojawienia oporności krzyżowej. Ponieważ mechanizm działania polimiksyn różni się od innych

antybiotyków, dlatego oporność na kolistynę i polimiksyny powodowana w wyniku powyższego mechanizmu nie dotyczy antybiotyków z innych grup.

Sugeruje się, że minimalne stężenie hamujące wzrost bakterii wrażliwych na kolistymetat sodowy (MIC) wynosi ≤ 4 mg/l. Bakterie dla których MIC jest ≥ 8 mg/l należy uważać za odporne.

Zwykle wrażliwe gatunki bakterii
<i>Acinetobacter spp.</i> *
<i>Citrobacter spp.</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Gatunki bakterii, których oporność nabyta może stanowić problem
<i>Enterobacter spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
Bakterie naturalnie odporne
<i>Brucella spp.</i>
<i>Burkholderia cepacia</i> oraz pokrewne szczepy
<i>Neisseria spp.</i>
<i>Proteus spp.</i>
<i>Providencia spp.</i>
<i>Serratia spp.</i>
Bakterie beztlenowe
Wszystkie bakterie Gram-dodatnie

* Wyniki uzyskane w badaniach *in vitro* nie zawsze korelują z odpowiedzią kliniczną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kolistymetat sodowy nie wchłania się po podaniu doustnym. Po domięśniowym podaniu 2 mg/kg mc. osiąga maksymalne stężenie (5 do 7 $\mu\text{g/ml}$) w ciągu 1 do 2 godzin. Po dożylnym podaniu tej samej dawki, maksymalne stężenie (około 18 $\mu\text{g/ml}$) występuje po 10 minutach, a po 1 do 2 godzin stężenie leku w surowicy krwi jest porównywalne ze stężeniem występującym po podaniu domięśniowym.

Wchłanianie kolistymetatu sodowego po podaniu w postaci inhalacji zależy od wielkości cząsteczki aerozolowej, rodzaju nebulizatora oraz od wydolności płuc. W badaniach z udziałem zdrowych ochotników i pacjentów z różnymi zakażeniami, otrzymujących kolistymetat sodowy w postaci inhalacji, stężenie leku było na poziomie od zera do 4 mg/l (uważane już za terapeutyczne) lub wyższego. Dlatego podczas podawania produktu leczniczego w postaci inhalacji należy zawsze brać pod uwagę możliwość ogólnoustrojowego wchłaniania.

Dystrybucja

Po podaniu kolistymetatu sodowego pacjentom z mukowiscydozą w dawce 7,5 mg/kg mc. na dobę, w dawkach podzielonych, w 30 minutowych infuzjach, maksymalne stężenie wynosiło 23 ± 6 mg/l, zaś stężenie minimalne po 8 godzinach od podania wynosiło $4,5 \pm 4$ mg/l. Po podaniu kolistymetatu sodowego pacjentom z podobnymi schorzeniami w dawce 2 mln j.m. co 8 godzin przez 12 dni, maksymalne stężenie wynosiło 12,9 mg/l (5,7 – 29,6 mg/l), zaś stężenie minimalne wynosiło 2,76 mg/l (1,0 – 6,2 mg/l).

U zdrowych ochotników otrzymujących kolistymetat sodowy we wstrzyknięciu dożylnym w dawce 150 mg (tj. około 2 mln j.m.) stężenie maksymalne 18 mg/l obserwowano po 10 minutach.

Polimiksyny wiążą się z białkami w niewielkim stopniu. Antybiotyk przenika do wątroby, nerek, tkanki mózgowej, serca i mięśni. Objętość dystrybucji u pacjentów z mukowiscydozą w jednym z badań określono na 0,09 l/kg.

Metabolizm

W warunkach *in vivo* kolistymetat sodowy jest przekształcany do zasady. Około 80% podanej dawki wykrywane jest w moczu w postaci niezmienionej. Nie stwierdzono wydalania żółcią, co sugeruje, że pozostała część leku jest unieczynniana w tkankach. Jednak mechanizm tych procesów jest nieznan.

Wydalanie

Kolistymetat sodowy wydalaný jest przez nerki - około 40% podanej dawki w ciągu pierwszych 8 godzin, a około 80% po 24 godzinach. Ponieważ zdecydowana większość antybiotyku wydalana jest przez nerki, dlatego u pacjentów z niewydolnością nerek należy zmniejszyć dawkę, by zapobiec kumulacji.

Okres półtrwania u zdrowych dorosłych pacjentów po dożylnym podaniu wynosił około 1,5 godziny, zaś u pacjentów z mukowiscydozą po podaniu pojedynczej dawki w 30 minutowej infuzji wynosił $3,4 \pm 1,4$ godziny.

Wydalanie kolistymetatu sodowego po podaniu w inhalacji nie było badane. U pacjentów z mukowiscydozą po podawaniu dawki 1 mln j.m. w postaci inhalacji dwa razy na dobę przez 3 miesiące nie wykryto kolistymetatu sodowego w moczu.

Kinetyka kolistymetatu sodowego jest podobna u dzieci i dorosłych (w tym u osób w podeszłym wieku) z prawidłową czynnością nerek. Z ograniczonych badań u noworodków wynika, że kinetyka kolistymetatu sodowego jest podobna do kinetyki antybiotyku u dzieci i dorosłych. Jednak, z uwagi na możliwość osiągania większych stężeń maksymalnych i dłuższego okresu półtrwania, należy monitorować stężenie antybiotyku w surowicy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych dotyczących kancerogennego działania kolistymetatu sodowego. W badaniach *in vitro* wykonanych na ludzkich limfocytach stwierdzono indukcję aberacji chromosomalnej. Działanie to prawdopodobnie zależy od indeksu mitotycznego, który również był obserwowany.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na rozmnażanie wykonane na szczurach i myszach nie wykazały teratogennego działania kolistymetatu sodowego. Jakkolwiek u królików w okresie organogenezy po domięśniowym podaniu kolistymetatu sodowego w dawkach 0,5- i 1,2-krotnie większych od maksymalnych dobowych dawek stosowanych u ludzi obserwowano w kilku przypadkach (2,7%) wrodzone zniekształcenie stopy u płodu oraz zwiększenie liczby resorpcji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Poliwinylopirolidon.

6.2 Niezgodności

Kolistymetat sodowy wykazuje niezgodności fizykochemiczne z erytromycyną, hydrokortyzonem, karbenicyliną, cefalotyną, cefalorydyną, kanamycyną, chlorowodorkiem linkomycyny. Roztworów kolistymetatu sodowego nie należy mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki o pojemności 8 ml z bezbarwnego szkła, zamknięte korkiem gumowym i zabezpieczone kapslem Al. Fiolki zawierające 500 000 j.m. lub 1 000 000 j.m. pakowane są w tekturowe pudełka po 1 lub 20 fiolek.

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

Roztwór do wstrzykiwań domięśniowych

Zawartość fiołki rozpuścić w około 2 ml wody do wstrzykiwań, delikatnie wstrząsając - nie dopuścić do spienienia roztworu. Przygotowany roztwór można jeszcze rozcieńczyć wodą lub 0,9% roztworem chlorku sodu do około 5 ml.

Roztwór do wstrzykiwań dożylnych

Zawartość fiołki rozpuścić w około 2 ml wody do wstrzykiwań, delikatnie wstrząsając - nie dopuścić do spienienia roztworu. Przygotowany roztwór rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu do około 10 ml i podawać we wstrzyknięciu przez co najmniej 5 minut.

Roztwór do infuzji

Zawartość fiołki rozpuścić w około 2 ml wody do wstrzykiwań, delikatnie wstrząsając - nie dopuścić do spienienia roztworu. Przygotowany roztwór rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu do około 50 ml do 100 ml i podawać w krótkiej infuzji dożylniej przez około 30 minut.

Uwaga! Zgodnie z zasadami poprawnego postępowania roztwory powinny być podane bezpośrednio po przygotowaniu.

Roztwory do wstrzyknięć domięśniowych i dożylnych przygotowane zgodnie z wyżej podanym sposobem zachowują trwałość przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C (lodówka).

Roztwory przygotowane do infuzji dożylnych należy zużyć w ciągu 24 godzin.

Roztwór do inhalacji

Odpowiednią dawkę kolisymetatu sodowego rozpuścić w 2 do 4 ml wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu. Podawać w inhalatorze.

Uwaga: Roztwór do inhalacji należy podawać bezpośrednio po przygotowaniu.

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

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm” Spółka Akcyjna
ul. A.Fleminga 2
03-176 Warszawa

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

Dawka 500 000 j.m.839/S, 2825, R/3664

Dawka 1 000 000 j.m.840/S, 2826, R/3665

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

25.11.1975 / 28.08.1990 / 27.07.2000 / 31.03.2005 / 15.03.2006

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

2009 -07- 2 0

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

Nota prawna

Polfa Tarchomin S.A. dokłada wszelkich starań, aby umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego informacje były ścisłe i poprawne. Pomimo tego Polfa Tarchomin S.A. nie może zagwarantować, że informacje umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego są w każdym momencie kompletne oraz aktualne.

Jakiegokolwiek wykorzystywanie lub stosowanie preparatów, leków i środków Polfy Tarchomin S.A., zwłaszcza wydawanych na receptę, a także wszelkich innych informacji zawartych w tym serwisie, odbywać się może jedynie po wcześniejszej konsultacji z lekarzem i zapoznaniu się z informacją dołączoną do każdego sprzedawanego preparatu lub leku. Polfa Tarchomin S.A. nie ponosi odpowiedzialności za skutki wykorzystania informacji pobranych z niniejszego serwisu.

Środki farmaceutyczne Polfy Tarchomin S.A. są dopuszczone do obrotu w Polsce na podstawie odpowiednich przepisów prawa oraz decyzji organów administracyjnych.

Prawa autorskie do Charakterystyki Produktu Leczniczego przysługują Polfie Tarchomin S.A. Jakiegokolwiek drukowanie, kopiowanie i inne rodzaje wykorzystania mogą odbywać się jedynie i wyłącznie w celach niekomercyjnych, w zakresie użytku własnego. Inne wykorzystania mogą następować wyłącznie za pisemną zgodą Polfy Tarchomin S.A.

Nazwy handlowe umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego stanowią zarejestrowane znaki towarowe i jakiegokolwiek ich wykorzystywanie odbywać się może jedynie za zgodą ich właścicieli.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO**

TACLAR 500 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna fiolka zawiera 500 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*) w postaci laktobionianu klarytromycyny.

Substancje pomocnicze, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały liofilizat w postaci krążka lub jego fragmentów różnej wielkości, po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań powstaje bezbarwny, klarowny roztwór.

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

Preparat jest wskazany w leczeniu zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na klarytromycynę, w których konieczne jest pozajelitowe podawanie antybiotyku. Są to:

- Zakażenia górnych dróg oddechowych: np. zapalenie zatok, zapalenie gardła.
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych: np. ostre i przewlekłe zapalenie oskrzeli, bakteryjne i atypowe zapalenie płuc.
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich.

Uwaga! Przed rozpoczęciem leczenia klarytromycyną należy przeprowadzić badanie lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju. Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana leku.

Podejmując decyzję o leczeniu produktem Taclar należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Taclar jest przeznaczony wyłącznie do stosowania w postaci wlewu dożylnego.

Wielkość dawki zależy od stopnia ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała.

Dorośli

Zalecana dawka wynosi 1 g na dobę, w dwóch dawkach podzielonych po 500 mg.

Dzieci

Nie zaleca się stosowania u dzieci.

Bezpieczeństwo stosowania oraz wielkość dawki klarytromycyny we wlewie dożylnym nie zostały odpowiednio udokumentowane u dzieci.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zmiana dawkowania nie jest konieczna.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o połowę.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Klarytromycyna jest metabolizowana głównie w wątrobie. Dlatego u pacjentów z niewydolnością wątroby antybiotyk należy stosować z zachowaniem szczególnych środków ostrożności, regularnie kontrolując parametry czynności wątroby. Jeżeli jest to konieczne, należy odpowiednio zmienić schemat dawkowania. Zazwyczaj u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i zachowaną prawidłową czynnością nerek zmiana dawkowania nie jest konieczna.

Czas leczenia

W zależności od ciężkości zakażenia podawanie klarytromycyny we wlewie dożylnym powinno być ograniczone od 2 do 5 dni. Możliwie jak najszybciej, po uzyskaniu poprawy stanu zdrowia pacjenta, należy rozpocząć podawanie preparatu w postaci doustnej.

Sposób podawania

Klarytromycynę należy podawać w postaci wlewu dożylnego, w roztworze o stężeniu 2 mg/ml, przez co najmniej 60 minut.

Sposób przygotowania roztworu do infuzji, patrz punkt 6.6.

Preparatu nie należy podawać w szybkich wstrzyknięciach dożylnych (bolus), we wstrzyknięciach domięśniowych ani podskórnice.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na klarytromycynę lub inne antybiotyki z grupy makrolidów.

Ciężka niewydolność wątroby.

Przeciwwskazane jest również jednoczesne leczenie klarytromycyną i którymkolwiek z następujących leków: astemizol, cyzapryd, pimozyd, terfenadyna, ergotamina i dihydroergotamina (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Jeśli w związku z podawaniem klarytromycyny wystąpi reakcja nadwrażliwości, preparat należy natychmiast odstawić i zastosować leczenie objawowe.
- U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby podczas stosowania klarytromycyny należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.2).
- Długotrwałe podawanie antybiotyków może być przyczyną nadmiernego rozwoju niewrażliwych bakterii lub grzybów. W przypadku pojawienia się nowych zakażeń grzybiczych lub bakteryjnych podczas leczenia klarytromycyną, antybiotyk należy natychmiast odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie.
- Powikłaniem wynikającym ze stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym antybiotyków makrolidowych, może być rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Zaburzenia prawidłowej flory bakteryjnej w jelitach umożliwia namnożenie pałeczki *Clostridium difficile*, której toksyny wywołują objawy kliniczne rzekomobłoniastego zapalenia jelit. W zależności od nasilenia objawów (od łagodnego do zagrażającego życiu) należy zastosować odpowiednie leczenie. W lżejszych przypadkach wystarcza zwykle odstawienie antybiotyku, w cięższych podaje się doustnie metronidazol lub wankomycynę. Przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit lub innych działających zapierająco.
- Bakterie odporne na klarytromycynę mogą wykazywać również oporność na inne antybiotyki makrolidowe (tzw. oporność krzyżowa).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane z cytochromem P-450

- Klarytromycyna jest metabolizowana w wątrobie z udziałem izoenzymu 3A cytochromu P-450 (CYP3A). Ma to istotny wpływ na metabolizm innych leków, metabolizowanych również przez CYP3A, stosowanych jednocześnie z klarytromycyną i może powodować zwiększenie stężenia tych leków w surowicy.

Następujące leki i grupy leków są metabolizowane przez CYP3A: alprazolam, astemizol, karbamazepina, cylostazol, cyzapryd, cyklosporyna, dizopiramid, alkaloidy sporyszu, lowastatyna, metyloprednizolon, midazolam, omeprazol, doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna), pimozyd, chinidyna, ryfabutyna, syldenafil, symwastatyna, takrolimus, terfenadyna, triazolam i winblastyna. Podobny rodzaj interakcji, ale z udziałem innych izoenzymów ma miejsce w przypadku fenytoiny, teofiliny i walproinianu.

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z którymś z wyżej wymienionych leków może wymagać zmiany jego dawkowania.

Teofilina. U pacjentów leczonych jednocześnie klarytromycyną i teofiliną obserwowano wzrost stężenia teofiliny w surowicy krwi.

Poniżej wymieniono obserwowane interakcje preparatów erytromycyny i (lub) klarytromycyny z lekami metabolizowanymi przez CYP3A.

Inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA).

Informowano o rzadkich przypadkach rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i inhibitorów reduktazy HMG-CoA, np. lowastatyny lub symwastatyny.

Warfaryna. Klarytromycyna podawana pacjentom stosującym warfarynę nasila jej działanie. U pacjentów tych zaleca się częste oznaczanie czasu protrombinowego.

Cyzapryd, pimozyd. U pacjentów leczonych równocześnie klarytromycyną i cyzaprydem wykazano zwiększenie stężenia cyzaprydu w surowicy. Może to spowodować zmiany w obrazie EKG - wydłużenie odstępu QT oraz zaburzenia rytmu serca takie, jak częstoskurcz komorowy, migotanie komór oraz zaburzenia typu *torsade de pointes*.

Podobne zaburzenia obserwowano u pacjentów stosujących równocześnie klarytromycynę i pimozyd (patrz punkt 4.3).

Terfenadyna, astemizol. Informowano o wpływie antybiotyków makrolidowych na metabolizm terfenadyny. Stwierdzono zwiększenie stężenia terfenadyny w surowicy, co sporadycznie wiązano z wystąpieniem niemierności pracy serca z objawami takimi, jak wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy, migotanie komór i zaburzenia typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3). W badaniu z udziałem 14 zdrowych ochotników jednoczesne podawanie tabletek klarytromycyny i terfenadyny spowodowało 2-3 krotny wzrost stężenia kwaśnego metabolitu terfenadyny w surowicy oraz wydłużenie odstępu QT, bez wykrywalnych objawów klinicznych. Podobne działania obserwowano podczas skojarzonego podawania astemizolu i innych antybiotyków makrolidowych.

Chinidyna, dizopiramid. Informowano o zaburzeniach typu *torsade de pointes* w następstwie podawania klarytromycyny z chinidyną lub dizopiramidem. Należy zatem kontrolować stężenie tych leków w surowicy, kiedy stosowane są jednocześnie z klarytromycyną.

Ergotamina, dihydroergotamina. Jednoczesne podawanie klarytromycyny i ergotaminy lub dihydroergotaminy powodowało ostre zatrucie alkaloidami sporyszu, charakteryzujące się skurczem naczyń oraz niedokrwieniem kończyn i innych tkanek, w tym także ośrodkowego układu nerwowego.

Interakcje z innymi lekami

Digoksyna. U pacjentów, którym podawano jednocześnie digoksynę i klarytromycynę (tabletki) obserwowano zwiększenie stężenia digoksyny w surowicy. W przypadku podawania obu leków należy kontrolować stężenie digoksyny w surowicy.

Kolchicyna. Kolchicyna jest substratem zarówno dla CYP3A jak i glikoproteiny P (Pgp), która bierze udział w transporcie na zewnątrz komórki. Klarytromycyna i inne antybiotyki makrolidowe są znanymi inhibitorami CYP3A i Pgp. Kiedy klarytromycyna i kolchicyna są podawane jednocześnie hamowanie Pgp i (lub) CYP3A przez klarytromycynę może powodować zwiększenie narażenia na kolchicynę. Należy kontrolować czy u pacjenta nie występują kliniczne objawy zatrucia kolchicyną.

Toksyczne działanie kolchicyny, po jednoczesnym podaniu klarytromycyny i kolchicyny, obserwowano zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Działanie takie obserwowano niekiedy u pacjentów z niewydolnością nerek. U niektórych z tych pacjentów informowano o zgonach.

Środki antykoncepcyjne. Klarytromycyna nie wpływa na działanie środków antykoncepcyjnych.

Leki przeciwcukrzycowe. U pacjentów stosujących doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę leczonych klarytromycyną należy zachować ostrożność z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

Leki ototoksyczne. Klarytromycyny nie należy stosować w skojarzeniu z lekami działającymi ototoksycznie, szczególnie z antybiotykami aminoglikozydowymi. Jeśli w czasie leczenia klarytromycyną wystąpią szумы uszne i pogorszenie słuchu, należy zalecić wykonanie audiogramu i jeżeli jest to konieczne odpowiednio zmodyfikować schemat dawkowania.

Leki przeciwretrowirusowe. Jednoczesne podawanie doustne (w postaci tabletek) klarytromycyny i zydowudyny dorosłym pacjentom zakażonym HIV może spowodować zmniejszenie stężenia zydowudyny w stanie stacjonarnym. Interakcja ta nie występuje u dzieci zakażonych HIV, przyjmujących klarytromycynę w postaci zawiesiny oraz zydowudynę lub dideoksyinozynę. Ponieważ klarytromycyna u dorosłych pacjentów prawdopodobnie wpływa na wchłanianie doustnie podawanej zydowudyny, interakcja ta jest mało prawdopodobna, kiedy klarytromycyna podawana jest dożylnie.

Rytonawir. Badania farmakokinetyczne wykazały, że równoczesne podawanie rytonawiru i klarytromycyny hamuje metabolizmu klarytromycyny. Zahamowaniu ulega również tworzenie aktywnego metabolitu - 14-hydroksyklarytromycyny. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie wymaga to zmiany dawkowania, ze względu na szeroki przedział terapeutyczny klarytromycyny. Natomiast u pacjentów z niewydolnością nerek konieczne jest zmniejszenie dawki klarytromycyny w zależności od klirensu kreatyniny. Jeśli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 50%, a jeśli jest poniżej 30 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 75%. Klarytromycyny w dawce większej niż 1 g na dobę nie należy podawać jednocześnie z rytonawirem.

4.6 Cięża lub laktacja

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie ciąży i karmienia piersią. Klarytromycynę można podawać kobietom w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Klarytromycyna przenika do mleka matki, dlatego gdy konieczne jest podawanie klarytromycyny kobietom karmiącym piersią, najbezpieczniej jest odstawić niemowlę od piersi na czas leczenia.

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

Brak danych dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane pojawiające się po zastosowaniu produktu leczniczego można sklasyfikować jako:

bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\,000$).

- **Badania diagnostyczne:** **często:** zwiększenie azotu mocznikowego (BUN); **niezbyt często:** wydłużenie czasu protrombinowego, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zaburzenia testów czynnościowych wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej); **bardzo rzadko:** hipoglikemia, zwłaszcza u pacjentów stosujących jednocześnie z klarytromycyną preparaty przeciwcukrzycowe lub insulinę.
- **Zaburzenia serca:** **bardzo rzadko:** wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy, zaburzenia typu *torsade de pointes*.
- **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** **niezbyt często:** zmniejszenie liczby krwinek białych, trombocytopenia.
- **Zaburzenia układu nerwowego:** **często:** ból głowy, zaburzenia węchu zazwyczaj równocześnie z zaburzeniami smaku; **bardzo rzadko:** zawroty głowy, parestezje, drgawki.
- **Zaburzenia ucha i błędnika:** **rzadko:** szumy uszne; **bardzo rzadko:** przemijająca utrata słuchu.

- **Zaburzenia żołądka i jelit:** często: nudności, wymioty, biegunka, bóle w nadbrzuszu, niestrawność; **bardzo rzadko:** zapalenie trzustki, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu.
- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** **bardzo rzadko:** śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek.
- **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** **niezbyt często:** bóle stawów, bóle mięśni.
- **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** często: grzybica jamy ustnej.
Tak jak w przypadku innych antybiotyków, długotrwałe stosowanie klarytromycyny może powodować wzrost niewrażliwych drobnoustrojów.
- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** często: zmiany zapalne w miejscu wkłucia, tkliwość, zapalenie żył i ból.
- **Reakcje nadwrażliwości:**
Zaburzenia układu immunologicznego: **bardzo rzadko:** obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: **rzadko:** pokrzywka; **bardzo rzadko:** zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień.
W przypadku wystąpienia którejś z powyżej przedstawionych reakcji uczuleniowych należy natychmiast odstawić lek.
- **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** **niezbyt często:** zaburzenia czynności wątroby, zwykle przemijające i ustępujące całkowicie po zakończeniu leczenia, zapalenie wątroby z żółtaczką zastoinową lub bez; **bardzo rzadko:** niewydolność wątroby w pojedynczych przypadkach prowadząca do zgonu opisywano zwłaszcza u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby lub otrzymujących inne preparaty działające hepatotoksycznie.
- **Zaburzenia psychiczne:** **bardzo rzadko:** niepokój, bezsenność, omamy, psychozy, dezorientacja, depersonalizacja, koszmary senne, splątanie.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania klarytromycyny podanej dożylnie należy przerwać podawanie leku, wdrożyć odpowiednie postępowanie objawowe i w razie konieczności monitorować podstawowe czynności życiowe. Objawy po przedawkowaniu klarytromycyny podawanej dożylnie nie są dokładnie znane. W przypadku przedawkowania klarytromycyny podawanej doustnie mogą pojawić się objawy ze strony

przewodu pokarmowego. W tych przypadkach należy natychmiast usunąć niewchłonięty jeszcze antybiotyk (np. płukanie żołądka) i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Opisano jeden przypadek pacjenta z chorobą dwubiegunową w wywiadzie, u którego po przyjęciu 8 g klarytromycyny wystąpiły zaburzenia psychiczne, zachowanie paranoidalne, hipokaliemia i hipoksemia. Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych hemodializa ani dializa otrzewnowa nie zmniejszają stężenia klarytromycyny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy

Kod ATC: J 01 FA 09

Klarytromycyna jest półsyntetyczną pochodną erytromycyny A. Działa przeciwbakteryjnie przyłączając się do podjednostek 50S rybosomów w komórkach wrażliwych bakterii i hamując syntezę białka. *In vitro* klarytromycyna działa zarówno na standardowe szczepy bakteryjne, jak i na szczepy wyizolowane od pacjentów.

Klarytromycyna działa na wiele tlenowych i beztlenowych bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Minimalne stężenie hamujące (MIC) klarytromycyny jest około dwa razy mniejsze niż erytromycyny.

Badania *in vitro* wskazują również na bardzo silne działanie klarytromycyny na *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Helicobacter pylori*. Dane z badań *in vitro* oraz *in vivo* wykazują skuteczność tego antybiotyku wobec istotnych z klinicznego punktu widzenia drobnoustrojów z rodzaju *Mycobacterium*. W badaniach *in vitro* wykazano brak wrażliwości na klarytromycynę drobnoustrojów z rodziny *Enterobacteriaceae* i rodzaju *Pseudomonas* oraz innych Gram-ujemnych pałeczek nie powodujących fermentacji laktozy.

Następujące drobnoustroje są wrażliwe na klarytromycynę *in vitro* i *in vivo*:

tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*,

tlenowe bakterie Gram-ujemne

Haemophilus influenzae, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*,

inne drobnoustroje

Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR),

mykobakterie

Mycobacterium leprae, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, kompleks *Mycobacterium avium* (MAC), w skład którego wchodzi *Mycobacterium avium* i *Mycobacterium intracellulare*.

Wytwarzanie beta-laktamazy nie powinno wywierać wpływu na aktywność klarytromycyny.

Uwaga. Większość szczepów gronkowców opornych na metycylinę i oksacylinę jest także oporna na klarytromycynę.

bakterie mikroaerofilne

Helicobacter pylori

Badania wykazały, że następujące drobnoustroje są wrażliwe na klarytromycynę *in vitro*, jednak znaczenie kliniczne tych badań nie zostało potwierdzone właściwie udokumentowanymi badaniami klinicznymi:

tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Streptococcus agalactiae, *Streptococcus* (grupa C, F, G), *Streptococcus viridans*,

tlenowe bakterie Gram-ujemne

Bordetella pertussis, *Pasteurella multocida*,

beztlenowe bakterie Gram-dodatnie

Clostridium perfringens, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*,

beztlenowe bakterie Gram-ujemne

Bacteroides melaninogenicus,

inne bakterie

Borrelia burgdorferi, *Treponema pallidum*, *Campylobacter jejuni*.

Mikrobiologicznie aktywnym metabolitem klarytromycyny u człowieka jest 14-hydroksyklarytromycyna, która wykazuje tę samą lub 2 razy słabszą aktywność niż związek macierzysty w stosunku do większości bakterii, z wyjątkiem *H. influenzae*, na którą działa 2 razy silniej. Związek macierzysty i 14-hydroksyklarytromycyna wykazują

in vitro i *in vivo* działanie addycyjne lub synergiczne na *H. influenzae* w zależności od rodzaju szczepu.

W kilku doświadczalnych zwierzęcych modelach zakażenia stwierdzono, że klarytromycyna działa 2 do 10 razy silniej niż erytromycyna. Na przykład u myszy klarytromycyna okazała się bardziej skuteczna od erytromycyny w zakażeniu ogólnoustrojowym, ropniu podskórnym oraz zakażeniach układu oddechowego wywołanych przez *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* i *H. influenzae*. U świnek morskich zakażonych pałeczkami *Legionella* działanie to było silniej zaznaczone - podana drogą dootrzewnową klarytromycyna w dawce 1,6 mg/kg mc./dobę była bardziej skuteczna niż erytromycyna w dawce 50 mg/kg mc./dobę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Metabolizm klarytromycyny zachodzi głównie w wątrobie z udziałem systemu monooksygenaz zależnych od cytochromu P-450. W wyniku oksydatywnej demetylacji i hydroksylacji w pozycji 14 pierścienia laktonowego powstaje aktywny metabolit - 14-hydroksyklarytromycyna.

Klarytromycyna podana w postaci wlewu dożylnego osiąga we krwi stężenia terapeutyczne o wartościach przekraczających najmniejsze stężenia hamujące (MIC) dla zakażających drobnoustrojów. Stan stacjonarny jest uzyskiwany po około 3 dniach stosowania klarytromycyny we wlewie dożylnym.

Okres półtrwania klarytromycyny wynosi około 3,5 do 5 godzin, zaś dla 14-hydroksyklarytromycyny około 7 godzin.

Parametry farmakokinetyczne klarytromycyny i 14-hydroksyklarytromycyny nie mają liniowej zależności, nie zależą od wielkości dawki.

Po podaniu 500 mg antybiotyku we wlewie dożylnym trwającym 60 minut, około 33% klarytromycyny i około 11% 14-hydroksyklarytromycyny jest wydalone w ciągu 24 godzin z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

W dwóch różnych doświadczeniach przeprowadzonych na myszach wyznaczono dawkę LD₅₀ klarytromycyny po podaniu dożylnym. Wynosiła ona 184 mg/kg mc. i 227 mg/kg mc. i była kilka razy większa niż wyznaczona u szczurów (64 mg/kg mc.) oraz mniejsza od LD₅₀ po podaniu klarytromycyny innymi drogami. Objawy toksyczności obserwowane

u obu gatunków zwierząt to zmniejszona aktywność, ataksja, ruchy mimowolne, drżenia mięśniowe, duszność i drgawki.

Miejscowe działanie drażniące

Badano potencjalne działanie drażniące klarytromycyny podawanej dożylnie na żyłę brzezną ucha królika. Wykazano, że podawanie pojedynczych dawek o bardzo dużych stężeniach (7,5 - 30 mg/ml) powodowało niewielkie działanie drażniące.

Toksyczność podostrej

Badania toksyczności podostrej klarytromycyny po podaniu dożylnym prowadzono przez okres 1 miesiąca na szczurach, które otrzymywały dawki 15, 50 lub 160 mg/kg mc./dobę oraz na małpach, u których stosowano dawkę 5, 15 lub 40 mg/kg mc./dobę. Największe dawki stosowane w badaniu ustalającym zakres dawkowania u szczurów (zakres dawkowania od 20 do 640 mg/kg mc./dobę) i u małp (zakres dawkowania od 5 do 80 mg/kg mc./dobę) wykazywały działanie toksyczne na wątrobę, układ żółciowy i nerki. Działanie toksyczne na te same narządy stwierdzono również w badaniach, w których klarytromycynę podawano drogą doustną.

Z powodu silnego podrażnienia żyły w trwających miesiąc badaniach prowadzonych na szczurach i małpach, którym podawano odpowiednio 160 mg/kg mc./dobę i 40 mg/kg mc./dobę, nie było możliwe podanie dawek na tyle wysokich, by wystąpiło wyraźne działanie toksyczne na narząd docelowy.

Dawki nie powodujące działania toksycznego u szczurów i małp, ustalone w trwających miesiąc badaniach toksyczności podostrej, wynosiły odpowiednio 50 mg/kg mc./dobę i 15 mg/kg mc./dobę. Podawanie większych dawek powodowało podrażnienie żyły.

Działanie embriotoksyczne

Badania na ciężarnych samicach szczurów, królików i małp wykazały, że pomimo istotnego działania toksycznego na matki, objawiającego się podrażnieniem żył, zmniejszeniem przyjmowania pokarmu i zmniejszeniem przyrostu masy ciała, nie stwierdzono działania embriotoksycznego i teratogennego klarytromycyny podawanej dożylnie.

Działanie mutagenne

W badaniach mutagenności (test Amesa) nie wykazano potencjalnego działania mutagennego leku w stężeniu wynoszącym 25 µg na płytkę Petriego lub niższym. Stężenie leku wynoszące 50 µg/płytkę powodowało działanie toksyczne na wszystkie badane szczepy bakteryjne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie ma.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Brak dotychczas klinicznie udokumentowanych badań dotyczących zgodności farmaceutycznej z innymi roztworami do podawania dożylnego.

Do roztworu klarytromycyny nie należy dodawać leków ani substancji chemicznych, jeśli nie sprawdzono wcześniej ich wpływu na właściwości fizykochemiczne roztworu do wlewu.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła.

Przygotowany roztwór przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C i zużyć w ciągu 24 godzin.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość pojemnika

Fiolki z bezbarwnego szkła, zaopatrzone w gumowy korek liofilizacyjny i kapsel aluminiowy.

1 lub 10 fiolek pakowane są wraz z ulotką w tekturowe pudełko.

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

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

Przygotowanie roztworu

Roztwór podstawowy

Do fiolki zawierającej 500 mg klarytromycyny wstrzyknąć 10 ml wody oczyszczonej. Wstrząsnąć aż do rozpuszczenia.

1 ml roztworu podstawowego zawiera 50 mg klarytromycyny.

Roztwór do infuzji dożylniej

Roztwór podstawowy rozcieńczyć do 250 ml 5% roztworu glukozy lub 0,9% roztworu chlorku sodu.

1 ml otrzymanego roztworu do wlewu dożylnego zawiera 2 mg klarytromycyny.

Roztwory do wlewu dożylnego zachowują trwałość przez 6 godzin w temperaturze 25°C.

Zgodnie z zasadami poprawnego postępowania roztwory powinny być podane bezpośrednio po przygotowaniu. Roztwór podstawowy i roztwór do infuzji zachowuje trwałość przez 48 godzin w temperaturze 5°C i przez 24 godzin w temperaturze 25°C. Jednak ze względów mikrobiologicznych roztwory laktobionianu klarytromycyny - podstawowy i do infuzji - nie powinny być przechowywane dłużej niż 24 godziny w temperaturze 5°C.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

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

10319

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

26.03.2004

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -07- 09

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

up**14'05'08ost

Nota prawna

Polfa Tarchomin S.A. dokłada wszelkich starań, aby umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego informacje były ścisłe i poprawne. Pomimo tego Polfa Tarchomin S.A. nie może zagwarantować, że informacje umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego są w każdym momencie kompletne oraz aktualne.

Jakiegokolwiek wykorzystywanie lub stosowanie preparatów, leków i środków Polfy Tarchomin S.A., zwłaszcza wydawanych na receptę, a także wszelkich innych informacji zawartych w tym serwisie, odbywać się może jedynie po wcześniejszej konsultacji z lekarzem i zapoznaniu się z informacją dołączoną do każdego sprzedawanego preparatu lub leku. Polfa Tarchomin S.A. nie ponosi odpowiedzialności za skutki wykorzystania informacji pobranych z niniejszego serwisu.

Środki farmaceutyczne Polfy Tarchomin S.A. są dopuszczone do obrotu w Polsce na podstawie odpowiednich przepisów prawa oraz decyzji organów administracyjnych.

Prawa autorskie do Charakterystyki Produktu Leczniczego przysługują Polfie Tarchomin S.A. Jakiegokolwiek drukowanie, kopiowanie i inne rodzaje wykorzystania mogą odbywać się jedynie i wyłącznie w celach niekomercyjnych, w zakresie użytku własnego. Inne wykorzystania mogą następować wyłącznie za pisemną zgodą Polfy Tarchomin S.A.

Nazwy handlowe umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego stanowią zarejestrowane znaki towarowe i jakiegokolwiek ich wykorzystywanie odbywać się może jedynie za zgodą ich właścicieli.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SYNTARPEN, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 1 g kloksacyliny (*Cloxacillinum*) w postaci kloksacyliny sodowej.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kloksacylina jest stosowana w zakażeniach wywoływanych przez gronkowce.

- Zakażenia skóry i tkanek miękkich (czyracznosc)
- Zapalenie wsierdza, zakażenia ośrodkowego układu nerwowego
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych
- Ropne powikłania pooperacyjne i pooperacyjne
- Zapalenie kości i stawów, głównie pourazowe; w późniejszym etapie leczenia podaje się postać doustną
- Posocznica

Uwaga! Przed rozpoczęciem leczenia kloksacyliną należy przeprowadzić badanie lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju. Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana leku.

W przypadku, kiedy szczep wrażliwy na kloksacylinę jest także wrażliwy na penicylinę, należy stosować penicylinę benzylową, która wykazuje wyższą aktywność od kloksacyliny w stosunku do wrażliwych szczepów gronkowców.

Podając kloksacylinę należy uwzględnić oficjalne wytyczne, dotyczące odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Wielkość dawki zależy od stopnia ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała.

Dorośli

W zależności od rodzaju i nasilenia zakażenia stosuje się domięśniowo lub dożylnie 1-2 g co 4-6 godzin.

Maksymalna dawka dobową wynosi 12 g.

Dzieci

Zwykle stosuje się dożylnie lub domięśniowo od 100 do 200 mg/kg mc. na dobę w 4 dawkach podzielonych (co 6 godzin). W ciężkich zakażeniach dawkę można zwiększyć od 100 do 300 mg/kg mc. na dobę w 4-6 dawkach podzielonych.

Zapalenie płuc wywołane przez *Staphylococcus aureus*

Dorośli: 1-2 g dożylnie lub domięśniowo co 6 godzin przez 10 do 14 dni.

Dzieci powyżej 5 lat: 50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie lub domięśniowo co 6 godzin przez 10-14 dni.

Dzieci w wieku od 2 miesięcy do 5 lat: 25-50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) doustnie co 6 godzin, w skojarzeniu z gentamycyną w dawce 7,5 mg/kg mc. podawaną dożylnie w 1-3 podzielonych dawkach przez co najmniej 3 tygodnie.

Szpitalne zapalenie płuc

Dorośli: 1-2 g dożylnie co 6 godzin, w skojarzeniu z gentamycyną 5-7 mg/kg mc. w dawkach podzielonych przez 7 dni.

Dzieci: 50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie co 6 godzin, w skojarzeniu z gentamycyną w dawce 7,5 mg/kg mc. w 1-3 dawkach podzielonych przez 7 dni.

W szpitalach o dużym rozpowszechnieniu szczepów metacylioopornych *Staphylococcus aureus*: stosuje się wankomycynę.

Ropne zapalenie mięśni

Dorośli: 2 g dożylnie lub domięśniowo co 6 godzin przez 5-10 dni (jeśli wystąpi poprawa kliniczna, można zmienić na podanie doustne 500 mg co 6 godzin).

Dzieci: 25-50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie lub domięśniowo co 6 godzin przez 5-10 dni. Jeśli wystąpi poprawa można zmienić na podanie doustne 12,5-25 mg/kg mc. (maksymalnie 500 mg) co 6 godzin.

Septyczne zapalenie stawów - leczenie empiryczne

Dorośli: 2 g dożylnie lub domięśniowo co 6 godzin, w skojarzeniu z ceftriaksonem, 1-2 g dożylnie lub domięśniowo co 24 godziny.

Dzieci powyżej 2 miesięcy: 25-50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie lub domięśniowo co 6 godzin, w skojarzeniu z ceftriaksonem, podawanym dożylnie lub domięśniowo w dawce 25-50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) co 24 godziny.

Noworodki: 25-50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie lub domięśniowo co 6 godzin, w skojarzeniu z cefotaksymem, podawanym dożylnie w dawce 50-75 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) co 8 godzin.

Septyczne zapalenie stawów wywołane przez *Staphylococcus aureus*

Dorośli: 2 g dożylnie lub domięśniowo co 6 godzin przez 2-3 tygodnie (gdy czas trwania leczenia pozajelitowego jest mniejszy niż 2-3 tygodnie, dodatkowo należy zastosować 1 g doustnie co 6 godzin).

Dzieci powyżej 5 lat: 25-50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie lub domięśniowo co 4-6 godzin przez 4-6 dni (lub do wystąpienia poprawy klinicznej), a następnie 25 mg/kg mc. (maksymalnie 500 mg) doustnie, co 6 godzin do zakończenia 2-3 tygodniowego okresu leczenia, lub 25 mg/kg mc. (maksymalnie 500 mg) doustnie co 6 godzin, do zakończenia 2-3 tygodniowego cyklu leczenia, po zastosowaniu ceftriaksonu dożylnie lub domięśniowo w dawce 50-75 mg/kg mc. (maksymalnie 1 g) co 24 godziny przez 4-6 dni (lub do wystąpienia poprawy klinicznej).

Dzieci w wieku od 2 miesięcy do 5 lat: 25-50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie lub domięśniowo co 4-6 godzin, w skojarzeniu z ceftriaksonem podawanym dożylnie lub domięśniowo 50-75 mg/kg mc. (maksymalnie 1 g) co 24 godziny przez 4-6 dni (lub do wystąpienia poprawy klinicznej), a następnie 12,5 mg/kg mc. (maksymalnie 500 mg) doustnie, raz na 6 godzin do zakończenia okresu leczenia 2-3 tygodni.

Noworodki: 25-50 mg/kg mc. dożylnie lub domięśniowo (maksymalnie 2 g) co 4-6 godzin,

w skojarzeniu z cefotaksymem 50-75 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) co 8 godzin przez 4-6 dni (lub do wystąpienia poprawy klinicznej), a następnie 12,5 mg/kg mc. doustnie (maksymalnie 500 mg), co 6 godzin do zakończenia 2-3 tygodniowego okresu leczenia.

Infekcyjne zapalenia wsierdza - początkowe leczenie empiryczne

Dorośli: 2 g dożylnie co 4 godziny, w skojarzeniu z benzylopenicyliną podawaną w dawce 3 mln j.m. co 4 godziny i gentamycyną 2 mg/kg mc. co 8 godzin, dożylnie.

Dzieci: 50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie co 4 godziny, w skojarzeniu z benzylopenicyliną 50000 j.m. kg mc. (maksymalnie 3 mln j.m.) co 4 godziny i gentamycyną 2,5 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg) co 8 godzin, dożylnie.

Zapalenie wsierdza wywołane przez szczepy metycylinowrażliwe *Staphylococcus aureus*

Dorośli: 2 g dożylnie co 4 godziny przez 6 tygodni, dodatkowo przez pierwsze 7 dni należy zastosować gentamycynę w dawce 1 mg/kg mc. co 8 godzin, w podaniu dożylnym.

Dzieci: 50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie co 4 godziny w ciągu 6 tygodni. Dodatkowo należy przez pierwsze 7 dni zastosować gentamycynę w dawce 1 mg/kg mc. co 8 godzin, w podaniu dożylnym.

Posocznica - początkowe leczenie empiryczne

Dorośli i dzieci powyżej 5 lat: 2g dożylnie co 4-6 godziny, alternatywnie w skojarzeniu z gentamycyną podawaną dożylnie w dawce 5-7 mg/kg mc. co 24 godziny lub gentamycyną 1,5 mg/kg mc., podawaną dożylnie lub domięśniowo co 8 godzin.

Dzieci w wieku od 2 miesięcy do 5 lat: 50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie co 4-6 godzin, w skojarzeniu z ceftriaksonem 50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie lub domięśniowo co 24 godziny.

Noworodki: 50 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie co 4-6 godzin, w skojarzeniu z cefotaksymem 50-75 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g) dożylnie co 8 godzin.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4)

Należy zachować ostrożność stosując antybiotyk u pacjentów z niewydolnością nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki leku lub wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami.

Czas leczenia

Czas leczenia zależy od ciężkości i rodzaju zakażenia.

Antybiotyk należy podawać jeszcze przez 2 do 4 dni po ustąpieniu objawów.

Sposób podawania

Kloksacylinę można podawać we wstrzyknięciach domięśniowych lub dożylnych, w infuzji dożylniej lub w postaci wstrzyknięć do jamy opłucnej. We wstrzyknięciach dożylnych należy podawać kloksacylinę przez 2 minuty.

Roztwory należy przygotowywać tuż przed podaniem.

W infuzji dożylniej kloksacylinę należy podawać przez 30-40 minut.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne antybiotyki beta-laktamowe.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed podaniem kloksacyliny należy przeprowadzić dokładny wywiad z pacjentem odnośnie występowania w przeszłości nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne leki.

Bardzo rzadko w czasie leczenia kloksacyliną mogą wystąpić ciężkie objawy nadwrażliwości w postaci reakcji anafilaktycznej. Większe prawdopodobieństwo takiej reakcji występuje po podaniu antybiotyku

drogą parenteralną. Prawdopodobieństwo reakcji nadwrażliwości jest większe u osób ze skłonnością do reakcji alergicznych na wiele różnych substancji oraz u pacjentów z astmą oskrzelową. Reakcje takie opisywano u osób z alergią na penicylinę.

Jeśli u pacjenta wystąpi wstrząs anafilaktyczny lub obrzęk naczynioruchowy, w pierwszej kolejności należy podać adrenalinę, następnie lek przeciwhistaminowy, a jako ostatni – kortykosteroid. Należy również monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze krwi).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych występują najczęściej u pacjentów otrzymujących duże dawki leku i (lub) z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek i ustępują po odstawieniu leku (patrz punkt 4.8). Z tego powodu w trakcie długotrwałego stosowania kloksacyliny należy okresowo kontrolować czynność nerek, wątroby oraz morfologię krwi obwodowej.

W przypadku wystąpienia niewydolności nerek powiązanej z zaburzeniami czynności wątroby należy regularnie monitorować stężenia kloksacyliny w surowicy krwi.

Przedłużone stosowanie kloksacyliny, może sporadycznie powodować nadmierny wzrost opornych bakterii lub drożdżaków. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy nadkażenia.

Jeśli wystąpi ciężka, uporczywa biegunka, należy wziąć pod uwagę możliwość rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy (w większości przypadków wywołanego przez *Clostridium difficile*). W takim przypadku należy przerwać stosowanie kloksacyliny i rozpocząć odpowiednie leczenie. Podawanie środków hamujących perystaltykę jest przeciwwskazane.

U pacjentów z mukowiscydozą należy kontrolować stężenie kloksacyliny w surowicy krwi i rozważyć podanie większej dawki.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pacjenci uczuleni na cefalosporyny mogą wykazywać nadwrażliwość również na kloksacylinę (tak zwana krzyżowa alergia).

Probenecyd zwiększa stężenie kloksacyliny w surowicy oraz wydłuża jej okres półtrwania.

Leki przeciwzakrzepowe: kloksacylina nasila działanie leków przeciwzakrzepowych (np. warfaryna), co może prowadzić do krwotoku.

Metotreksat: kloksacylina może powodować zwolnienie eliminacji metotreksatu przez kanaliki nerkowe, co prowadzi do wzrostu toksyczności metotreksatu.

Doustne środki antykoncepcyjne: kloksacylina może zmniejszać skuteczność doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny. Zaleca się stosowanie dodatkowo niehormonalnych metod antykoncepcji u pacjentek otrzymujących ten antybiotyk.

Ampicylina i kwas fusydynowy: kloksacylina wykazuje synergizm z ampicyliną i kwasem fusydynowym.

Erytromycyna, tetracykliny, chloramfenikol wraz z kloksacyliną działają antagonistycznie.

Antybiotyki aminoglikozydowe i kloksacylina są niezgodne fizykochemicznie, należy unikać stosowania jednoczesnego stosowania tych antybiotyków.

Prokwanil może powodować spadek stężenia kloksacyliny w surowicy i obniżać skuteczność leczenia.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych:

Stosowanie kloksacyliny wpływa na wyniki oznaczeń 17-oksosteroidów i oksogennych steroidów w moczu oraz może powodować fałszywie dodatnie wyniki oznaczania glukozy w moczu metodami redukcyjnymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ponieważ brak jest odpowiednio liczebnych, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych, oraz ponieważ wyniki badań nad rozmnażaniem u zwierząt nie zawsze w pełni odzwierciedlają działanie leku na płód u ludzi, kloksacylinę można podawać kobietom w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Karmienie piersią

Kloksacylina przenika do mleka. Podczas podawania kloksacyliny kobietom karmiącym piersią należy zachować ostrożność, ponieważ lek może powodować działania niepożądane u karmionego dziecka (uczulenie, biegunkę, zakażenie drożdżakami).

Płodność

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania kloksacyliny u ludzi. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu kloksacyliny na sprawność psychofizyczną.

4.8 Działania niepożądane

Kloksacylina, tak jak wszystkie penicyliny jest najczęściej dobrze tolerowana, a działania niepożądane występują stosunkowo rzadko.

Częstość działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego określono następująco:
bardzo często ($\geq 1/10$),
często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),
rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),
bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),
nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: przemijająca eozynofilia, leukopenia, neutropenia, zaburzenia czynności płytek krwi, małopłytkowość, agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: natychmiastowe reakcje alergiczne (obrzęk naczynioruchowy, skurcz kratni, skurcz oskrzeli, spadek ciśnienia, zapaść naczyniowa, śmierć), opóźnione reakcje alergiczne takie jak gorączka, złe samopoczucie, bóle mięśni, bóle stawów, bóle brzucha, wysypki skórne (mogą wystąpić 48 godzin do 2-4 tygodni po rozpoczęciu terapii), objawy choroby posurowiczej, alergiczne zapalenie naczyń.

Reakcje nadwrażliwości występują najczęściej u pacjentów uczulonych na wiele alergenów, z astmą, katarem siennym lub pokrzywką w wywiadzie, którym podaje się duże dawki leku, zwłaszcza parenteralnie.

W przypadku wystąpienia którejś z wyżej wymienionych reakcji uczuleniowych należy natychmiast odstawić lek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko: objawy neurotoksyczności (przemijająca nadmierna ruchliwość, pobudzenie, niepokój, senność, stan dezorientacji i (lub) zawroty głowy). Objawy te pojawiają się głównie u pacjentów z niewydolnością nerek otrzymujących duże dawki leku.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka

Bardzo rzadko: nudności, wymioty, rzekomobłoniaste zapalenie jelit, zapalenie jamy ustnej, czarny język włochaty.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: podwyższona aktywność aminotransferaz, a w pojedynczych przypadkach może wystąpić żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby. Objawy te mijają po odstawieniu produktu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: wysypka, świąd, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, pęcherzowe złuszczone zapalenie skóry.

Natychmiastowe wystąpienie pokrzywki świadczy o reakcji alergicznej na kloksacylinę i wówczas należy zaprzestać leczenia. Wysypki skórne mogą wystąpić 48 godzin do 2-4 tygodni po rozpoczęciu terapii, jako opóźnione reakcje uczuleniowe.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: bezmocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności kanalików nerkowych. Objawami tych zaburzeń są najczęściej wysypka, gorączka, eozynofilia, krwiomocz, białkomocz. Występują one, najczęściej u pacjentów otrzymujących duże dawki leku i (lub) z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Ustępują po odstawieniu leku.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: zaczerwienienie skóry w miejscu podania lub zakrzepowe zapalenie żył;

Bardzo rzadko: gorączka, ból i zawroty głowy – ustępują po odstawieniu leku.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W wyniku przedawkowania leku mogą pojawić się nasilone działania niepożądane. W razie przedawkowania należy przerwać podawanie leku, monitorować podstawowe czynności życiowe i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie postępowanie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, penicyliny odporne na β -laktamazy, kod ATC: J01CF02

Kloksacylina jest antybiotykiem należącym do grupy penicylin półsyntetycznych pochodnych izoksazolu. Mechanizm działania bakteriobójczego kloksacyliny polega na hamowaniu biosyntezy

ściany komórkowej bakterii. Kloksacylina w wyniku blokowania aktywności transpeptydazy, hamuje tworzenie wiązań pomiędzy pentapeptydami glikopeptydu ściany komórkowej bakterii. Następnie, na skutek aktywacji hydrolaz komórkowych, dochodzi do lizy komórki bakteryjnej. Antybiotyk ten charakteryzuje się opornością na penicylinazy gronkowcowe. Wykazuje synergizm z kwasem fusydowym i ampicyliną.

Zakres działania przeciwbakteryjnego kloksacyliny *in vitro* obejmuje:

Bakterie Gram-dodatnie

Staphylococcus spp. – kloksacylina najsilniej działa na gronkowce, również na szczepy odporne na penicylinę benzylową. Wykazuje cztery do ośmiu razy wyższą aktywność wobec *Staphylococcus aureus* niż metycylina. Nie działa na szczepy metycylinooporne.

Ponadto działa na paciorkowce β -hemolizujące, *Streptococcus pneumoniae* oraz na beztlenowe ziarniaki.

Bakterie Gram-ujemne

Kloksacylina działa na ziarniaki Gram-ujemne znacznie słabiej niż na gronkowce. Wrażliwe na nią są dwoinki z rodzaju *Neisseria* (np. *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*).

Mimo iż w warunkach *in vitro* kloksacylina działa na różne szczepy bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, to w klinice stosowana jest najczęściej w zakażeniach wywołanych przez gronkowce.

W zakażeniach wywołanych przez pałeczki Gram-ujemne i drobnoustroje z rodzaju *Enterococcus* kloksacylina jest nieskuteczna.

Szczepy gronkowców odporne na kloksacylinę wykazują również oporność na inne penicyliny i cefalosporyny (całkowita oporność krzyżowa).

Większość szczepów gronkowców (w niektórych środowiskach nawet ponad 90%) wytwarza penicylinazy; ale jeśli szczep wrażliwy na kloksacylinę jest także wrażliwy na penicylinę, należy stosować penicylinę benzylową, która wykazuje wyższą aktywność od kloksacyliny w stosunku do wrażliwych szczepów gronkowców.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kloksacylina zachowuje stabilność w środowisku kwaśnym, co umożliwia jej podawanie również w postaci doustnej.

Po podaniu domięśniowym 500 mg kloksacyliny maksymalne stężenie w surowicy krwi wynoszące 15 $\mu\text{g/ml}$ występuje po około 30 minutach.

Po podaniu 2 g kloksacyliny w infuzji dożylniej w czasie 20 minut maksymalne stężenie wynosi 280 $\mu\text{g/ml}$, a w czasie 30 minut maksymalne stężenie wynosi 100 $\mu\text{g/ml}$. Po 2 godzinach stężenie wynosi 0,6 $\mu\text{g/ml}$

Dystrybucja

Kloksacylina z białkami krwi wiąże się w około 95%.

Kloksacylina dobrze przenika do zmienionych zapalnie kości i stawów, płynu opłucnowego, maziowego, jam surowiczych, ropy. Przenika przez łożysko i do mleka. Do płynu mózgowo-rdzeniowego kloksacylina przenika tylko w stanach zapalnych.

Eliminacja

Okres półtrwania wynosi 30 minut do 45 minut. U pacjentów z niewydolnością nerek zwiększa się do 1 – 2 godzin.

Kloksacylina wydalana jest głównie przez nerki (około 40 do 60%), w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydalania kanalikowego, oraz w niewielkiej ilości z żółcią (około 10%).

Kloksacylina jest w minimalnym stopniu usuwana metodą hemodializy i dializy otrzewnowej, do 5%.

U pacjentów z mukowiscydozą eliminacja kloksacyliny następuje trzy razy szybciej niż u zdrowych pacjentów. W tej grupie pacjentów stosuje się większe dawki przy jednoczesnym monitorowaniu stężenia w surowicy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak informacji o przeprowadzeniu długookresowych badań na zwierzętach, dotyczących właściwości mutagennych, rakotwórczych oraz teratogennych kloksacyliny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Kloksacyliny nie należy mieszać z aminoglikozydami, tetracyklinami, erytromycyną, polimyksyną B oraz preparatami krwi i hydrolizatami białkowymi. W przypadku konieczności podania kloksacyliny z innym lekiem, oba produkty należy podać osobno, w różne miejsca, zachowując około godziny odstępu.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem fiolki

2 lata

Po otwarciu fiolki i przygotowaniu roztworu

Roztwory kloksacyliny należy podawać bezpośrednio po przygotowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać fiolkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po sporządzeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana o pojemności 20 ml zabezpieczona korkiem gumowym i aluminiowym kapslem w tekturowym pudełku.

1 g proszku

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

Przygotowanie roztworów

Wstrzyknięcie domięśniowe

1 g proszku rozpuścić w 4 ml wody do wstrzykiwań.

Wstrzyknięcie dożylnie

1 g proszku rozpuścić w 20 do 40 ml wody do wstrzykiwań. Wstrzykiwać powoli w ciągu 2 minut.

Infuzja dożylna

Zawartość fiołki należy rozpuścić w około 500 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy i podawać przez 30 do 40 minut.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9289

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 kwietnia 2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 listopada 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

grudzień 2018

2008 -07- 15

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMOTAKS 1 g tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 1 g amoksycyliny (*Amoxicillinum*) w postaci amoksycyliny trójwodnej.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki barwy białej do jasnokremowej, bez plam i wykruszeń. Przełom tabletki biały lub jasno-kremowy. Tabletki są obustronnie wypukłe z wgłębieniem pośrodku, umożliwiającym podział tabletki na dwie równe części.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie ucha, gardła, zatok) wywołane przez *Streptococcus spp.* (szczepy α - i β -hemolizujące), *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*.
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołane przez *Streptococcus spp.* (szczepy α - i β -hemolizujące), *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*.
- Zakażenia układu moczowego wywołane przez *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*.
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez *Streptococcus spp.* (szczepy α - i β -hemolizujące), *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*.
- Ostra, niepowikłana rzeżączka wywołana przez *Neisseria gonorrhoeae*.
- Zapobieganie zapaleniu wsierdza przed zabiegami torakochirurgicznymi, stomatologicznymi i na drogach oddechowych u osób ze zwiększonym ryzykiem.

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

Uwaga! Przed rozpoczęciem leczenia amoksycyliną należy przeprowadzić badanie lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju. Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana leku.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wziąć pod uwagę miejscowe oficjalne wytyczne dotyczące stosowania antybiotyków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wielkość dawki zależy od stopnia ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała.

W razie konieczności podania mniejszej dawki, dostępne są kapsułki o mocy 250 mg i 500 mg.

Dorośli i dzieci powyżej 10 lat (o masie ciała powyżej 40 kg)

Zwykle stosuje się dawkę 250 mg do 500 mg co 8 godzin.

W ciężkich zakażeniach dawkę można zwiększyć do 6 g na dobę.

Zapalenie ucha, gardła - w zakażeniach lekkich i umiarkowanych - 250 mg co 8 godzin; w ciężkich zakażeniach - 500 mg co 8 godzin lub 750 mg co 12 godzin.

Zakażenia układu moczowego - 250 mg co 8 godzin; w ciężkich zakażeniach - 500 mg co 8 godzin.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich - 250 mg co 12 godzin; w ciężkich zakażeniach - 500 mg co 8 godzin.

Zakażenia dolnych dróg oddechowych - 500 mg co 8 godzin.

Rzeżączka - jednorazowo 3 g.

Zapobieganie zapaleniu wsierdza – 3 g do 4 g na 1 godzinę przed zabiegiem, w uzasadnionych przypadkach kolejną dawkę można podać po 8 godzinach.

Dzieci do 10 lat (o masie ciała do 40 kg)

Zwykle stosuje się dawkę 20 mg/kg mc./dobę w 3 dawkach podzielonych (co 8 godzin).

W zakażeniach ciężkich lub wywołanych mniej wrażliwymi bakteriami dawkę amoksycyliny można zwiększyć do 40 mg/kg mc./dobę w 3 dawkach podzielonych (co 8 godzin).

Rzeżączka - jednorazowo 50 mg/kg mc.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z lekką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny powyżej 30 ml/minutę) zmiana schematu dawkowania nie jest konieczna.

Schemat dawkowania u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek

Dorośli

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka	Przerwa między dawkami
30-10	250 mg lub 500 mg*	12 godzin
<10	250 mg lub 500 mg*	24 godziny

* w zależności od ciężkości zakażenia

Czas leczenia

Antybiotyk należy podawać jeszcze przez 3 do 4 dni po ustąpieniu objawów.

Leczenie większości zakażeń, z wyjątkiem rzeżączki, powinno trwać około 7 dni.

W przypadku zakażeń wywoływanych przez *Streptococcus spp.* antybiotyk należy podawać przez co najmniej 10 dni.

W zakażeniach wywoływanych drobnoustrojami mniej wrażliwymi na amoksycylinę, zaleca się zwiększenie dawki tak jak w przypadku ciężkich zakażeń.

Sposób podawania

Dawki amoksycyliny do 500 mg można podawać bez względu na posiłek, zaś dawkę 750 mg i wyższe należy podawać tuż przed lekkim posiłkiem.

Jeśli podawanie preparatu Amotaks w postaci tabletek lub kapsułek jest niemożliwe (np. małe dzieci), amoksycylinę można podać w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej lub w postaci do podawania pozajelitowego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na penicyliny lub jakiegokolwiek antybiotyk beta-laktamowy (penicyliny, cefalosporyny) lub którykolwiek składnik preparatu.

Mononukleozą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Przed podaniem pacjentowi amoksycyliny należy przeprowadzić dokładny wywiad dotyczący skłonności do reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne alergen.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-062 Warszawa
ul. Miodowa 15

Bardzo rzadko w czasie leczenia amoksycyliną mogą wystąpić ciężkie objawy nadwrażliwości w postaci reakcji anafilaktycznej. Większe prawdopodobieństwo takiej reakcji występuje po podaniu antybiotyku drogą parenteralną. Prawdopodobieństwo reakcji nadwrażliwości jest większe u osób ze skłonnością do reakcji alergicznych na wiele różnych substancji. Reakcje takie opisywano u osób z alergią na penicylinę. W przypadku wystąpienia ostrych postaci reakcji alergicznych po podaniu amoksycyliny, antybiotyk należy natychmiast odstawić i podawać preparaty przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz - w przypadku wstrząsu anafilaktycznego i obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu - adrenalinę. Należy również monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie krwi).

- Wysypki podczas stosowania leku częściej występują u pacjentów z mononukleozą oraz u pacjentów z zaburzeniami limfatycznymi, w tym z białaczką limfatyczną.
- Amoksycylinę należy ostrożnie podawać pacjentom z ciężką niewydolnością nerek. W dawkowaniu należy uwzględnić klirens kreatyniny (patrz punkt 4.2).
- Antybiotyk należy również ostrożnie podawać pacjentom ze stwierdzonymi w wywiadzie chorobami przewodu pokarmowego, szczególnie zapaleniem okrężnicy.
- Długotrwałe podawanie antybiotyków może być przyczyną nadmiernego rozwoju niewrażliwych bakterii lub grzybów. W przypadku pojawienia się nowych zakażeń grzybiczych lub bakteryjnych podczas leczenia amoksycyliną, antybiotyk należy natychmiast odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie.
- Antybiotyki o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego (np. makrolidy, penicyliny półsyntetyczne, cefalosporyny) mogą niekiedy wywoływać rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Zaburzenia prawidłowej flory bakteryjnej w jelitach umożliwia namnożenie pałeczki *Clostridium difficile*, której toksyny wywołują objawy kliniczne rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Dlatego pacjenci, u których biegunka wystąpiła podczas stosowania antybiotyku lub wkrótce po jego odstawieniu, nie powinni sami jej leczyć, lecz zwrócić się do lekarza. W przypadku stwierdzenia rzekomobłoniastego zapalenia jelit konieczne jest niezwłoczne przerwanie podawania amoksycyliny i zastosowanie odpowiedniego leczenia. W lżejszych przypadkach wystarcza zwykle odstawienie leku, w cięższych podaje się doustnie metronidazol lub wankomycynę. Przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit lub innych działających zapierająco.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Probenecyd podawany jednocześnie z amoksycyliną opóźnia jej wydalanie przez kanaliki nerkowe, co powoduje wzrost średniego stężenia oraz wydłużenie okresu półtrwania antybiotyku w surowicy krwi.
- Jednoczesne podanie amoksycyliny z chloramfenikolem, erytromycyną lub sulfonamidami może zmniejszyć bakteriobójcze działanie amoksycyliny.
- Jednoczesne podawanie antybiotyków o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego, w tym amoksycyliny, mogą zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych.
- Allopurinol podawany podczas leczenia amoksycyliną zwiększa ryzyko wystąpienia skórnych reakcji uczuleniowych.
- U pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i otrzymujących jednocześnie amoksycylinę zaleca się badanie czasu protrombinowego.
- U pacjentów leczonych amoksycyliną wyniki testów na oznaczanie glukozy w moczu mogą dawać wynik fałszywie dodatni. W przypadku konieczności wykonania takiego oznaczenia zaleca się wykonywanie testów metodami enzymatycznymi.

4.6 Ciąża i laktacja

Badania przeprowadzone na myszach i szczurach, otrzymujących amoksycylinę w dawkach do 10 razy większych od przeciętnych dawek stosowanych u ludzi, nie wykazały teratogenicznego działania leku. Antybiotyk nie wpływał na płodność ani nie powodował uszkodzenia płodu. Jednak z uwagi na brak odpowiednio licznych, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych, lek może być stosowany w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Amoksycylina w niewielkich ilościach przenika do mleka matki, mogąc powodować uczulenie u dziecka. Dlatego podczas jej podawania kobietom karmiącym piersią należy zachować ostrożność.

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

Brak danych dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane pojawiające się po zastosowaniu produktu leczniczego można sklasyfikować jako:

bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),
rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$).

- **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:**

bardzo rzadko: przemijająca trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, wydłużony czas krwawienia i czas protrombinowy.

- **Zaburzenia układu nerwowego:**

bardzo rzadko: przemijająca nadmierna ruchliwość, pobudzenie, niepokój, senność, stan dezorientacji, zawroty głowy - ustępują po odstawieniu antybiotyku. Drgawki mogą pojawić się u pacjentów z niewydolnością nerek lub przyjmujących duże dawki leku.

- **Zaburzenia żołądka i jelit:**

często: biegunka;

niezbyt często: nudności, wymioty;

bardzo rzadko: rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego - może pojawić się podczas trwania lub po zakończeniu terapii.

- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:**

bardzo rzadko: śródmiąższowe zapalenie nerek, bezmocz, krystaluria występują w pojedynczych przypadkach, z reguły u pacjentów otrzymujących duże dawki antybiotyku lub u pacjentów z już istniejącymi zaburzeniami czynności nerek.

- **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:**

bardzo rzadko: kandydoza skóry i błon śluzowych.

- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:**

bardzo rzadko: ból głowy, zmęczenie.

- **Reakcje nadwrażliwości**

Zaburzenia układu immunologicznego:

bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny, objawy choroby posurowiczej.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

niezbyt często: wysypki, świąd, pokrzywka;

rzadko: rumień wielopostaciowy;

bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka, pęcherzowe złuszczone zapalenie skóry, ostra uogólniona osutka krostkowa

Wysypki częściej pojawiają się u pacjentów z mononukleozą oraz u pacjentów z zaburzeniami limfatycznymi, w tym z białaczką limfatyczną.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości dotyczą z reguły pacjentów uczulonych na wiele alergenów, którym podaje się duże dawki leku, zwłaszcza parenteralnie. W przypadku wystąpienia którejs z powyżej przedstawionych reakcji uczuleniowych należy natychmiast odstawić antybiotyki.

- **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:**

niezbyt często: niewielkie, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz asparaginianowej i alaninowej;

bardzo rzadko: zapalenie wątroby i żółtaczka cholestatyczna.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania amoksycyliny mogą pojawić się takie objawy jak: nudności, wymioty, biegunka, zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej, krystaluria.

W przypadku przedawkowania amoksycyliny należy natychmiast odstawić lek i wprowadzić leczenie objawowe oraz monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie krwi).

Amoksycylina może być usuwana z organizmu przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, β -laktamy.

Kod ATC: J 01 CA 04

Amoksycylina jest półsyntetyczną penicyliną o szerokim spektrum działania. Należy do antybiotyków β -laktamowych. Wspólną strukturą występującą we wszystkich lekach tej grupy jest pierścień β -laktamowy z wiązaniem amidowym N-C, podatnym na hydrolityczne działanie β -laktamaz.

Bakteriobójczy mechanizm działania amoksycyliny polega na blokowaniu biosyntezy ściany komórkowej bakterii. Miejscem docelowego działania antybiotyku są białka wiążące penicyliny (PBP). Białka te pełnią funkcje enzymatyczne w powstawaniu struktury przestrzennej peptydoglikanu ściany komórkowej. Antybiotyk jest wrażliwy na działanie β -laktamaz.

Działanie przeciwbakteryjne:

Amoksycylina *in vitro* działa bakteriobójczo na następujące drobnoustroje:

tlenowe bakterie Gram-dodatnie

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus spp.* (tylko szczepy β -laktamazo-ujemne)
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus spp.* (szczepy α - i β -hemolizujące)

Szczepy gronkowców wrażliwe na amoksycylinę ale oporne na metycylinę lub oksacylinę należy uważać jako szczepy oporne na amoksycylinę.

tlenowe bakterie Gram-ujemne

- *Escherichia coli* (tylko szczepy β -laktamazo-ujemne)
- *Haemophilus influenzae* (tylko szczepy β -laktamazo-ujemne)
- *Neisseria gonorrhoeae* (tylko szczepy β -laktamazo-ujemne)
- *Proteus mirabilis* (tylko szczepy β -laktamazo-ujemne)
- *Helicobacter pylori*

Amoksycylina może być stosowana w skojarzeniu z aminoglikozydami, z którymi działa synergicznie lub addycyjnie. Skojarzenie z aminoglikozydami jest szczególnie przydatne w leczeniu ciężkich zakażeń o etiologii *Enterococcus faecalis* lub *Enterococcus faecium*.

Oporność nabyta

Oporność nabyta jest determinowana informacją genetyczną zakodowaną w plazmidzie i polega na syntezie β -laktamazy przez szczepy oporne.

Występuje pełna krzyżowa oporność z ampicyliną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Amoksycylina w postaci trójwodnej jest trwała w środowisku kwaśnym. Po podaniu doustnym łatwo i szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Posiłki, środki alkalinizujące i mleko nie wywierają wpływu na wchłanianie amoksycyliny.

Maksymalne stężenie w surowicy krwi po podaniu doustnym w postaci tabletek lub kapsułek amoksycylina osiąga po 1-2 godzinach i wynosi 1,5 $\mu\text{g/ml}$ do 3,0 $\mu\text{g/ml}$; 3,5 $\mu\text{g/ml}$ do 5 $\mu\text{g/ml}$; 5,5 $\mu\text{g/ml}$ do 7,5 $\mu\text{g/ml}$ oraz 16 $\mu\text{g/ml}$ odpowiednio po podaniu jednorazowych dawek 125 mg, 250 mg, 500 mg lub 3 g.

Okres półtrwania amoksycyliny w surowicy wynosi około 1 godziny, a u pacjentów z niewydolnością nerek wzrasta do 12-16 godzin.

Z białkami osocza wiąże się w około 20%.

Amoksycylina dobrze przenika do narządów i tkanek. Stężenie terapeutyczne osiąga w ślinie, płwocinie, wydzielinie oskrzelowej, w wysięku ucha środkowego, błonach śluzowych nosa oraz zatokach szczękowych. Przenika do cieczy wodnistej oka, płynu osierdziowego, opłucnowego, otrzewnowego oraz żółci.

Do płynu mózgowo-rdzeniowego przenika w niewielkim stopniu tylko w stanie zapalnym opon mózgowo-rdzeniowych.

Amoksycylina przenika przez łożysko i w niewielkich ilościach do mleka matki.

50-70% dawki podanej doustnie wydalane jest w postaci niezmienionej przez nerki, w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Podanie probenecydu wydłuża czas wydalania leku.

Amoksycylina może być usunięta z organizmu przez hemodializę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak długoterminowych badań na zwierzętach dotyczących rakotwórczego działania amoksycyliny. W teście Ames'a i teście konwersji genu u drożdży oraz w teście mikrojądrowym amoksycylina nie wykazywała właściwości mutagennych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

karboksymetyloskrobia sodowa typ A, skrobia kukurydziana 1500, celuloza mikrokrystaliczna, kwas stearynowy, magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie ma.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od wilgoci.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii białej Al/PVC.

Dwa blistry po 8 tabletek (16 szt.) pakowane są wraz z ulotką w tekturowe pudełko.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nie ma specjalnych zaleceń oprócz podanych w punkcie 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

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

6913
R/6913

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

09.12.1996
23.01.2002 / 29.11.2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-05-16

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

TACLAR 250 mg tabletki powlekane

TACLAR 500 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka powlekana zawiera 250 mg lub 500 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).

Substancje pomocnicze, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Taclar 250 mg: tabletki okrągłe, barwy białej lub prawie białej.

Taclar 500 mg: tabletki owalne, barwy białej lub prawie białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Preparat jest wskazany w leczeniu podanych niżej zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na klarytromycynę.

- Zakażenia górnych dróg oddechowych: np. zapalenie migdałków i gardła, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego.
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych: np. ostre i przewlekłe zapalenie oskrzeli, bakteryjne lub atypowe zapalenie płuc.
- Niepowikłane zakażenia skóry.
- Leczenie atypowych mikobakterioz wywoływanych przez kompleks *Mycobacterium avium intracellulare* u pacjentów z AIDS.
- Choroba wrzodowa dwunastnicy wywołana przez *Helicobacter pylori*, najczęściej w skojarzeniu z amoksycyliną i inhibitorem pompy protonowej (np. omeprazolem, lansoprazolem).

Uwaga! Przed rozpoczęciem leczenia klarytromycyną należy przeprowadzić badanie lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może

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

być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju. Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana leku.

Podejmując decyzję o leczeniu produktem Taclar należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wielkość dawki zależy od stopnia ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała.

Dorośli

Zwykle podaje się 250 mg dwa razy na dobę; w ciężkich zakażeniach dawkę można zwiększyć do 500 mg dwa razy na dobę.

W chorobie wrzodowej dwunastnicy wywoływanej przez *Helicobacter pylori* - w zależności od przyjętego schematu np.:

leczenie trójskładnikowe – klarytromycyna - 500 mg, amoksycylina - 1 g, lansoprazol – 30 mg (lub inny inhibitor pompy protonowej w odpowiedniej dawce); leki należy przyjmować jednocześnie, dwa razy na dobę, co 12 godzin, zwykle przez 14 dni.

Dzieci

Zwykle podaje się 15 mg/kg mc. na dobę w dwóch dawkach podzielonych, co 12 godzin. Czas leczenia od 5 do 10 dni.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek, z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min, dawkę leku należy zmniejszyć do połowy i (lub) wydłużyć przerwę między kolejnymi podaniami antybiotyku np. 250 mg raz na dobę lub 250 mg dwa razy na dobę w cięższych zakażeniach. Czas leczenia tych pacjentów nie powinien przekraczać 14 dni.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Klarytromycyna jest metabolizowana głównie w wątrobie. Dlatego u pacjentów z niewydolnością wątroby antybiotyk należy stosować z zachowaniem szczególnych środków ostrożności, regularnie kontrolując parametry czynności wątroby. Jeżeli jest to konieczne, należy odpowiednio zmodyfikować schemat dawkowania. Zazwyczaj u

pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i zachowaną prawidłową czynnością nerek zmiana dawkowania nie jest konieczna.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zmiana dawkowania nie jest konieczna.

Czas leczenia

Czas leczenia zależy od ciężkości i rodzaju zakażenia. Lek stosuje się zwykle od 7 do 14 dni. Leczenie należy kontynuować jeszcze przez 2 kolejne dni po ustąpieniu objawów choroby. W przypadku zakażeń wywołanych przez wrażliwe paciorkowce β -hemolizujące leczenie powinno trwać przez co najmniej 10 dni, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań (np.: gorączki reumatycznej, zapalenia kłębuszków nerkowych).

W erydykacji *Helicobacter pylori* klarytromycynę stosuje się zwykle od 7 do 14 dni.

Leczenie rozsianej postaci zakażenia wywołanego przez kompleks *Mycobacterium avium* (MAC), u pacjentów zakażonych HIV, należy kontynuować dopóki obserwuje się korzystne działanie kliniczne i bakteriologiczne. Klarytromycynę należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami działającymi na *Mycobacterium*.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Lek można stosować niezależnie od posiłków. Pokarm może nieznacznie opóźnić wchłanianie klarytromycyny i jej przemianę do 14-hydroksyklarytromycyny. Nie ma to jednak wpływu na jej biodostępność.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na klarytromycynę lub którykolwiek ze składników preparatu oraz inne antybiotyki z grupy makrolidów.

Ciężka niewydolność wątroby.

Przeciwwskazane jest również jednoczesne leczenie klarytromycyną i którymkolwiek z następujących leków: astemizol, cyzapryd, pimozyd, terfenadyna, ergotamina i dihydroergotamina (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Jeśli w związku z podawaniem klarytromycyny wystąpi reakcja nadwrażliwości, preparat należy natychmiast odstawić i zastosować leczenie objawowe.
- U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby podczas stosowania klarytromycyny należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.2).
- Długotrwałe podawanie antybiotyków może być przyczyną nadmiernego rozwoju niewrażliwych bakterii lub grzybów. W przypadku pojawienia się nowych zakażeń grzybiczych lub bakteryjnych podczas leczenia klarytromycyną, antybiotyk należy natychmiast odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie.
- Powikłaniem wynikającym ze stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym antybiotyków makrolidowych, może być rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Zaburzenia prawidłowej flory bakteryjnej w jelitach umożliwia namnożenie pałeczki *Clostridium difficile*, której toksyny wywołują objawy kliniczne rzekomobłoniastego zapalenia jelit. W zależności od nasilenia objawów (od łagodnego do zagrażającego życiu) należy zastosować odpowiednie leczenie. W lżejszych przypadkach wystarcza zwykle odstawienie antybiotyku, w cięższych podaje się doustnie metronidazol lub wankomycynę. Przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit lub innych działających zapierająco.
- Bakterie odporne na klarytromycynę mogą wykazywać również oporność na inne antybiotyki makrolidowe (tzw. oporność krzyżowa).
- W czasie leczenia klarytromycyną istnieje ryzyko rozwoju oporności pałeczki *Helicobacter pylori* na lek.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane z cytochromem P-450

- Klarytromycyna jest metabolizowana w wątrobie z udziałem izoenzymu 3A cytochromu P-450 (CYP3A). Ma to istotny wpływ na metabolizm innych leków, metabolizowanych również przez CYP3A, stosowanych jednocześnie z klarytromycyną i może powodować zwiększenie stężenia tych leków w surowicy. Następujące leki i grupy leków są metabolizowane przez CYP3A: alprazolam, astemizol, karbamazepina, cylostazol, cyzapryd, cyklosporyna, dizopiramid, alkaloidy sporyszu, lowastatyna, metyloprednizolon, midazolam, omeprazol, doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna), pimozyd, chinidyna, ryfabutyna, sildenafil, symwastatyna, takrolimus,

terfenadyna, triazolam i winblastyna. Podobny rodzaj interakcji, ale z udziałem innych izoenzymów ma miejsce w przypadku fenytoiny, teofiliny i walproinianu.

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z któryms z wyżej wymienionych leków może wymagać zmiany jego dawkowania.

Teofilina. U pacjentów leczonych jednocześnie klarytromycyną i teofiliną obserwowano wzrost stężenia teofiliny w surowicy krwi.

Poniżej wymieniono obserwowane interakcje preparatów erytromycyny i (lub) klarytromycyny z lekami metabolizowanymi przez CYP3A.

Inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA).

Informowano o rzadkich przypadkach rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i inhibitorów reduktazy HMG-CoA, np. lowastatyny lub symwastatyny.

Warfaryna. Klarytromycyna podawana pacjentom stosującym warfarynę nasila jej działanie. U pacjentów tych zaleca się częste oznaczanie czasu protrombinowego.

Cyzapryd, pimozyd. U pacjentów leczonych równocześnie klarytromycyną i cyzaprydem wykazano zwiększenie stężenia cyzaprydu w surowicy. Może to spowodować zmiany w obrazie EKG - wydłużenie odstępu QT oraz zaburzenia rytmu serca takie, jak częstoskurcz komorowy, migotanie komór oraz zaburzenia typu *torsade de pointes*. Podobne zaburzenia obserwowano u pacjentów stosujących równocześnie klarytromycynę i pimozyd (patrz punkt 4.3).

Terfenadyna, astemizol. Informowano o wpływie antybiotyków makrolidowych na metabolizm terfenadyny. Stwierdzono zwiększenie stężenia terfenadyny w surowicy, co sporadycznie wiązano z wystąpieniem niemierności pracy serca z objawami takimi, jak wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy, migotanie komór i zaburzenia typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3). W badaniu z udziałem 14 zdrowych ochotników jednoczesne podawanie tabletek klarytromycyny i terfenadyny spowodowało 2-3 krotny wzrost stężenia kwaśnego metabolitu terfenadyny w surowicy oraz wydłużenie odstępu QT, bez wykrywalnych objawów klinicznych. Podobne działania obserwowano podczas skojarzonego podawania astemizolu i innych antybiotyków makrolidowych.

Chinidyna, dizopiramid. Informowano o zaburzeniach typu *torsade de pointes* w następstwie podawania klarytromycyny z chinidyną lub dizopiramidem. Dlatego podczas jednoczesnego leczenia tymi lekami z klarytromycyną należy kontrolować ich stężenie w surowicy krwi.

Ergotamina, dihydroergotamina. Jednoczesne podawanie klarytromycyny i ergotaminy lub dihydroergotaminy powodowało ostre zatrucie alkaloidami sporyszu, charakteryzujące się skurczem naczyń oraz niedokrwieniem kończyn i innych tkanek, w tym także ośrodkowego układu nerwowego.

Interakcje z innymi lekami

Digoksyna. U pacjentów, którym podawano jednocześnie digoksynę i klarytromycynę (tabletki) obserwowano zwiększenie stężenia digoksyny w surowicy. W przypadku podawania obu leków należy kontrolować stężenie digoksyny w surowicy.

Kolchicyna. Kolchicyna jest substratem zarówno dla CYP3A jak i glikoproteiny P (Pgp), która bierze udział w transporcie na zewnątrz komórki. Klarytromycyna i inne antybiotyki makrolidowe są znanymi inhibitorami CYP3A i Pgp. Kiedy klarytromycyna i kolchicyna są podawane jednocześnie hamowanie Pgp i (lub) CYP3A przez klarytromycynę może powodować zwiększenie narażenia na kolchicynę. Należy kontrolować czy u pacjenta nie występują kliniczne objawy zatrucia kolchicyną.

Toksyczne działanie kolchicyny, po jednoczesnym podaniu klarytromycyny i kolchicyny, obserwowano zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Działanie takie obserwowano niekiedy u pacjentów z niewydolnością nerek. U niektórych z tych pacjentów informowano o zgonach.

Środki antykoncepcyjne. Klarytromycyna nie wpływa na działanie środków antykoncepcyjnych.

Leki przeciwcukrzycowe. U pacjentów stosujących doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę leczonych klarytromycyną należy zachować ostrożność z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

Leki ototoksyczne. Klarytromycyny nie należy stosować w skojarzeniu z lekami działającymi ototoksycznie, szczególnie z antybiotykami aminoglikozydowymi. Jeśli w czasie leczenia klarytromycyną wystąpią szумы uszne i pogorszenie słuchu, należy zalecić wykonanie audiogramu i jeżeli jest to konieczne odpowiednio zmodyfikować schemat dawkowania.

Leki przeciwretrowirusowe. Jednoczesne podawanie doustne klarytromycyny i zydowudyny dorosłym pacjentom zakażonym HIV może spowodować zmniejszenie stężenia zydowudyny w stanie stacjonarnym. Interakcja ta nie występuje u dzieci zakażonych HIV, przyjmujących klarytromycynę w postaci zawiesiny oraz zydowudynę lub dideoksyinozynę. Ponieważ klarytromycyna u dorosłych pacjentów prawdopodobnie wpływa na wchłanianie doustnie podawanej zydowudyny, interakcja ta jest mało prawdopodobna, kiedy klarytromycyna podawana jest dożylnie.

Rytonawir. Badania farmakokinetyczne wykazały, że równoczesne podawanie rytonawiru i klarytromycyny hamuje metabolizmu klarytromycyny. Zahamowaniu ulega również tworzenie aktywnego metabolitu - 14-hydroksyklarytromycyny. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie wymaga to zmiany dawkowania, ze względu na szeroki przedział terapeutyczny klarytromycyny. Natomiast u pacjentów z niewydolnością nerek konieczne jest zmniejszenie dawki klarytromycyny w zależności od klirensu kreatyniny. Jeśli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 50%, a jeśli jest poniżej 30 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 75%. Klarytromycyny w dawce większej niż 1 g na dobę nie należy podawać jednocześnie z rytonawirem.

4.6 Cięża lub laktacja

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie ciąży i karmienia piersią. Klarytromycynę można podawać kobietom w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu. Klarytromycyna przenika do mleka matki, dlatego gdy konieczne jest podawanie klarytromycyny kobietom karmiącym piersią, najbezpieczniej jest odstawić niemowlę od piersi na czas leczenia.

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

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

Brak danych dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane pojawiające się po zastosowaniu produktu leczniczego można sklasyfikować jako:

bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\,000$).

- **Badania diagnostyczne:** często: zwiększenie azotu mocznikowego (BUN); niezbyt często: wydłużenie czasu protrombinowego, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zaburzenia testów czynnościowych wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej); **bardzo rzadko:** hipoglikemia, zwłaszcza u pacjentów stosujących jednocześnie z klarytromycyną preparaty przeciwcukrzycowe lub insulinę.
- **Zaburzenia serca:** **bardzo rzadko:** wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy, zaburzenia typu *torsade de pointes*.
- **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** niezbyt często: zmniejszenie liczby krwinek białych, trombocytopenia.
- **Zaburzenia układu nerwowego:** często: ból głowy, zaburzenia węchu; **bardzo rzadko:** zawroty głowy, parestezje, drgawki.
- **Zaburzenia ucha i błędnika:** rzadko: szumy uszne; **bardzo rzadko:** przemijająca utrata słuchu.
- **Zaburzenia żołądka i jelit:** często: nudności, wymioty, biegunka, bóle w nadbrzuszu, niestrawność, zapalenie jamy ustnej, przemijające przebarwienie języka, zaburzenia smaku (metaliczny lub gorzki smak w ustach); **bardzo rzadko:** zapalenie trzustki, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu.
- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** **bardzo rzadko:** śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek.
- **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni.
- **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** często: grzybica jamy ustnej.

Tak jak w przypadku innych antybiotyków, długotrwałe stosowanie klarytromycyny może powodować wzrost niewrażliwych drobnoustrojów.

- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** często: zmiany zapalne w miejscu wkłucia, tkliwość, zapalenie żył i ból.
- **Reakcje nadwrażliwości:**
Zaburzenia układu immunologicznego: bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: rzadko: pokrzywka; bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień.
W przypadku wystąpienia którejś z powyżej przedstawionych reakcji uczuleniowych należy natychmiast odstawić lek.
- **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** niezbyt często: zaburzenia czynności wątroby, zwykle przemijające i ustępujące całkowicie po zakończeniu leczenia, zapalenie wątroby z żółtaczką zastoinową lub bez; bardzo rzadko: niewydolność wątroby w pojedynczych przypadkach prowadząca do zgonu opisywano zwłaszcza u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby lub otrzymujących inne preparaty działające hepatotoksycznie.
- **Zaburzenia psychiczne:** bardzo rzadko: niepokój, bezsenność, omamy, psychozy, dezorientacja, depersonalizacja, koszmary senne, splątanie.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania klarytromycyny pojawiają się nasilone zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego lub inne opisane w punkcie 4.8. W przypadku przedawkowania należy odstawić antybiotyk i zastosować leczenie objawowe i wspomagające. W celu usunięcia niewchłoniętej klarytromycyny należy wykonać płukanie żołądka. Jeśli konieczne należy monitorować podstawowe czynności życiowe. Opisano jeden przypadek pacjenta z chorobą dwubiegunową w wywiadzie, u którego po przyjęciu 8 g klarytromycyny wystąpiły zaburzenia psychiczne, zachowanie paranoidalne, hipokaliemia i hipokseミア.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych hemodializa ani dializa otrzewnowa nie zmniejszają stężeń klarytromycyny w surowicy.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy

Kod ATC: J 01 FA 09

Klarytromycyna jest półsyntetyczną pochodną erytromycyny A. Działa przeciwbakteryjnie przyłączając się do podjednostek 50S rybosomów w komórkach wrażliwych bakterii i hamując syntezę białka. *In vitro* klarytromycyna działa zarówno na standardowe szczepy bakteryjne, jak i na szczepy wyizolowane od pacjentów.

Klarytromycyna działa na wiele tlenowych i beztlenowych bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Minimalne stężenie hamujące (MIC) klarytromycyny jest około dwa razy mniejsze niż erytromycyny.

Badania *in vitro* wskazują również na bardzo silne działanie klarytromycyny na *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Helicobacter pylori*. Dane z badań *in vitro* oraz *in vivo* wykazują skuteczność tego antybiotyku wobec istotnych z klinicznego punktu widzenia drobnoustrojów z rodzaju *Mycobacterium*. W badaniach *in vitro* wykazano brak wrażliwości na klarytromycynę drobnoustrojów z rodziny *Enterobacteriaceae* i rodzaju *Pseudomonas* oraz innych Gram-ujemnych pałeczek nie powodujących fermentacji laktozy.

Następujące drobnoustroje są wrażliwe na klarytromycynę *in vitro* i *in vivo*:

tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*,

tlenowe bakterie Gram-ujemne

Haemophilus influenzae, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*,

inne drobnoustroje

Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR),

mykobakterie:

Mycobacterium leprae, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, kompleks *Mycobacterium avium* (MAC), w skład którego wchodzi *Mycobacterium avium* i *Mycobacterium intracellulare*.

Wytwarzanie beta-laktamazy nie powinno wywierać wpływu na aktywność klarytromycyny.

Uwaga. Większość szczepów gronkowców opornych na metycylinę i oksacylinę jest także oporna na klarytromycynę.

bakterie mikroaerofilne

Helicobacter pylori

Badania wykazały, że następujące drobnoustroje są wrażliwe na klarytromycynę *in vitro*, jednak znaczenie kliniczne tych badań nie zostało potwierdzone właściwie udokumentowanymi badaniami klinicznymi:

tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Streptococcus agalactiae, *Streptococcus* (grupa C, F, G), *Streptococcus viridans*,

tlenowe bakterie Gram-ujemne

Bordetella pertussis, *Pasteurella multocida*,

beztlenowe bakterie Gram-dodatnie

Clostridium perfringens, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*,

beztlenowe bakterie Gram-ujemne

Bacteroides melaninogenicus,

inne bakterie

Borrelia burgdorferi, *Treponema pallidum*, *Campylobacter jejuni*.

Mikrobiologicznie aktywnym metabolitem klarytromycyny u człowieka jest 14-hydroksyklarytromycyna, która wykazuje tę samą lub 2 razy słabszą aktywność niż związek macierzysty w stosunku do większości bakterii, z wyjątkiem *H. influenzae*, na którą działa 2 razy silniej. Związek macierzysty i 14-hydroksyklarytromycyna wykazują *in vitro* i *in vivo* działanie addycyjne lub synergiczne na *H. influenzae* w zależności od rodzaju szczepu.

W kilku doświadczalnych zwierzęcych modelach zakażenia stwierdzono, że klarytromycyna działa 2 do 10 razy silniej niż erytromycyna. Na przykład u myszy klarytromycyna okazała się bardziej skuteczna od erytromycyny w zakażeniu ogólnoustrojowym, ropniu podskórnym oraz zakażeniach układu oddechowego wywołanych przez *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* i *H. influenzae*. U świnek morskich zakażonych pałeczkami *Legionella* działanie to było silniej zaznaczone - podana

drogą dootrzewnową klarytromycyna w dawce 1,6 mg/kg mc./dobę była bardziej skuteczna niż erytromycyna w dawce 50 mg/kg mc./dobę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Klarytromycyna jest trwała w kwaśnym środowisku żołądka. Po podaniu doustnym szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, biodostępność wynosi około 50%. Pokarm w żołądku nie wpływa w istotny sposób na parametry farmakokinetyczne antybiotyku.

Klarytromycyna ulega biotransformacji w wątrobie z udziałem enzymów mikrosomalnych, w tym cytochromu P-450. W wyniku oksydacyjnej demetylacji i hydroksylacji w pozycji 14. pierścienia laktonowego powstaje aktywny mikrobiologicznie metabolit - 14-hydroksyklarytromycyna [(R) epimer]. W wyniku N-demetylacji i hydrolizy kladynozy powstają nieaktywne metabolity.

Po doustnym podaniu antybiotyku w dawce 250 mg lub 500 mg, klarytromycyna i 14-hydroksymetabolit osiągają maksymalne stężenia w surowicy po 3 godzinach. Stężenia te po podaniu w dawce 250 mg wynoszą odpowiednio 0,62 – 0,84 mg/l i 0,4 – 0,7 mg/l, a po podaniu w dawce 500 mg – odpowiednio 1,77 – 1,89 mg/l i 0,67 – 0,8 mg/l. W badaniach porównawczych po podaniu doustnym 200 mg erytromycyny i 200 mg klarytromycyny maksymalne stężenia obu antybiotyków występowały w tym samym czasie (po 2 godzinach), natomiast wartość C_{max} w przypadku klarytromycyny była 3-krotnie wyższa od wartości C_{max} erytromycyny.

Stan stacjonarny stężenia leku we krwi po podaniu 250 mg lub 500 mg klarytromycyny występował po 5 dawkach (w schemacie dawkowania 2 razy na dobę); stężenia klarytromycyny i jej czynnego metabolitu w surowicy po podaniu w dawce 250 mg wynosiły odpowiednio - około 1 mg/l i około 0,6 mg/l, a po podaniu w dawce 500 mg – wynosiły odpowiednio 2,4 – 3,5 mg/l i 0,7 – 0,8 mg/l.

Okres półtrwania klarytromycyny mieści się w granicach od 3 do 4 godzin, a 14-hydroksyklarytromycyny wynosi około 6 godzin. Okres półtrwania klarytromycyny jest dłuższy od okresu półtrwania innych antybiotyków makrolidowych, co umożliwia stosowanie leku tylko 2 razy na dobę.

Z białkami osocza antybiotyk wiąże się w około 42 -70%.

Klirens nerkowy klarytromycyny wynosi 203,0 ml/min, zaś całkowity - 1116,8 ml/min.

Niski stopień jonizacji i wysoka lipofilność klarytromycyny zapewnia jej bardzo dobre przenikanie do tkanek. Antybiotyk przenika do wszystkich tkanek i narządów (z wyjątkiem ośrodkowego układu nerwowego), osiągając w nich znacznie wyższe stężenie

niż w surowicy. Dotyczy to zwłaszcza płuc, migdałków i leukocytów wielojądrowych. Stężenie klarytromycyny w tkance płucnej, migdałkach, błonie śluzowej nosa, skórze jest 2 do 6 razy wyższe od stężenia antybiotyku w surowicy, przy czym najwyższe stężenia obserwuje się w tkance płucnej. 14-hydroksymetabolit również osiąga w poszczególnych tkankach i narządach wyższe stężenie niż w surowicy, chociaż jest ono nieco niższe niż stężenie osiągnięte przez związek macierzysty.

Klarytromycyna jest czynnie wychwytywana przez komórki fagocytarne, dzięki czemu działa ona na drobnoustroje wewnątrzkomórkowe.

Lek jest wydalany w 37% przez nerki i w 60% z żółcią.

U osób z zaburzoną czynnością nerek po podaniu doustnym klarytromycyny obserwuje się wzrost wartości parametrów kinetycznych takich jak: maksymalne i minimalne stężenie w surowicy, biologiczny okres półtrwania, AUC, ogólne stężenie leku w osoczu. Wielkość tych zmian koreluje ze stopniem niewydolności nerek, co stwarza konieczność zmniejszenia dawki lub wydłużenie czasu pomiędzy kolejnymi podaniami antybiotyku u chorych z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min.

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby obserwuje się w osoczu zmniejszenie stężenia 14-hydroksyklarytromycyny, co powoduje, że znacznie większa ilość leku macierzystego jest wydalana przez nerki. Dlatego u pacjentów z niewydolnością wątroby i prawidłową czynnością nerek nie zaleca się zmiany dawkowania leku, należy jednak zachować ostrożność podczas leczenia.

Antybiotyk nie jest usuwany z organizmu za pomocą hemodializy i dializy otrzewnowej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostrą klarytromycyny scharakteryzowano przez określenie LD₅₀ dla myszy i szczurów. Dawka ta była dużo większa od przeciętnie stosowanych dawek leku i wynosiła 5 g/kg masy ciała.

W kolejnych badaniach na zwierzętach wykazano, że toksyczność przewlekła zależała od dawki, czasu podawania leku i gatunku zwierząt. Klarytromycyna najsilniej działała na psy i w nieco mniejszym stopniu na szczury. Głównymi objawami klinicznymi było osłabienie, brak apetytu, ślinotok, wymioty, odwodnienie, nadmierna pobudliwość ruchowa. U wszystkich zwierząt najbardziej wrażliwym narządem na działanie klarytromycyny podawanej w dawkach toksycznych była wątroba. Hepatotoksyczność określano testami wątrobowymi. Po odstawieniu leku wyniki testów wątrobowych były

najczęściej prawidłowe lub zbliżone do prawidłowych. Inne narządy, t.j. żołądek, grasica i inne elementy układu limfatycznego oraz nerki w mniejszym stopniu reagowały na lek.

Teratogeny wpływ klarytromycyny badano u myszy, szczurów, królików i małp. Jedynie u kilku szczurów (6%) stwierdzono nieprawidłowości w układzie krążenia, które są prawdopodobnie związane ze spontaniczną ekspresją genów. Ponadto u 3 myszy obserwowano rozszczep podniebienia. Utratę płodu stwierdzono tylko u małp otrzymujących lek w dawkach toksycznych.

W badaniach mutagenności (test Ames) nie wykazano potencjalnego działania mutagennego leku w stężeniu wynoszącym 25 µg na płytkę Petriego lub niższym. Stężenie leku wynoszące 50 µg/płytkę powodowało działanie toksyczne na wszystkie badane szczepy bakteryjne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana przeżelowana
Poliwidon
Celuloza mikrokrystaliczna ph102
Kroskarmeloza sodu
Magnezu stearynian

Substancje pomocnicze w powłoce

Hypromeloza
Glikol polietylenowy 6 000
Tytanu dwutlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

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

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość pojemnika

Blistry z folii PVC oranżowej i folii aluminiowej.

Tabletki powlekane 250 mg: blister zawierający 14 tabletek powlekanych pakowany jest wraz z ulotką w tekturowe pudełko.

Tabletki powlekane 500 mg: 2 blistry po 7 tabletek powlekanych (14 sztuk) pakowane są wraz z ulotką w tekturowe pudełko.

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

Nie ma specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

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

Taclar 250 mg 8981

Taclar 500 mg 10234

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

Taclar 250 mg 27.09.2002 / 16.05.2006 / 28.05.2007

Taclar 500 mg 15.03.2004

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-07-09

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

Nota prawna

Polfa Tarchomin S.A. dokłada wszelkich starań, aby umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego informacje były ścisłe i poprawne. Pomimo tego Polfa Tarchomin S.A. nie może zagwarantować, że informacje umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego są w każdym momencie kompletne oraz aktualne.

Jakiegokolwiek wykorzystywanie lub stosowanie preparatów, leków i środków Polfy Tarchomin S.A., zwłaszcza wydawanych na receptę, a także wszelkich innych informacji zawartych w tym serwisie, odbywać się może jedynie po wcześniejszej konsultacji z lekarzem i zapoznaniu się z informacją dołączoną do każdego sprzedawanego preparatu lub leku. Polfa Tarchomin S.A. nie ponosi odpowiedzialności za skutki wykorzystania informacji pobranych z niniejszego serwisu.

Środki farmaceutyczne Polfy Tarchomin S.A. są dopuszczone do obrotu w Polsce na podstawie odpowiednich przepisów prawa oraz decyzji organów administracyjnych.

Prawa autorskie do Charakterystyki Produktu Leczniczego przysługują Polfie Tarchomin S.A. Jakiegokolwiek drukowanie, kopiowanie i inne rodzaje wykorzystania mogą odbywać się jedynie i wyłącznie w celach niekomercyjnych, w zakresie użytku własnego. Inne wykorzystania mogą następować wyłącznie za pisemną zgodą Polfy Tarchomin S.A.

Nazwy handlowe umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego stanowią zarejestrowane znaki towarowe i jakiegokolwiek ich wykorzystywanie odbywać się może jedynie za zgodą ich właścicieli.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rifamazid, 150 mg + 100 mg, kapsułki twarde

Rifamazid, 300 mg + 150 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rifamazid, 150 mg + 100 mg: Jedna kapsułka twarda zawiera 150 mg ryfampicyny (*Rifampicinum*) i 100 mg izoniazydu (*Isoniazidum*).

Rifamazid, 300 mg + 150 mg: Jedna kapsułka twarda zawiera 300 mg ryfampicyny (*Rifampicinum*) i 150 mg izoniazydu (*Isoniazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: azorubina (E 122)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Rifamazid, 150 mg + 100 mg: kapsułki nr 0, barwy wiśniowej.

Rifamazid, 300 mg + 150 mg: kapsułki nr 00, barwy wiśniowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wszystkie postacie gruźlicy płuc i pozapłucnej, zarówno zdiagnozowanej po raz pierwszy jak i we wznowach z zachowaną wrażliwością prątków na ryfampicynę i izoniazyd.

Uwaga. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rifamazid oraz kilkakrotnie w czasie leczenia tym produktem należy określić wrażliwość prątków na ryfampicynę i izoniazyd. Jeśli wykaże się oporność prątków na ryfampicynę i (lub) izoniazyd oraz brak reakcji pacjenta na leczenie, należy zmienić sposób leczenia.

Rifamazid należy podawać zgodnie z oficjalnymi zaleceniami lokalnymi, dotyczącymi właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Pacjenci o masie ciała poniżej 50 kg: 3 kapsułki 150 mg + 100 mg na dobę, w pojedynczej dawce.

Pacjenci o masie ciała powyżej 50 kg: 2 kapsułki 300 mg + 150 mg na dobę, w pojedynczej dawce.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, zwłaszcza ze stwierdzoną niewydolnością wątroby, należy zachować ostrożność.

Czas leczenia

Warunkiem zakończenia leczenia jest przebycie pełnej chemioterapii przeciwpłatkowej oraz ujemny wynik badań bakteriologicznych wykrywających prątki.

Sposób podawania

Kapsułki Rifamazid należy podawać raz na dobę, popijając szklanką wody, 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ryfampicynę, izoniazyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka niewydolność wątroby, żółtaczką.

Leczenie sakwinawirem lub rytonawirem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania leku pacjent powinien pozostawać pod kontrolą pulmonologa lub innego lekarza odpowiedniej specjalności.

Rifamazid jest produktem zawierającym dwie substancje czynne, które mogą zaburzać czynność wątroby. Dlatego u każdego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia produktem Rifamazid należy wykonać badania czynności wątroby i badania krwi.

Badania czynności wątroby należy powtórzyć, jeśli u pacjenta z prawidłową czynnością wątroby wystąpią: gorączka, wymioty, żółtaczką lub inne dolegliwości pogarszające stan pacjenta.

Pacjentom z niewydolnością wątroby należy produkt leczniczy przepisywać w mniejszych dawkach, dostosowanych do stopnia niewydolności wątroby. Pacjenta należy objąć ścisłą kontrolą lekarską. U tych pacjentów zaleca się kontrolowanie czynności wątroby, zwłaszcza aktywności aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej. Badania należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia, następnie co tydzień – przez pierwsze 2 tygodnie kuracji, a następnie przez cały okres leczenia co 2 tygodnie.

Jeśli wystąpią objawy świadczące o uszkodzeniu komórek wątrobowych, produkt należy odstawić. Należy wtedy rozważyć alternatywną metodę leczenia gruźlicy. Jeśli produkt Rifamazid zastosuje się ponownie po normalizacji czynności wątroby, zaleca się codzienne kontrolowanie parametrów czynności wątroby.

Jeśli u pacjenta z prawidłową czynnością wątroby na początku leczenia zwiększy się stężenie bilirubiny, aktywność fosfatazy zasadowej lub aminotransferaz, nie jest to wskazaniem do odstawienia leku. Powyższe objawy są najczęściej przemijające. Zaleca się powtórzenie badania w czasie leczenia.

Pacjentom w podeszłym wieku, wyniszczonym, z predyspozycją do neuropatii (np. chorzy na cukrzycę) należy podczas leczenia poświęcić szczególną uwagę.

Leczenie gruźlicy w schemacie przerywanym (rzadziej niż 2 do 3 razy w tygodniu) jest obarczone ryzykiem nasilonych działań niepożądanych, zwłaszcza o charakterze immunologicznym. Pacjenta leczonego w schemacie przerywanym należy ostrzec przed możliwością wystąpienia takich reakcji i zapewnić mu ścisły nadzór personelu medycznego. Zaleca się częste wykonywanie badań w celu uniknięcia powikłań związanych ze stosowaniem przerywanego schematu dawkowania.

W trakcie leczenia produktem leczniczym Rifamazid ślina, płwocina, łzy i mocz mogą zabarwiać się na czerwono-brązowo lub pomarańczowo. Zabarwiać się mogą również miękkie soczewki kontaktowe.

Rifamazid należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów nadużywających alkoholu, ze względu na zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby.

Podczas leczenia produktem Rifamazid zaleca się okresowe badanie wzroku, zwłaszcza u pacjentów z chorobami oczu.

Jeśli istnieje konieczność podawania produktu leczniczego Rifamazid pacjentom przyjmującym stale inne leki (np. chorzy na cukrzycę lub choroby układu krążenia), należy wziąć pod uwagę interakcje produktu Rifamazid z innymi lekami i odpowiednio zmodyfikować leczenie (patrz punkt 4.5).

Ryfampicyna podawana pacjentom z porfirią może zaostrzyć objawy choroby.

Rifamazid zawiera azorubinę (E 122) – lek może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ryfampicyna jest induktorem enzymów mikrosomalnych i przyspiesza metabolizm wielu leków: azatiopryny, chloramfenikolu, cymetydyny, klofibratu, kortykosteroidów, leków przeciwzkrzepowych pochodnych kumaryny, cyklosporyny, dapsonu, diazepamu i innych pochodnych 1,4-benzodiazepiny, doksycykliny, haloperydolu, heksobarbitalu, flukonazolu, itrakonazolu, ketokonazolu, metadonu, leków hipoglikemizujących, chininy, sulfasalazyny, teofiliny, zydowudyny, leków blokujących receptory β -adrenergiczne, digitoksyny, digoksyny, dyzopiramidu, lorkainidu, meksyletyny, chinidyny, tokainidu, werapamilu i innych antagonistów wapnia, narkotycznych leków przeciwbólowych, środków antykoncepcyjnych. Jednoczesne stosowanie ryfampicyny z wyżej wymienionymi lekami może wiązać się z koniecznością zwiększenia ich dawki w celu utrzymania działania terapeutycznego. Po odstawieniu ryfampicyny należy pamiętać o ponownej modyfikacji dawek leków.

Jednoczesne stosowanie kwasu p-aminosalicylowego (PAS) i ryfampicyny powoduje zmniejszenie stężenia ryfampicyny we krwi. Dlatego zaleca się zachowanie 8-godzinnej przerwy między przyjęciem jednego i drugiego leku.

Ryfampicyna i izoniazyd zmieniają metabolizm fenytoiny. Jeśli jednocześnie podaje się produkt Rifamazid i fenytoinę, zalecane jest kontrolowanie stężenia fenytoiny we krwi i odpowiednie dostosowanie jej dawki.

Izoniazyd hamuje metabolizm etosuksymidu, diazepamu, triazolamu i teofiliny, co często prowadzi do zwiększenia ich toksyczności.

Izoniazyd podawany razem z karbamazepiną powoduje zwiększenie jej stężenia we krwi, co może doprowadzić do ciężkiego uszkodzenia wątroby.

Produkty zobojętniające sok żołądkowy (wodorowęglan sodu, wodorotlenek glinu, trójkrzemian magnezu) mogą zmniejszać wchłanianie ryfampicyny i izoniazydu. W celu zapobieżenia tej interakcji Rifamazid należy przyjmować co najmniej 1 godzinę przed przyjęciem produktu zobojętniającego sok żołądkowy.

Jeśli jednocześnie podaje się Rifamazid i leki przeciwzkrzepowe (pochodne kumaryny), wskazane jest codzienne oznaczanie czasu protrombinowego i odpowiednie dostosowanie dawki leku przeciwzkrzepowego.

Rifamazid może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych. W celu uniknięcia nieplanowanej ciąży należy zastosować dodatkowo niehormonalną metodę antykoncepcji.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów przyjmujących ryfampicynę obserwowano fałszywie dodatnie wyniki testów wykrywających opioidy. W celu uniknięcia pomyłki zaleca się stosowanie chromatografii gazowej ze spektrometrią.

Terapeutyczne stężenia ryfampicyny w surowicy mogą maskować wyniki oznaczania kwasu foliowego i witaminy B₁₂ metodą mikrobiologiczną. Zaleca się stosowanie alternatywnych metod.

Badanie stężenia bilirubiny, aktywności fosfatazy zasadowej i aminotransferaz, a także badania pęcherzyka żółciowego z użyciem kontrastu u pacjentów przyjmujących ryfampicynę należy wykonywać rano, przed przyjęciem leku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednio licznych i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Dlatego Rifamazid można podawać kobietom w ciąży tylko wówczas, gdy istnieje pewność, że proces gruźliczy jest czynny i korzyść dla matki przeważa zagrożenie dla płodu.

Ryfampicyna stosowana w ostatnich miesiącach ciąży może spowodować poporodowe krwawienia zarówno u matki, jak i u noworodka. W takich przypadkach zaleca się podawanie witaminy K.

Karmienie piersią

Ryfampicyna i izoniazyd przenikają do mleka ludzkiego. Jeśli konieczne jest podanie produktu leczniczego matce karmiącej, zaleca się przerwanie karmienia piersią.

Płodność

Badania przeprowadzone na gryzoniach otrzymujących duże dawki ryfampicyny wykazały jej działanie teratogenne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Rifamazid na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli jednak pojawią się działania niepożądane zmniejszające zdolność koncentracji (np. ból, zawroty głowy, zaburzenia widzenia; patrz punkt 4.8), nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania produktu leczniczego Rifamazid mogą wystąpić działania niepożądane wywoływane przez ryfampicynę lub izoniazyd.

Poniżej podane częstotliwości (zgodnie z CIOMS) są stosowane, jeśli dotyczą:

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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

• Działania niepożądane wywoływane przez ryfampicynę

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: małopłytkowość z plamicą lub bez, występuje głównie u pacjentów leczonych w schemacie przerywanym i ustępuje po odstawieniu leku. Jeśli wystąpi małopłytkowość, lek należy natychmiast odstawić, gdyż mogą wystąpić krwawienia do mózgu, nawet ze skutkiem śmiertelnym. Ponadto opisywano niedokrwistość hemolityczną, leukopenię, eozynofilię, zmniejszenie stężenia hemoglobiny we krwi.

Zaburzenia układu immunologicznego: obrzęk twarzy i kończyn, objawy grypopodobne (gorączka, dreszcze, bóle głowy i mięśni, zawroty głowy), krótki oddech, sapanie, spadek ciśnienia krwi, a nawet wstrząs anafilaktyczny. Objawy te najczęściej pojawiają się podczas 3. do 6. miesiąca leczenia. Częstość występowania jest zróżnicowana, jednak uważa się, że objawy występują u około 50% pacjentów leczonych w schemacie jednodobnym, otrzymujących ryfampicynę w dawce 25 mg/kg mc. lub więcej.

Reakcje uczuleniowe

Zaburzenia układu immunologicznego: gorączka, eozynofilia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, pokrzywka, świąd, zaczerwienienie skóry, opryszczkowe zapalenie jamy ustnej i języka, obrzęk naczynioruchowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Lyella.

Zaburzenia endokrynologiczne: u kobiet długotrwale leczonych ryfampicyną mogą pojawić się zaburzenia miesiączkowania.

Zaburzenia układu nerwowego: ból i zawroty głowy, senność i zmęczenie, ataksja, stan splątania, zaburzenia koncentracji uwagi, ból i drętwienie kończyn.

Zaburzenia oka: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia żołądka i jelit: zgaga, bóle w nadbrzuszu, zmniejszenie łaknienia, nudności, wymioty, wzdęcia, biegunka (może być objawem rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: przemijające zmiany wyników badań czynnościowych wątroby (zwiększenie stężenia bilirubiny, w tym bilirubiny bezpośredniej, aktywności fosfatazy zasadowej, aminotransferaz), rzadko toksyczne zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łagodne, samoistnie ustępujące reakcje skórne, takie jak zaczerwienienie, świąd, niekiedy wysypka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: osłabienie mięśni, miopatia.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: hemoglobinuria, krwimocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek występują sporadycznie, głównie u pacjentów stosujących leczenie przerywane. Objawy te ustępują po odstawieniu leku i zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: pomarańczowe lub czerwono-brązowe zabarwienie śliny, moczu, łez, potu, kału.

- Działania niepożądane wywołane przez izoniazyd

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: małopłytkowość, agranulocytoza, niedokrwistość.

Zaburzenia układu nerwowego: zapalenie wielonerwowe objawiające się drętwieniem kończyn, mrowieniem, osłabieniem mięśni, niezdolnością do ruchów. Objawy te pojawiają się bardzo rzadko i dotyczą pacjentów przyjmujących większe niż zalecane dawki izoniazydu. Duże dawki izoniazydu mogą powodować wystąpienie drgawek. Należy pamiętać, że u pacjentów z padaczką izoniazyd może zwiększać częstość napadów padaczkowych.

Zaburzenia naczyniowe: częstość nieznana: zapalenie naczyń krwionośnych

Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty, bóle w nadbrzuszu. Zapalenie trzustki – częstość nieznana.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej, bilirubinemia, żółtaczką. Niezbyt często zapalenie wątroby, niekiedy ciężkie, w skrajnych przypadkach prowadzące do śmierci, poprzedzone takimi objawami, jak brak łaknienia, nudności, wymioty, zmęczenie, osłabienie.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: rzadko: toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, objawy układowe eozynofilii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W krótkim czasie po przedawkowaniu ryfampicyny mogą wystąpić nudności, wymioty, śpiączka. Może również wystąpić niewydolność wątroby i żółtaczką, a także zależne od dawki pomarańczowe lub czerwono-brązowe zabarwienie skóry, śliny, płwociny, moczu, łez, potu.

Przedawkowanie izoniazydu może spowodować wystąpienie nudności, wymiotów, zawrotów głowy, niewyraźnej mowy, niewyraźnego i zamglonego widzenia, omamów wzrokowych. Po znacznym przedawkowaniu może wystąpić: zahamowanie czynności układu oddechowego i nerwowego, śpiączka, napady padaczkowe. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się ciężką kwasicę metaboliczną, acetonurię i hiperglikemię.

W razie przedawkowania należy jak najszybciej usunąć z organizmu niewchłonięty jeszcze lek i zmniejszyć wchłanianie z przewodu pokarmowego (sprowokowanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego – jeśli pacjent jest przytomny).

Postępowanie w zatruciu jest przede wszystkim objawowe i polega na monitorowaniu i podtrzymywaniu podstawowych czynności życiowych.

Substancje czynne produktu leczniczego Rifamazid mogą być usunięte z organizmu w procesie hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty złożone, stosowane w leczeniu gruźlicy, kod ATC: J04AM02

Rifamazid jest produktem zawierającym dwie substancje czynne: ryfampicynę i izoniazyd.

Jednoczesne podawanie dwóch leków przeciwpłatkowych zapobiega powstawaniu lekooporności płatków.

Ryfampicyna należy do grupy antybiotyków ansamycynowych. Jest półsyntetyczną pochodną ryfamycyny B, wytwarzaną przez *Streptomyces mediterranei*.

Bakteriobójczy mechanizm działania ryfampicyny polega na hamowaniu aktywności polimerazy RNA zależnej od DNA. Lek niszczy prątki *Mycobacterium tuberculosis* umiejscowione zewnątrz- i wewnątrzkomórkowo, prątki atypowe i prątki trądu.

Silnie działa na prątki rosnące powoli i średnio szybko. Hamuje również wzrost bakterii Gram-dodatnich (zwłaszcza gronkowców, np. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) i Gram-ujemnych (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella spp.*).

Jednak ze względu na możliwość selekcji szczepów opornych w czasie leczenia ryfampicyną, lek ten jest zarezerwowany głównie do leczenia wszystkich postaci gruźlicy, mykobakterioz i trądu.

Izoniazyd wykazuje działanie bakteriobójcze na prątki umiejscowione zewnątrzkomórkowo, w ścianach jam gruzliczych, będące w fazie podziału i wzrostu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Połączenie ryfampicyny i izoniazydu w jednym produkcie nie zmienia ich parametrów farmakokinetycznych.

Ryfampicyna i izoniazyd podane doustnie na czczo w jednym produkcie wchłaniają się dobrze i prawie w 100%. Pokarm znajdujący się w żołądku zaburza proces wchłaniania.

Po doustnym podaniu ryfampicyny w dawce 10 mg/kg mc. maksymalne stężenie we krwi występuje w przybliżeniu po 2–4 godzinach i wynosi około 10 µg/ml.

Ryfampicyna wiąże się w 80% z białkami krwi.

Po doustnym podaniu 600 mg ryfampicyny okres półtrwania wynosi około 3 godzin, a po podaniu 900 mg zwiększa się do około 5 godzin.

Ryfampicyna dobrze przenika do tkanek i płynów ustrojowych, w tym także do płynu mózgowo-rdzeniowego.

W wątrobie ulega intensywnej przemianie do deacetyloryfampicyny wydalanej głównie z żółcią (kałem) i w małym stopniu z moczem.

Po doustnym podaniu izoniazydu maksymalne stężenie we krwi występuje po 1–2 godzinach. Okres półtrwania wynosi 1 do 3 godzin.

Izoniazyd wiąże się z białkami krwi w 20–30%.

Izoniazyd z łatwością przenika do większości tkanek, płynów ustrojowych (np. płynu mózgowo-rdzeniowego), śliny, płwociny, potu. Przenika przez barierę łożyska i do mleka ludzkiego. Metabolizm izoniazydu przebiega w wątrobie (dehydratacja, acetylacja). Istnieją znaczne różnice osobnicze w szybkości acetylacji. Proces acetylacji z reguły znacznie szybciej przebiega u osób rasy białej.

Izoniazyd wydalany jest z moczem w ciągu 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych z długookresowych badań na zwierzętach, dotyczących mutagennego i rakotwórczego działania ryfampicyny i izoniazydu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna bezwodna
Laurylosiarczan sodu
Magnezu stearynian

Talk
Karboksylmetyloskrobia sodowa (typ A)

Skład otoczki kapsułki
Azorubina (E 122)
Indygokarmina (E 132)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C. Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik polipropylenowy zamykany wieczkiem polietylenowym z plombą w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 100 kapsułek twardych.

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

Bez 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

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Rifamazid, 150 mg + 100 mg: R/0861
Rifamazid, 300 mg + 150 mg: R/0862

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

Rifamazid, 150 mg + 100 mg i Rifamazid, 300 mg + 150 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.01.1989 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.04.2013 r.

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

wнесен 2016

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rifamazid, 150 mg + 100 mg, kapsułki twarde

Rifamazid, 300 mg + 150 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rifamazid, 150 mg + 100 mg: Jedna kapsułka twarda zawiera 150 mg ryfampicyny (*Rifampicinum*) i 100 mg izoniazydu (*Isoniazidum*).

Rifamazid, 300 mg + 150 mg: Jedna kapsułka twarda zawiera 300 mg ryfampicyny (*Rifampicinum*) i 150 mg izoniazydu (*Isoniazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: azorubina (E 122)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Rifamazid, 150 mg + 100 mg: kapsułki nr 0, barwy wiśniowej.

Rifamazid, 300 mg + 150 mg: kapsułki nr 00, barwy wiśniowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wszystkie postacie gruźlicy płuc i pozapłucnej, zarówno zdiagnozowanej po raz pierwszy jak i we wznowach z zachowaną wrażliwością prątków na ryfampicynę i izoniazyd.

Uwaga. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rifamazid oraz kilkakrotnie w czasie leczenia tym produktem należy określić wrażliwość prątków na ryfampicynę i izoniazyd. Jeśli wykaże się oporność prątków na ryfampicynę i (lub) izoniazyd oraz brak reakcji pacjenta na leczenie, należy zmienić sposób leczenia.

Rifamazid należy podawać zgodnie z oficjalnymi zaleceniami lokalnymi, dotyczącymi właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Pacjenci o masie ciała poniżej 50 kg: 3 kapsułki 150 mg + 100 mg na dobę, w pojedynczej dawce.

Pacjenci o masie ciała powyżej 50 kg: 2 kapsułki 300 mg + 150 mg na dobę, w pojedynczej dawce.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, zwłaszcza ze stwierdzoną niewydolnością wątroby, należy zachować ostrożność.

Czas leczenia

Warunkiem zakończenia leczenia jest przebycie pełnej chemioterapii przeciwpłatkowej oraz ujemny wynik badań bakteriologicznych wykrywających prątki.

Sposób podawania

Kapsułki Rifamazid należy podawać raz na dobę, popijając szklanką wody, 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ryfampicynę, izoniazyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka niewydolność wątroby, żółtaczką.

Leczenie sakwinawirem lub rytonawirem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania leku pacjent powinien pozostawać pod kontrolą pulmonologa lub innego lekarza odpowiedniej specjalności.

Rifamazid jest produktem zawierającym dwie substancje czynne, które mogą zaburzać czynność wątroby. Dlatego u każdego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia produktem Rifamazid należy wykonać badania czynności wątroby i badania krwi.

Badania czynności wątroby należy powtórzyć, jeśli u pacjenta z prawidłową czynnością wątroby wystąpią: gorączka, wymioty, żółtaczką lub inne dolegliwości pogarszające stan pacjenta.

Pacjentom z niewydolnością wątroby należy produkt leczniczy przepisywać w mniejszych dawkach, dostosowanych do stopnia niewydolności wątroby. Pacjenta należy objąć ścisłą kontrolą lekarską. U tych pacjentów zaleca się kontrolowanie czynności wątroby, zwłaszcza aktywności aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej. Badania należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia, następnie co tydzień – przez pierwsze 2 tygodnie kuracji, a następnie przez cały okres leczenia co 2 tygodnie.

Jeśli wystąpią objawy świadczące o uszkodzeniu komórek wątrobowych, produkt należy odstawić. Należy wtedy rozważyć alternatywną metodę leczenia gruźlicy. Jeśli produkt Rifamazid zastosuje się ponownie po normalizacji czynności wątroby, zaleca się codzienne kontrolowanie parametrów czynności wątroby.

Jeśli u pacjenta z prawidłową czynnością wątroby na początku leczenia zwiększy się stężenie bilirubiny, aktywność fosfatazy zasadowej lub aminotransferaz, nie jest to wskazaniem do odstawienia leku. Powyższe objawy są najczęściej przemijające. Zaleca się powtórzenie badania w czasie leczenia.

Pacjentom w podeszłym wieku, wyniszczonym, z predyspozycją do neuropatii (np. chorzy na cukrzycę) należy podczas leczenia poświęcić szczególną uwagę.

Leczenie gruźlicy w schemacie przerywanym (rzadziej niż 2 do 3 razy w tygodniu) jest obarczone ryzykiem nasilonych działań niepożądanych, zwłaszcza o charakterze immunologicznym. Pacjenta leczonego w schemacie przerywanym należy ostrzec przed możliwością wystąpienia takich reakcji i zapewnić mu ścisły nadzór personelu medycznego. Zaleca się częste wykonywanie badań w celu uniknięcia powikłań związanych ze stosowaniem przerywanego schematu dawkowania.

W trakcie leczenia produktem leczniczym Rifamazid ślina, płwocina, łzy i mocz mogą zabarwiać się na czerwono-brązowo lub pomarańczowo. Zabarwiać się mogą również miękkie soczewki kontaktowe.

Rifamazid należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów nadużywających alkoholu, ze względu na zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby.

Podczas leczenia produktem Rifamazid zaleca się okresowe badanie wzroku, zwłaszcza u pacjentów z chorobami oczu.

Jeśli istnieje konieczność podawania produktu leczniczego Rifamazid pacjentom przyjmującym stale inne leki (np. chorzy na cukrzycę lub choroby układu krążenia), należy wziąć pod uwagę interakcje produktu Rifamazid z innymi lekami i odpowiednio zmodyfikować leczenie (patrz punkt 4.5).

Ryfampicyna podawana pacjentom z porfirią może zaostrzyć objawy choroby.

Rifamazid zawiera azorubinę (E 122) – lek może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ryfampicyna jest induktorem enzymów mikrosomalnych i przyspiesza metabolizm wielu leków: azatiopryny, chloramfenikolu, cymetydyny, kłofibratu, kortykosteroidów, leków przeciwzkrzepowych pochodnych kumaryny, cyklosporyny, dapsonu, diazepamu i innych pochodnych 1,4-benzodiazepiny, doksycykliny, haloperydolu, heksobarbitalu, flukonazolu, itrakonazolu, ketokonazolu, metadonu, leków hipoglikemizujących, chininy, sulfasalazyny, teofiliny, zydowudyny, leków blokujących receptory β -adrenergiczne, digitoksyny, digoksyny, dyzopiramidu, lorkainidu, meksyletyny, chinidyny, tokainidu, werapamilu i innych antagonistów wapnia, narkotycznych leków przeciwbólowych, środków antykoncepcyjnych. Jednoczesne stosowanie ryfampicyny z wyżej wymienionymi lekami może wiązać się z koniecznością zwiększenia ich dawki w celu utrzymania działania terapeutycznego. Po odstawieniu ryfampicyny należy pamiętać o ponownej modyfikacji dawek leków.

Jednoczesne stosowanie kwasu p-aminosalicylowego (PAS) i ryfampicyny powoduje zmniejszenie stężenia ryfampicyny we krwi. Dlatego zaleca się zachowanie 8-godzinnej przerwy między przyjęciem jednego i drugiego leku.

Ryfampicyna i izoniazyd zmieniają metabolizm fenytoiny. Jeśli jednocześnie podaje się produkt Rifamazid i fenytoinę, zalecane jest kontrolowanie stężenia fenytoiny we krwi i odpowiednie dostosowanie jej dawki.

Izoniazyd hamuje metabolizm etosuksymidu, diazepamu, triazolamu i teofiliny, co często prowadzi do zwiększenia ich toksyczności.

Izoniazyd podawany razem z karbamazepiną powoduje zwiększenie jej stężenia we krwi, co może doprowadzić do ciężkiego uszkodzenia wątroby.

Produkty zobojętniające sok żołądkowy (wodorowęglan sodu, wodorotlenek glinu, trójkrzemian magnezu) mogą zmniejszać wchłanianie ryfampicyny i izoniazydu. W celu zapobieżenia tej interakcji Rifamazid należy przyjmować co najmniej 1 godzinę przed przyjęciem produktu zobojętniającego sok żołądkowy.

Jeśli jednocześnie podaje się Rifamazid i leki przeciwzkrzepowe (pochodne kumaryny), wskazane jest codzienne oznaczanie czasu protrombinowego i odpowiednie dostosowanie dawki leku przeciwzkrzepowego.

Rifamazid może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych. W celu uniknięcia nieplanowanej ciąży należy zastosować dodatkowo niehormonalną metodę antykoncepcji.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów przyjmujących ryfampicynę obserwowano fałszywie dodatnie wyniki testów wykrywających opioidy. W celu uniknięcia pomyłki zaleca się stosowanie chromatografii gazowej ze spektrometrią.

Terapeutyczne stężenia ryfampicyny w surowicy mogą maskować wyniki oznaczania kwasu foliowego i witaminy B₁₂ metodą mikrobiologiczną. Zaleca się stosowanie alternatywnych metod.

Badanie stężenia bilirubiny, aktywności fosfatazy zasadowej i aminotransferaz, a także badania pęcherzyka żółciowego z użyciem kontrastu u pacjentów przyjmujących ryfampicynę należy wykonywać rano, przed przyjęciem leku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednio licznych i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Dlatego Rifamazid można podawać kobietom w ciąży tylko wówczas, gdy istnieje pewność, że proces gruźliczy jest czynny i korzyść dla matki przeważa zagrożenie dla płodu.

Ryfampicyna stosowana w ostatnich miesiącach ciąży może spowodować poporodowe krwawienia zarówno u matki, jak i u noworodka. W takich przypadkach zaleca się podawanie witaminy K.

Karmienie piersią

Ryfampicyna i izoniazyd przenikają do mleka ludzkiego. Jeśli konieczne jest podanie produktu leczniczego matce karmiącej, zaleca się przerwanie karmienia piersią.

Płodność

Badania przeprowadzone na gryzoniach otrzymujących duże dawki ryfampicyny wykazały jej działanie teratogenne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Rifamazid na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli jednak pojawią się działania niepożądane zmniejszające zdolność koncentracji (np. ból, zawroty głowy, zaburzenia widzenia; patrz punkt 4.8), nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania produktu leczniczego Rifamazid mogą wystąpić działania niepożądane wywoływane przez ryfampicynę lub izoniazyd.

Poniżej podane częstotliwości (zgodnie z CIOMS) są stosowane, jeśli dotyczą:

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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

• Działania niepożądane wywoływane przez ryfampicynę

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: małopłytkowość z plamicą lub bez, występuje głównie u pacjentów leczonych w schemacie przerywanym i ustępuje po odstawieniu leku. Jeśli wystąpi małopłytkowość, lek należy natychmiast odstawić, gdyż mogą wystąpić krwawienia do mózgu, nawet ze skutkiem śmiertelnym. Ponadto opisywano niedokrwistość hemolityczną, leukopenię, eozynofilię, zmniejszenie stężenia hemoglobiny we krwi.

Zaburzenia układu immunologicznego: obrzęk twarzy i kończyn, objawy grypopodobne (gorączka, dreszcze, bóle głowy i mięśni, zawroty głowy), krótki oddech, sapanie, spadek ciśnienia krwi, a nawet wstrząs anafilaktyczny. Objawy te najczęściej pojawiają się podczas 3. do 6. miesiąca leczenia. Częstość występowania jest zróżnicowana, jednak uważa się, że objawy występują u około 50% pacjentów leczonych w schemacie jednodobnym, otrzymujących ryfampicynę w dawce 25 mg/kg mc. lub więcej.

Reakcje uczuleniowe

Zaburzenia układu immunologicznego: gorączka, eozynofilia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, pokrzywka, świąd, zaczerwienienie skóry, opryszczkowe zapalenie jamy ustnej i języka, obrzęk naczynioruchowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Lyella.

Zaburzenia endokrynologiczne: u kobiet długotrwale leczonych ryfampicyną mogą pojawić się zaburzenia miesiączkowania.

Zaburzenia układu nerwowego: ból i zawroty głowy, senność i zmęczenie, ataksja, stan splątania, zaburzenia koncentracji uwagi, ból i drętwienie kończyn.

Zaburzenia oka: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia żołądka i jelit: zgaga, bóle w nadbrzuszu, zmniejszenie łaknienia, nudności, wymioty, wzdęcia, biegunka (może być objawem rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: przemijające zmiany wyników badań czynnościowych wątroby (zwiększenie stężenia bilirubiny, w tym bilirubiny bezpośredniej, aktywności fosfatazy zasadowej, aminotransferaz), rzadko toksyczne zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łagodne, samoistnie ustępujące reakcje skórne, takie jak zaczerwienienie, świąd, niekiedy wysypka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: osłabienie mięśni, miopatia.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: hemoglobinuria, krwimocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek występują sporadycznie, głównie u pacjentów stosujących leczenie przerywane. Objawy te ustępują po odstawieniu leku i zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: pomarańczowe lub czerwono-brązowe zabarwienie śliny, moczu, łez, potu, kału.

- Działania niepożądane wywołane przez izoniazyd

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: małopłytkowość, agranulocytoza, niedokrwistość.

Zaburzenia układu nerwowego: zapalenie wielonerwowe objawiające się drętwieniem kończyn, mrowieniem, osłabieniem mięśni, niezdolnością do ruchów. Objawy te pojawiają się bardzo rzadko i dotyczą pacjentów przyjmujących większe niż zalecane dawki izoniazydu. Duże dawki izoniazydu mogą powodować wystąpienie drgawek. Należy pamiętać, że u pacjentów z padaczką izoniazyd może zwiększać częstość napadów padaczkowych.

Zaburzenia naczyniowe: częstość nieznana: zapalenie naczyń krwionośnych

Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty, bóle w nadbrzuszu. Zapalenie trzustki – częstość nieznana.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej, bilirubinemia, żółtaczką. Niezbyt często zapalenie wątroby, niekiedy ciężkie, w skrajnych przypadkach prowadzące do śmierci, poprzedzone takimi objawami, jak brak łaknienia, nudności, wymioty, zmęczenie, osłabienie.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: rzadko: toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, objawy układowe eozynofilii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W krótkim czasie po przedawkowaniu ryfampicyny mogą wystąpić nudności, wymioty, śpiączka. Może również wystąpić niewydolność wątroby i żółtaczką, a także zależne od dawki pomarańczowe lub czerwono-brązowe zabarwienie skóry, śliny, płwociny, moczu, łez, potu.

Przedawkowanie izoniazydu może spowodować wystąpienie nudności, wymiotów, zawrotów głowy, niewyraźnej mowy, niewyraźnego i zamglonego widzenia, omamów wzrokowych. Po znacznym przedawkowaniu może wystąpić: zahamowanie czynności układu oddechowego i nerwowego, śpiączka, napady padaczkowe. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się ciężką kwasicę metaboliczną, acetonurię i hiperglikemię.

W razie przedawkowania należy jak najszybciej usunąć z organizmu niewchłonięty jeszcze lek i zmniejszyć wchłanianie z przewodu pokarmowego (sprowokowanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego – jeśli pacjent jest przytomny).

Postępowanie w zatruciu jest przede wszystkim objawowe i polega na monitorowaniu i podtrzymywaniu podstawowych czynności życiowych.

Substancje czynne produktu leczniczego Rifamazid mogą być usunięte z organizmu w procesie hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty złożone, stosowane w leczeniu gruźlicy, kod ATC: J04AM02

Rifamazid jest produktem zawierającym dwie substancje czynne: ryfampicynę i izoniazyd.

Jednoczesne podawanie dwóch leków przeciwpłatkowych zapobiega powstawaniu lekooporności płatków.

Ryfampicyna należy do grupy antybiotyków ansamycynowych. Jest półsyntetyczną pochodną ryfamycyny B, wytwarzaną przez *Streptomyces mediterranei*.

Bakteriobójczy mechanizm działania ryfampicyny polega na hamowaniu aktywności polimerazy RNA zależnej od DNA. Lek niszczy prątki *Mycobacterium tuberculosis* umiejscowione zewnątrz- i wewnątrzkomórkowo, prątki atypowe i prątki trądu.

Silnie działa na prątki rosnące powoli i średnio szybko. Hamuje również wzrost bakterii Gram-dodatnich (zwłaszcza gronkowców, np. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) i Gram-ujemnych (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella spp.*).

Jednak ze względu na możliwość selekcji szczepów opornych w czasie leczenia ryfampicyną, lek ten jest zarezerwowany głównie do leczenia wszystkich postaci gruźlicy, mykobakterioz i trądu.

Izoniazyd wykazuje działanie bakteriobójcze na prątki umiejscowione zewnątrzkomórkowo, w ścianach jam gruzliczych, będące w fazie podziału i wzrostu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Połączenie ryfampicyny i izoniazydu w jednym produkcie nie zmienia ich parametrów farmakokinetycznych.

Ryfampicyna i izoniazyd podane doustnie na czczo w jednym produkcie wchłaniają się dobrze i prawie w 100%. Pokarm znajdujący się w żołądku zaburza proces wchłaniania.

Po doustnym podaniu ryfampicyny w dawce 10 mg/kg mc. maksymalne stężenie we krwi występuje w przybliżeniu po 2–4 godzinach i wynosi około 10 µg/ml.

Ryfampicyna wiąże się w 80% z białkami krwi.

Po doustnym podaniu 600 mg ryfampicyny okres półtrwania wynosi około 3 godzin, a po podaniu 900 mg zwiększa się do około 5 godzin.

Ryfampicyna dobrze przenika do tkanek i płynów ustrojowych, w tym także do płynu mózgowo-rdzeniowego.

W wątrobie ulega intensywnej przemianie do deacetyloryfampicyny wydalanej głównie z żółcią (kałem) i w małym stopniu z moczem.

Po doustnym podaniu izoniazydu maksymalne stężenie we krwi występuje po 1–2 godzinach. Okres półtrwania wynosi 1 do 3 godzin.

Izoniazyd wiąże się z białkami krwi w 20–30%.

Izoniazyd z łatwością przenika do większości tkanek, płynów ustrojowych (np. płynu mózgowo-rdzeniowego), śliny, płwociny, potu. Przenika przez barierę łożyska i do mleka ludzkiego. Metabolizm izoniazydu przebiega w wątrobie (dehydratacja, acetylacja). Istnieją znaczne różnice osobnicze w szybkości acetylacji. Proces acetylacji z reguły znacznie szybciej przebiega u osób rasy białej.

Izoniazyd wydalany jest z moczem w ciągu 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych z długookresowych badań na zwierzętach, dotyczących mutagennego i rakotwórczego działania ryfampicyny i izoniazydu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna bezwodna
Laurylosiarczan sodu
Magnezu stearynian

Talk
Karboksylmetyloskrobia sodowa (typ A)

Skład otoczki kapsułki
Azorubina (E 122)
Indygokarmina (E 132)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C. Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik polipropylenowy zamykany wieczkiem polietylenowym z plombą w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 100 kapsułek twardych.

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

Bez 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

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Rifamazid, 150 mg + 100 mg: R/0861
Rifamazid, 300 mg + 150 mg: R/0862

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

Rifamazid, 150 mg + 100 mg i Rifamazid, 300 mg + 150 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.01.1989 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.04.2013 r.

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

wнесен 2016

15 KWI. 2008

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

RIFAMPICyna TZF, 150 mg, 300 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 150 mg lub 300 mg ryfampicyny (*Rifampicinum*)

Substancje pomocnicze, patrz: pkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Kapsułka żelatynowa twarda, czerwona.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ryfampicyna jest stosowana w chemioterapii:

- wszystkich postaci gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis*), zarówno zdiagnozowanych po raz pierwszy, jak i we wznowach, zawsze w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpłatkowymi: izoniazydem, pirazynamidem oraz streptomycyną lub etambutolem,
- trądu (*Mycobacterium leprae*).

W wyjątkowych przypadkach, gdy szczep bakterii jest oporny na inne antybiotyki, ryfampicyna może być stosowana w leczeniu:

- nosicielstwa *Neisseria meningitidis* w celu zapobiegania meningokokowemu zapaleniu opon mózgowych,
- ciężkich zakażeń wywołanych gronkowcami (*Staphylococcus spp.*) opornymi na inne leki, w skojarzeniu z innymi antybiotykami odpowiednimi w danym zakażeniu,
- legionellozy (*Legionella pneumophila*), w skojarzeniu z erytromycyną,
- nosicielstwa *Haemophilus influenzae* typ „b”.

Uwaga! Z powodu szybko narastającej oporności płatków na ryfampicynę, należy określić lekowrażliwość płatków przed rozpoczęciem leczenia oraz kilkakrotnie w czasie leczenia. W przypadku wykazania oporności na ryfampicynę i braku reakcji pacjenta na leczenie należy zmodyfikować schemat podawania leków.

Podejmując decyzję o leczeniu należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ryfampicynę należy stosować razem z innymi lekami przeciwpłatkowymi. Lek podaje się na czczo, popijając szklanką wody, około 1 godziny przed jedzeniem lub 2 godziny po jedzeniu, raz na dobę.

Dorośli: dawka wynosi zwykle 10 mg/kg mc./dobę

- osobom o masie ciała poniżej 50 kg podaje się 450 mg/dobę

- osobom o masie ciała powyżej 50 kg podaje się 600 mg/dobę

Dawki te stosuje się zarówno w leczeniu ciągłym, jak i przerywanym – tj. 2 do 3 razy w tygodniu.

Dzieci: dawka wynosi zwykle 10 do 20 mg/kg mc./dobę.

Uwaga! Nie należy podawać wyższej dawki niż 600 mg na dobę. Wyższe dawki ryfampicyny są źle tolerowane przez pacjentów i nie mają wpływu na uzyskanie lepszych efektów leczenia.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby nie należy przekraczać dawki 8 mg/kg mc./dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, zwłaszcza z niewydolnością wątroby, należy zachować ostrożność.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ryfampicynę lub inne antybiotyki z grupy ryfamycyny.

Ciężka niewydolność wątroby, żółtaczka.

4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Podczas stosowania leku pacjent powinien pozostawać pod kontrolą pulmonologa lub innego lekarza odpowiedniej specjalności.
- U każdego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia ryfampicyną zaleca się wykonanie badania krwi i testów wątrobowych.
- Pacjenci z niewydolnością wątroby powinni otrzymywać ryfampicynę w dawkach zmniejszonych, dostosowanych do wydolności wątroby, pod ścisłą kontrolą lekarską.

U pacjentów tych zaleca się kontrolowanie czynności wątroby, zwłaszcza aktywności aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej. Badanie te należy wykonać przed

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-052 Warszawa
ul. Miodowa 15

rozpoczęciem leczenia, a następnie co 2 do 4 tygodni podczas leczenia.

Jeśli wystąpią objawy świadczące o uszkodzeniu komórek wątrobowych, lek należy odstawić.

- Ryfampicynę należy również odstawić, jeśli podczas leczenia pojawiają się poważne kliniczne objawy, świadczące o niewydolności wątroby. Należy rozważyć alternatywną metodę leczenia gruźlicy. Jeśli ponownie rozpoczyna się stosowanie ryfampicyny po normalizacji czynności wątroby, zaleca się codzienne kontrolowanie parametrów czynności wątroby.
- U pacjentów z prawidłową czynnością wątroby zwiększenie stężenia bilirubiny, aktywności fosfatazy alkalicznej lub aminotransferaz na początku leczenia nie jest wskazaniem do odstawienia leku. Powyższe objawy są najczęściej przemijające. Zaleca się powtórzenie badania w czasie leczenia.
- W leczeniu gruźlicy zaleca się podawanie ryfampicyny codziennie. Leczenie przerywane, obarczone ryzykiem występowania nasilonych działań niepożądanych, może być stosowane tylko u pacjentów, którzy z różnych powodów nie gwarantują regularnego przyjmowania leków. Pacjenci leczeni w schemacie przerywanym powinni być pod ścisłym nadzorem personelu medycznego. Zaleca się częste wykonywanie badań w celu uniknięcia powikłań związanych ze stosowaniem powyższego schematu dawkowania.
- Dawki ryfampicyny powyżej 600 mg podawane raz lub dwa razy w tygodniu w leczeniu przerywanym są źle tolerowane. Obserwuje się nasilone występowanie działań niepożądanych, jak objawy grypopodobne, zaburzenia ze strony układu hematologicznego, odczyny skórne, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek, krótki oddech, sapanie, wstrząs anafilaktyczny. Uważa się, że ryfampicyna podawana 2 razy w tygodniu w dawce 600 mg wraz z izoniazydem 15 mg/kg mc. jest skuteczna w leczeniu gruźlicy i znacznie lepiej tolerowana.
- W trakcie leczenia ryfampicyną ślina, plwocina, łzy, moczu mogą mieć czerwonobrazowe lub pomarańczowe zabarwienie. Zabarwiać się mogą również miękkie soczewki kontaktowe.
- Ryfampicynę należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów pijących alkohol, ze względu na zwiększone ryzyko toksycznego działania na wątrobę.
- Wystąpienie biegunki podczas leczenia ryfampicyną może świadczyć o rzekomobłoniastym zapaleniu jelit.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-052 Warszawa
ul. Miodowa 15

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Ryfampicyna aktywuje enzymy mikrosomalne wątroby, zmieniając metabolizm wielu leków, których eliminacja przebiega z udziałem tych enzymów. Utrzymanie odpowiedniego stężenia terapeutycznego leków, po dołączeniu ryfampicyny, może wymagać odpowiedniej zmiany ich dawkowania.

Ryfampicyna przyspiesza metabolizm następujących leków: leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina), przeciwarytmiczne (np. dizopiramid, meksyletyna, chinidyna, tokainid), doustne leki przeciwzakrzepowe, leki przeciwgrzybicze pochodne azolowe (np. flukonazol, itakonazol, ketokonazol), barbiturany, leki blokujące receptory β adrenergiczne, antagoniści kanału wapniowego (np. diltiazem, nifedypina, werapamil), cyklosporyna, glikozydy naparstnicy, kłofibrat, leki hormonalne (np. doustne środki antykoncepcyjne, kortykosteroidy), antybiotyki [np. dapson, doksycyklina, chloramfenikol, klarytromycyna, fluorochinolony (np. cyprofloksacyna), zydwudyna], haloperydol, doustne pochodne sulfonilomocznika, lewotyroksyna, metadon, narkotyczne leki przeciwbólowe, progestageny, chinina, takrolimus, trójcycliczne leki przeciwdepresyjne pochodne teofiliny (np. amitryptylina, nortryptylina).

Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i wyżej podanych leków, może wiązać się z koniecznością zwiększenia ich dawki w celu utrzymania efektu terapeutycznego.

- Pacjentki stosujące doustne środki antykoncepcyjne podczas leczenia ryfampicyną powinny stosować alternatywne, niehormonalne metody antykoncepcji.
- W przypadku jednoczesnego podawania ryfampicyny i leków przeciwzakrzepowych, pochodnych kumaryny, wskazane jest codzienne oznaczanie czasu protrombinowego i odpowiednia modyfikacja dawki leku.
- U pacjentów z cukrzycą przyjmujących ryfampicynę mogą pojawić się trudności z uzyskaniem prawidłowych wartości stężenia glukozy we krwi (normoglikemii).
- Jednoczesne stosowanie kwasu para-aminosalicylowego (PAS) i ryfampicyny powoduje obniżenie stężenia ryfampicyny we krwi. Dlatego zaleca się zachowanie 8 godzinnej przerwy między podaniem obu leków.
- Leki zobojętniające kwas solny (np. wodorowęglan sodu, wodorotlenek glinu, trójkrzemian magnezu) zmniejszają wchłanianie ryfampicyny. Zaleca się przyjmowanie tych leków nie wcześniej niż godzinę po przyjęciu ryfampicyny.
- Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i enalaprylu zmniejsza jego stężenie we krwi. W zależności od objawów klinicznych pacjenta może być konieczne zwiększenie dawki enalaprylu.

- Kotrimoksazol i probenecyd zwiększają stężenie ryfampicyny w surowicy krwi.
- Jednoczesne stosowanie ryfampicyny z halotanem lub izoniazydem zwiększa hepatotoksyczność.
- Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i sulfasalazyny powoduje zmniejszenie stężenie sulfapyridyny w surowicy.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych:

- U pacjentów przyjmujących ryfampicynę obserwowano fałszywie dodatnie testy wykrywające opioidy. W celu różnicowania zaleca się stosowanie metody gazowej chromatografii spektrometrycznej.
- Terapeutyczne stężenia ryfampicyny w surowicy mogą maskować wyniki testów wykonywanych metodą mikrobiologiczną na oznaczanie kwasu foliowego i witaminy B₁₂. Zaleca się stosowanie alternatywnych metod.
- Badanie stężenia bilirubiny, aktywności fosfatazy alkalicznej lub aminotransferazy, a także kontrastowe badania woreczka żółciowego u pacjentów przyjmujących ryfampicynę powinny być wykonywane rano, przed przyjęciem leku.

4.6 Ciąża lub laktacja

Badania przeprowadzone na gryzoniach otrzymujących wysokie dawki ryfampicyny wykazały teratogenne działanie leku. Z uwagi na brak odpowiednio liczebnych i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży, ryfampicyna może być podawana kobietom ciężarnym tylko wówczas, gdy istnieje pewność, że proces gruźliczy jest czynny i korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem płodu.

Ryfampicyna stosowana w ostatnich miesiącach ciąży może spowodować poporodowe krwotoki zarówno u matki, jak i u noworodka. W takich przypadkach może być wskazane podawanie witaminy K.

Ryfampicyna przenika do mleka matki. Kobietom karmiącym piersią ryfampicyna może być podawana tylko po dokładnym rozważeniu przez lekarza korzyści z leczenia matki w stosunku do ryzyka dla dziecka.

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

Brak danych dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

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

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania ryfampicyny mogą wystąpić:

- **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** trombocytopenia - występuje głównie w leczeniu przerywanym, u pacjentów przyjmujących wysokie dawki ryfampicyny i ustępuje po odstawieniu leku. W przypadku wystąpienia trombocytopenii lek należy natychmiast odstawić, gdyż mogą wystąpić krwawienia do mózgu, nawet ze skutkiem śmiertelnym. Przemijająca leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zmniejszenie stężenia hemoglobiny we krwi.
- **Zaburzenia układu nerwowego:** ból i (lub) zawroty głowy, znużenie, senność, ataksja, niemożność koncentracji, stan splątania, zmiany zachowania, bóle i drętwienie kończyn.
- **Zaburzenia oka:** zaburzenia widzenia.
- **Zaburzenia żołądka i jelit:** zgaga, bóle brzucha, zmniejszenie łaknienia, nudności, wymioty, wzdęcia, biegunka (może być objawem rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego).
- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** hemoglobinuria, krwimocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek występują sporadycznie, głównie u pacjentów stosujących leczenie przerywane. Objawy te ustępują po odstawieniu leku i zastosowaniu odpowiedniego leczenia.
- **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** łagodne, samoistnie ustępujące reakcje skórne takie jak zaczerwienienie, świąd, niekiedy wysypka.
- **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** osłabienie mięśniowe, miopatia.
- **Zaburzenia endokrynologiczne:** zaburzenia miesiączkowania mogą pojawić się u kobiet długotrwale leczonych ryfampicyną.
- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** pomarańczowe zabarwienie śliny, moczu, łez, potu, kału.
- **Zaburzenia układu immunologicznego:** obrzęk twarzy i kończyn, objawy grypopodobne (gorączka, dreszcze, bóle głowy i mięśni, zawroty głowy), krótki oddech, sapanie, spadek ciśnienia krwi a nawet wstrząs anafilaktyczny. Objawy te najczęściej pojawiają się u pacjentów stosujących leczenie przerywane i (lub) przyjmujących wysokie dawki ryfampicyny (powyżej 600 mg na dobę).
- **Reakcje uczuleniowe:**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, pokrzywka, świąd, zaczerwienienie skóry, opryszczkowe zapalenie jamy ustnej i języka, obrzęk naczyń i ruchowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Lyella.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-882 Warszawa
ul. Miodowa 15

Zaburzenia układu immunologicznego: gorączka, eozynofilia.

- **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** zapalenie wątroby, żółtaczka.

4.9 Przedawkowanie

W krótkim czasie po przedawkowaniu ryfampicyny mogą wystąpić nudności, wymioty, żółtaczka, a nawet śpiączka, w przypadku ostrej niewydolności wątroby.

W przypadku zatrucia ryfampicyną należy jak najszybciej usunąć z organizmu nie wchłoniętą jeszcze substancję leczniczą lub zmniejszyć jej wchłanianie z przewodu pokarmowego (sprowokowanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego – jeśli pacjent jest przytomny).

Postępowanie w zatruciu jest przede wszystkim objawowe i polega na monitorowaniu i podtrzymywaniu podstawowych czynności życiowych.

Ryfampicyna może być usunięta z organizmu w procesie hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgruźlicze, antybiotyki.

Kod ATC: J 04 AB 02

Ryfampicyna należy do grupy antybiotyków ansamycynowych. Jest półsyntetyczną pochodną ryfamycyny B, wytwarzanej przez *Streptomyces mediterranei*. Ryfampicyna działa bakteriobójczo, hamując aktywność polimerazy RNA zależnej od DNA. Wykazuje silne działanie bakteriobójcze w stosunku do prątków gruźlicy, prątków atypowych, prątków trądu. W warunkach *in vitro* wykazuje również zdolność hamowania wzrostu bakterii Gram-dodatnich (zwłaszcza gronkowców, np. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) i Gram-ujemnych (np. *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella spp.*).

W czasie leczenia ryfampicyną dochodzi do selekcji szczepów opornych, dlatego antybiotyk ten należy stosować tylko w leczeniu zakażeń wywoływanych przez szczepy odporne na inne antybiotyki, po określeniu wrażliwości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ryfampicyna podana doustnie szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, prawie w 100%. Treść pokarmowa znajdująca się w żołądku znacznie ogranicza jej wchłanianie.

Z białkami krwi wiąże się w około 75%, okres półtrwania wynosi 2 do 5 godzin.

Po doustnym podaniu 600 mg ryfampicyny okres półtrwania wynosi około 3 godzin, a po podaniu 900 mg ryfampicyny zwiększa się do około 5 godzin. Ryfampicyna podana doustnie w dawce 10 mg/kg mc. maksymalne stężenie we krwi, wynoszące około 10 µg/ml, osiąga po około 2 – 4 godzinach.

Ryfampicyna bardzo dobrze przenika do ognisk gruźliczych, węzłów chłonnych i płynów ustrojowych. Przenika przez łożysko i do mleka matki. W płynie mózgowo-rdzeniowym stężenie lecznicze osiąga w stanach zapalnych.

Ryfampicyna metabolizowana jest w wątrobie.

Około 60% doustnej dawki ryfampicyny wydalone jest z kałem, a 30% z moczem.

Niewielka ilość leku wydzielana jest ze łzami, potem i innymi płynami ustrojowymi, barwiąc je na pomarańczowo.

Niewydolność wątroby jest wskazaniem do zmniejszenia dawki leku, natomiast w niewydolności nerek może być utrzymana pełna dawka.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki: talk, magnezu stearynian, sodu laurylosiarczan.

Kapsułka: tlenek żelaza czerwony (E 172), tytanu dwutlenek (E 171), żelatyna.

6.2 Niezgodności

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła i wilgoci.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki 150 mg i 300 mg pakowane są po 100 sztuk w torebki polietylenowe i umieszczane w pojemnikach polipropylenowych o poj. 125 ml z nakrętkami. Pojemnik polipropylenowy z naklejoną etykietą samoprzylepną pakowany jest wraz z ulotką w tekturowe pudełko.

6.6 Instrukcja dotycząca użytkowania leku

Brak specjalnych zaleceń oprócz podanych w punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podawania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

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

kapsułki 150 mg	780/S 2868 R/0850
kapsułki 300 mg	821/S 2869 R/0849

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

kapsułki 150 mg	03.02.1973 28.08.1990 29.03.1999 30.04.2004
kapsułki 300 mg	17.12.1974 28.08.1990 29.03.1999 30.04.2004

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15 KWI. 2008

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

RIFAMPICyna TZF, 150 mg, 300 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 150 mg lub 300 mg ryfampicyny (*Rifampicinum*)

Substancje pomocnicze, patrz: pkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Kapsułka żelatynowa twarda, czerwona.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ryfampicyna jest stosowana w chemioterapii:

- wszystkich postaci gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis*), zarówno zdiagnozowanych po raz pierwszy, jak i we wznowach, zawsze w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpłatkowymi: izoniazydem, pirazynamidem oraz streptomycyną lub etambutolem,
- trądu (*Mycobacterium leprae*).

W wyjątkowych przypadkach, gdy szczep bakterii jest oporny na inne antybiotyki, ryfampicyna może być stosowana w leczeniu:

- nosicielstwa *Neisseria meningitidis* w celu zapobiegania meningokokowemu zapaleniu opon mózgowych,
- ciężkich zakażeń wywołanych gronkowcami (*Staphylococcus spp.*) opornymi na inne leki, w skojarzeniu z innymi antybiotykami odpowiednimi w danym zakażeniu,
- legionellozy (*Legionella pneumophila*), w skojarzeniu z erytromycyną,
- nosicielstwa *Haemophilus influenzae* typ „b”.

Uwaga! Z powodu szybko narastającej oporności płatków na ryfampicynę, należy określić lekowrażliwość płatków przed rozpoczęciem leczenia oraz kilkakrotnie w czasie leczenia. W przypadku wykazania oporności na ryfampicynę i braku reakcji pacjenta na leczenie należy zmodyfikować schemat podawania leków.

Podejmując decyzję o leczeniu należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ryfampicynę należy stosować razem z innymi lekami przeciwpłatkowymi. Lek podaje się na czczo, popijając szklanką wody, około 1 godziny przed jedzeniem lub 2 godziny po jedzeniu, raz na dobę.

Dorośli: dawka wynosi zwykle 10 mg/kg mc./dobę

- osobom o masie ciała poniżej 50 kg podaje się 450 mg/dobę

- osobom o masie ciała powyżej 50 kg podaje się 600 mg/dobę

Dawki te stosuje się zarówno w leczeniu ciągłym, jak i przerywanym – tj. 2 do 3 razy w tygodniu.

Dzieci: dawka wynosi zwykle 10 do 20 mg/kg mc./dobę.

Uwaga! Nie należy podawać wyższej dawki niż 600 mg na dobę. Wyższe dawki ryfampicyny są źle tolerowane przez pacjentów i nie mają wpływu na uzyskanie lepszych efektów leczenia.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby nie należy przekraczać dawki 8 mg/kg mc./dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, zwłaszcza z niewydolnością wątroby, należy zachować ostrożność.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ryfampicynę lub inne antybiotyki z grupy ryfamycyny.

Ciężka niewydolność wątroby, żółtaczka.

4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Podczas stosowania leku pacjent powinien pozostawać pod kontrolą pulmonologa lub innego lekarza odpowiedniej specjalności.
- U każdego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia ryfampicyną zaleca się wykonanie badania krwi i testów wątrobowych.
- Pacjenci z niewydolnością wątroby powinni otrzymywać ryfampicynę w dawkach zmniejszonych, dostosowanych do wydolności wątroby, pod ścisłą kontrolą lekarską.

U pacjentów tych zaleca się kontrolowanie czynności wątroby, zwłaszcza aktywności aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej. Badanie te należy wykonać przed

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-052 Warszawa
ul. Miodowa 15

rozpoczęciem leczenia, a następnie co 2 do 4 tygodni podczas leczenia.

Jeśli wystąpią objawy świadczące o uszkodzeniu komórek wątrobowych, lek należy odstawić.

- Ryfampicynę należy również odstawić, jeśli podczas leczenia pojawiają się poważne kliniczne objawy, świadczące o niewydolności wątroby. Należy rozważyć alternatywną metodę leczenia gruźlicy. Jeśli ponownie rozpoczyna się stosowanie ryfampicyny po normalizacji czynności wątroby, zaleca się codzienne kontrolowanie parametrów czynności wątroby.
- U pacjentów z prawidłową czynnością wątroby zwiększenie stężenia bilirubiny, aktywności fosfatazy alkalicznej lub aminotransferaz na początku leczenia nie jest wskazaniem do odstawienia leku. Powyższe objawy są najczęściej przemijające. Zaleca się powtórzenie badania w czasie leczenia.
- W leczeniu gruźlicy zaleca się podawanie ryfampicyny codziennie. Leczenie przerywane, obarczone ryzykiem występowania nasilonych działań niepożądanych, może być stosowane tylko u pacjentów, którzy z różnych powodów nie gwarantują regularnego przyjmowania leków. Pacjenci leczeni w schemacie przerywanym powinni być pod ścisłym nadzorem personelu medycznego. Zaleca się częste wykonywanie badań w celu uniknięcia powikłań związanych ze stosowaniem powyższego schematu dawkowania.
- Dawki ryfampicyny powyżej 600 mg podawane raz lub dwa razy w tygodniu w leczeniu przerywanym są źle tolerowane. Obserwuje się nasilone występowanie działań niepożądanych, jak objawy grypopodobne, zaburzenia ze strony układu hematologicznego, odczyny skórne, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek, krótki oddech, sapanie, wstrząs anafilaktyczny. Uważa się, że ryfampicyna podawana 2 razy w tygodniu w dawce 600 mg wraz z izoniazydem 15 mg/kg mc. jest skuteczna w leczeniu gruźlicy i znacznie lepiej tolerowana.
- W trakcie leczenia ryfampicyną ślina, plwocina, łzy, moczu mogą mieć czerwonobrazowe lub pomarańczowe zabarwienie. Zabarwiać się mogą również miękkie soczewki kontaktowe.
- Ryfampicynę należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów pijących alkohol, ze względu na zwiększone ryzyko toksycznego działania na wątrobę.
- Wystąpienie biegunki podczas leczenia ryfampicyną może świadczyć o rzekomobłoniastym zapaleniu jelit.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-052 Warszawa
ul. Miodowa 15

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Ryfampicyna aktywuje enzymy mikrosomalne wątroby, zmieniając metabolizm wielu leków, których eliminacja przebiega z udziałem tych enzymów. Utrzymanie odpowiedniego stężenia terapeutycznego leków, po dołączeniu ryfampicyny, może wymagać odpowiedniej zmiany ich dawkowania.

Ryfampicyna przyspiesza metabolizm następujących leków: leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina), przeciwarytmiczne (np. dizopiramid, meksyletyna, chinidyna, tokainid), doustne leki przeciwzakrzepowe, leki przeciwgrzybicze pochodne azolowe (np. flukonazol, itakonazol, ketokonazol), barbiturany, leki blokujące receptory β adrenergiczne, antagoniści kanału wapniowego (np. diltiazem, nifedypina, werapamil), cyklosporyna, glikozydy naparstnicy, klofibrat, leki hormonalne (np. doustne środki antykoncepcyjne, kortykosteroidy), antybiotyki [np. dapson, doksycyklina, chloramfenikol, klarytromycyna, fluorochinolony (np. cyprofloksacyna), zydwudyna], haloperydol, doustne pochodne sulfonilomocznika, lewotyroksyna, metadon, narkotyczne leki przeciwbólowe, progestageny, chinina, takrolimus, trójcycliczne leki przeciwdepresyjne pochodne teofiliny (np. amitryptylina, nortryptylina).

Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i wyżej podanych leków, może wiązać się z koniecznością zwiększenia ich dawki w celu utrzymania efektu terapeutycznego.

- Pacjentki stosujące doustne środki antykoncepcyjne podczas leczenia ryfampicyną powinny stosować alternatywne, niehormonalne metody antykoncepcji.
- W przypadku jednoczesnego podawania ryfampicyny i leków przeciwzakrzepowych, pochodnych kumaryny, wskazane jest codzienne oznaczanie czasu protrombinowego i odpowiednia modyfikacja dawki leku.
- U pacjentów z cukrzycą przyjmujących ryfampicynę mogą pojawić się trudności z uzyskaniem prawidłowych wartości stężenia glukozy we krwi (normoglikemii).
- Jednoczesne stosowanie kwasu para-aminosalicylowego (PAS) i ryfampicyny powoduje obniżenie stężenia ryfampicyny we krwi. Dlatego zaleca się zachowanie 8 godzinnej przerwy między podaniem obu leków.
- Leki zobojętniające kwas solny (np. wodorowęglan sodu, wodorotlenek glinu, trójkrzemian magnezu) zmniejszają wchłanianie ryfampicyny. Zaleca się przyjmowanie tych leków nie wcześniej niż godzinę po przyjęciu ryfampicyny.
- Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i enalaprylu zmniejsza jego stężenie we krwi. W zależności od objawów klinicznych pacjenta może być konieczne zwiększenie dawki enalaprylu.

- Kotrimoksazol i probenecyd zwiększają stężenie ryfampicyny w surowicy krwi.
- Jednoczesne stosowanie ryfampicyny z halotanem lub izoniazydem zwiększa hepatotoksyczność.
- Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i sulfasalazyny powoduje zmniejszenie stężenie sulfapyridyny w surowicy.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych:

- U pacjentów przyjmujących ryfampicynę obserwowano fałszywie dodatnie testy wykrywające opioidy. W celu różnicowania zaleca się stosowanie metody gazowej chromatografii spektrometrycznej.
- Terapeutyczne stężenia ryfampicyny w surowicy mogą maskować wyniki testów wykonywanych metodą mikrobiologiczną na oznaczanie kwasu foliowego i witaminy B₁₂. Zaleca się stosowanie alternatywnych metod.
- Badanie stężenia bilirubiny, aktywności fosfatazy alkalicznej lub aminotransferazy, a także kontrastowe badania woreczka żółciowego u pacjentów przyjmujących ryfampicynę powinny być wykonywane rano, przed przyjęciem leku.

4.6 Ciąża lub laktacja

Badania przeprowadzone na gryzoniach otrzymujących wysokie dawki ryfampicyny wykazały teratogenne działanie leku. Z uwagi na brak odpowiednio liczebnych i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży, ryfampicyna może być podawana kobietom ciężarnym tylko wówczas, gdy istnieje pewność, że proces gruźliczy jest czynny i korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem płodu.

Ryfampicyna stosowana w ostatnich miesiącach ciąży może spowodować poporodowe krwotoki zarówno u matki, jak i u noworodka. W takich przypadkach może być wskazane podawanie witaminy K.

Ryfampicyna przenika do mleka matki. Kobietom karmiącym piersią ryfampicyna może być podawana tylko po dokładnym rozważeniu przez lekarza korzyści z leczenia matki w stosunku do ryzyka dla dziecka.

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

Brak danych dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

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

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania ryfampicyny mogą wystąpić:

- **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** trombocytopenia - występuje głównie w leczeniu przerywanym, u pacjentów przyjmujących wysokie dawki ryfampicyny i ustępuje po odstawieniu leku. W przypadku wystąpienia trombocytopenii lek należy natychmiast odstawić, gdyż mogą wystąpić krwawienia do mózgu, nawet ze skutkiem śmiertelnym. Przemijająca leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zmniejszenie stężenia hemoglobiny we krwi.
- **Zaburzenia układu nerwowego:** ból i (lub) zawroty głowy, znużenie, senność, ataksja, niemożność koncentracji, stan splątania, zmiany zachowania, bóle i drętwienie kończyn.
- **Zaburzenia oka:** zaburzenia widzenia.
- **Zaburzenia żołądka i jelit:** zgaga, bóle brzucha, zmniejszenie łaknienia, nudności, wymioty, wzdęcia, biegunka (może być objawem rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego).
- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** hemoglobinuria, krwimocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek występują sporadycznie, głównie u pacjentów stosujących leczenie przerywane. Objawy te ustępują po odstawieniu leku i zastosowaniu odpowiedniego leczenia.
- **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** łagodne, samoistnie ustępujące reakcje skórne takie jak zaczerwienienie, świąd, niekiedy wysypka.
- **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** osłabienie mięśniowe, miopatia.
- **Zaburzenia endokrynologiczne:** zaburzenia miesiączkowania mogą pojawić się u kobiet długotrwale leczonych ryfampicyną.
- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** pomarańczowe zabarwienie śliny, moczu, łez, potu, kału.
- **Zaburzenia układu immunologicznego:** obrzęk twarzy i kończyn, objawy grypopodobne (gorączka, dreszcze, bóle głowy i mięśni, zawroty głowy), krótki oddech, sapanie, spadek ciśnienia krwi a nawet wstrząs anafilaktyczny. Objawy te najczęściej pojawiają się u pacjentów stosujących leczenie przerywane i (lub) przyjmujących wysokie dawki ryfampicyny (powyżej 600 mg na dobę).
- **Reakcje uczuleniowe:**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, pokrzywka, świąd, zaczerwienienie skóry, opryszczkowe zapalenie jamy ustnej i języka, obrzęk naczyń i ruchowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Lyella.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-002 Warszawa
ul. Miodowa 15

Zaburzenia układu immunologicznego: gorączka, eozynofilia.

- **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** zapalenie wątroby, żółtaczka.

4.9 Przedawkowanie

W krótkim czasie po przedawkowaniu ryfampicyny mogą wystąpić nudności, wymioty, żółtaczka, a nawet śpiączka, w przypadku ostrej niewydolności wątroby.

W przypadku zatrucia ryfampicyną należy jak najszybciej usunąć z organizmu nie wchłoniętą jeszcze substancję leczniczą lub zmniejszyć jej wchłanianie z przewodu pokarmowego (sprowokowanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego – jeśli pacjent jest przytomny).

Postępowanie w zatruciu jest przede wszystkim objawowe i polega na monitorowaniu i podtrzymywaniu podstawowych czynności życiowych.

Ryfampicyna może być usunięta z organizmu w procesie hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgruźlicze, antybiotyki.

Kod ATC: J 04 AB 02

Ryfampicyna należy do grupy antybiotyków ansamycynowych. Jest półsyntetyczną pochodną ryfamycyny B, wytwarzanej przez *Streptomyces mediterranei*. Ryfampicyna działa bakteriobójczo, hamując aktywność polimerazy RNA zależnej od DNA. Wykazuje silne działanie bakteriobójcze w stosunku do prątków gruźlicy, prątków atypowych, prątków trądu. W warunkach *in vitro* wykazuje również zdolność hamowania wzrostu bakterii Gram-dodatnich (zwłaszcza gronkowców, np. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) i Gram-ujemnych (np. *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella spp.*).

W czasie leczenia ryfampicyną dochodzi do selekcji szczepów opornych, dlatego antybiotyk ten należy stosować tylko w leczeniu zakażeń wywoływanych przez szczepy oporne na inne antybiotyki, po określeniu wrażliwości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ryfampicyna podana doustnie szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, prawie w 100%. Treść pokarmowa znajdująca się w żołądku znacznie ogranicza jej wchłanianie.

Z białkami krwi wiąże się w około 75%, okres półtrwania wynosi 2 do 5 godzin.

Po doustnym podaniu 600 mg ryfampicyny okres półtrwania wynosi około 3 godzin, a po podaniu 900 mg ryfampicyny zwiększa się do około 5 godzin. Ryfampicyna podana doustnie w dawce 10 mg/kg mc. maksymalne stężenie we krwi, wynoszące około 10 µg/ml, osiąga po około 2 – 4 godzinach.

Ryfampicyna bardzo dobrze przenika do ognisk gruźliczych, węzłów chłonnych i płynów ustrojowych. Przenika przez łożysko i do mleka matki. W płynie mózgowo-rdzeniowym stężenie lecznicze osiąga w stanach zapalnych.

Ryfampicyna metabolizowana jest w wątrobie.

Około 60% doustnej dawki ryfampicyny wydalone jest z kałem, a 30% z moczem.

Niewielka ilość leku wydzielana jest ze łzami, potem i innymi płynami ustrojowymi, barwiąc je na pomarańczowo.

Niewydolność wątroby jest wskazaniem do zmniejszenia dawki leku, natomiast w niewydolności nerek może być utrzymana pełna dawka.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki: talk, magnezu stearynian, sodu laurylosiarczan.

Kapsułka: tlenek żelaza czerwony (E 172), tytanu dwutlenek (E 171), żelatyna.

6.2 Niezgodności

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła i wilgoci.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki 150 mg i 300 mg pakowane są po 100 sztuk w torebki polietylenowe i umieszczane w pojemnikach polipropylenowych o poj. 125 ml z nakrętkami. Pojemnik polipropylenowy z naklejoną etykietą samoprzylepną pakowany jest wraz z ulotką w tekturowe pudełko.

6.6 Instrukcja dotycząca użytkowania leku

Brak specjalnych zaleceń oprócz podanych w punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podawania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

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

kapsułki 150 mg	780/S 2868 R/0850
kapsułki 300 mg	821/S 2869 R/0849

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

kapsułki 150 mg	03.02.1973 28.08.1990 29.03.1999 30.04.2004
kapsułki 300 mg	17.12.1974 28.08.1990 29.03.1999 30.04.2004

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2009 -07- 0,8

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

Km.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TAROMENTIN, 2 g + 0,2 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 2 g amoksycyliny (*Amoxicillinum*) w postaci soli sodowej oraz 0,2 g kwasu klawulanowego (*Acidum clavulanicum*) w postaci soli potasowej.

Jedna fiolka zawiera 125,9 mg sodu oraz 39,1 mg potasu.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Sypki proszek barwy białej do kremowo-beżowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Taromentin jest wskazany:

- **do krótkotrwałego leczenia zakażeń** wywołanych wytwarzającymi beta-laktamazy bakteriami wrażliwymi na amoksycylinę
 - zakażenia górnych dróg oddechowych - np. zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok obocznych nosa, nawracające zapalenie migdałków podniebiennych wywołane przez *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.
 - zakażenia dolnych dróg oddechowych - np. empiryczna terapia zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli, płatowe i odoskrzelowe zapalenie płuc, wywołanych przez *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*.
 - zakażenia układu moczowo-płciowego i w obrębie jamy brzusznej - np. zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie cewki moczowej, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenie narządów płciowych u kobiet (w tym: poronienie septyczne, posocznica połogowa) wywołanych przez pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* (zwłaszcza *Escherichia coli*), *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus spp.*
 - zakażenia skóry i tkanek miękkich - wywołane przez *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* i bakterie z rodzaju *Bacteroides*.
 - zakażenia stawów – w tym wywołane przez *Staphylococcus aureus*.
 - zakażenia w stomatologii – np. ropień okołozębowy wywołany przez *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacteroides spp.*
 - inne zakażenia - zapalenie szpiku (*Staphylococcus aureus*), posocznica (*Escherichia coli*), zapalenie otrzewnej, zakażenia pooperacyjne o etiologii mieszanej - tlenowo-beztlenowej,

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

- **do zapobiegania zakażeniom okołoperacyjnym** - operacje o wysokim ryzyku zakażenia (np. operacje w obrębie przewodu pokarmowego, miednicy, głowy i szyi, amputacja kończyn).

Zakażenia wywołane przez drobnoustroje wrażliwe na amoksycylinę są podatne na leczenie produktem złożonym amoksycyliny z kwasem klawulanowym. Produktem Taromentin można leczyć zakażenia mieszane wywołane przez drobnoustroje wrażliwe na amoksycylinę oraz drobnoustroje wytwarzające beta-laktamazy wrażliwe na połączenie amoksycyliny z kwasem klawulanowym.

Uwaga! Przed rozpoczęciem leczenia produktem Taromentin należy przeprowadzić badanie lekowrażliwości wyizolowanego szczepu, wywołującego zakażenie. Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju.

Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana leku.

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy podawać zgodnie z oficjalnymi zaleceniami lokalnymi, dotyczącymi właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wielkość dawki zależy od stopnia ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała.

Taromentin podaje się dożylnie w postaci infuzji.

Produktu nie należy podawać domięśniowo.

W razie konieczności podania mniejszej dawki, produkt leczniczy Taromentin dostępny jest w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji o mocy 500 mg + 100 mg, 1 g + 0,2 g oraz w postaci doustnej, w tabletkach.

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat o masie ciała 40 kg i powyżej

Taromentin w dawce 2 g + 0,2 g może być podawany 2, 3 lub 6 razy na dobę (co 12, 8 lub 4 godziny) w zależności od wieku pacjenta, masy ciała, czynności nerek, jak również przebiegu i ciężkości zakażenia.

Zapobieganie zakażeniom okołoperacyjnym

Zwykle stosowaną dawką jest 1 g + 0,2 g produktu Taromentin, którą podaje się w czasie wprowadzania pacjenta w znieczulenie ogólne. W przypadkach operacji o wysokim ryzyku wystąpienia zakażenia, np. zabiegach na okrężnicy i odbytnicy, może okazać się konieczne podanie trzech, a nawet czterech dawek produktu Taromentin 1 g + 0,2 g w okresie 24 godzin. Dawki te zwykle podaje się po 8, 16 i 24 godzinach od dawki pierwszej. Ten sposób dawkowania może być kontynuowany przez kilka dni, w przypadku gdy dany zabieg jest związany z wysokim ryzykiem wystąpienia zakażenia.

Wykazano skuteczność pojedynczej dawki produktu Taromentin 2 g + 0,2 g podawanej w 30 minutowej infuzji w czasie wprowadzania pacjenta w znieczulenie ogólne w zapobieganiu zakażeniom okołoperacyjnym w zabiegach w obrębie przewodu pokarmowego.

Jeśli w czasie operacji stwierdzi się objawy zakażenia, należy w okresie pooperacyjnym kontynuować podawanie antybiotyku dożylnie lub doustnie.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min nie należy stosować produktu Taromentin, 2 g + 0,2 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Dawkowanie u pacjentów hemodializowanych

Dawkowanie ustalane jest na podstawie maksymalnego zalecanego stężenia amoksycyliny w surowicy.

Dializa zmniejsza stężenie leków surowicy, dlatego może być konieczne podanie dożylnie dodatkowej dawki produktu Taromentin 500 mg + 100 mg w czasie dializy i po jej zakończeniu.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z niewydolnością wątroby, kontrolując w regularnych odstępach czasu stan czynnościowy wątroby. Jeśli wskaźniki czynności wątroby pogarszają się, należy rozważyć odstawienie leku. Obecnie nie ma wystarczającej ilości danych, aby zalecić specjalny sposób dawkowania.

Dawkowanie u osób w podeszłym wieku

Tak jak u dorosłych.

Dawkowanie u dzieci w wieku do 12 lat

Dawkowanie u dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg należy ustalać w zależności od masy ciała. Zazwyczaj podawaną dawką jest (50 mg + 5 mg)/kg mc.* co 6 lub 12 godzin.

* W 55 mg produktu Taromentin, 2 g + 0,2 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, znajduje się 50 mg amoksycyliny i 5 mg kwasu klawulanowego.

Dawkowanie u dzieci z zaburzoną czynnością nerek

U dzieci z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min nie należy stosować produktu Taromentin, 2 g + 0,2 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Dawkowanie u dzieci hemodializowanych

Dawkowanie ustalono na podstawie maksymalnego zalecanego stężenia amoksycyliny w surowicy. Dializa zmniejsza stężenie leków surowicy, dlatego może być konieczne podanie dożylnie połowy zwykle zalecanej dawki w czasie dializy i po jej zakończeniu.

Sposób podawania

Produkt Taromentin, 2 g + 0,2 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji przeznaczony jest **wyłącznie** do podawania w infuzji dożylniej w czasie powyżej 30 minut (30 – 40 minut).

Produkt Taromentin nie jest przeznaczony do podawania domięśniowego (patrz punkt 6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości).

Nie należy przedłużać leczenia ponad 14 dni bez powtórnej kontroli stanu zdrowia pacjenta przez lekarza.

Leczenie można rozpocząć produktem do stosowania pozajelitowego, a następnie kontynuować produktem doustnym.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na antybiotyki beta-laktamowe, np. penicyliny, cefalosporyny.

Ciężka niewydolność wątroby lub występowanie w przeszłości żółtaczki i (lub) zaburzeń czynności wątroby, związanych ze stosowaniem produktów zawierających amoksycylinę z kwasem klawulanowym lub innych antybiotyków z grupy penicylin.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Taromentin niezbędne jest zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego uprzednio występujących reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne alergeny.

Zmiany w wynikach testów czynnościowych wątroby obserwowano u niektórych pacjentów przyjmujących produkt złożony amoksycyliny z kwasem klawulanowym. Znaczenie kliniczne tych

zmian nie zostało określone, ale produkt Taromentin należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Rzadko notowano przypadki żółtaczki cholestatycznej, które czasami mogą być ciężkie, ale zwykle są przemijające. Objawy mogą pojawić się po upływie kilku tygodni po ukończeniu leczenia.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawka powinna być dostosowana do stopnia niewydolności (patrz punkt 4.2).

Podobnie jak inne antybiotyki, produkt Taromentin może zaburzać skład flory jelitowej, prowadząc do zmniejszenia wchłaniania estrogenów i do osłabienia skuteczności złożonych, doustnych środków antykoncepcyjnych.

1 fiolka produktu Taromentin, 2 g + 0,2 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, zawiera około 5,4 mmola sodu. Jeżeli konieczne jest podawanie parenteralne dużych dawek produktu Taromentin pacjentom kontrolującym zawartość sodu w diecie, należy wziąć pod uwagę ilość sodu podanego z produktem.

1 fiolka produktu Taromentin, 2 g + 0,2 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, zawiera około 1 mmola potasu. Jeżeli konieczne jest podawanie parenteralne dużych dawek produktu Taromentin, należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z osłabioną czynnością nerek i kontrolujących zawartość potasu w diecie.

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wydalanego moczu, szczególnie po podaniu dużych dawek produktu złożonego amoksycyliny z kwasem klawulanowym, może dochodzić do tworzenia się kryształków amoksycyliny w moczu – zaleca się wówczas zwiększenie ilości podawanych płynów (patrz punkt 4.9). Donoszono o wytrącaniu się amoksycyliny w cewnikach dopęcherzowych po dożylnym podaniu dużych dawek leku. Należy regularnie sprawdzać drożność cewnika.

Donoszono o ciężkich przypadkach reakcji uczuleniowych (anafilaktycznych), czasami kończących się śmiercią, u pacjentów leczonych amoksycyliną. Możliwość wystąpienia takich reakcji jest większa u osób, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na penicyliny (patrz punkt 4.3). W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej należy przerwać stosowanie produktu Taromentin i zastąpić go innym lekiem. Może być konieczne podawanie adrenaliny, tlenu, dożylnych kortykosteroidów, utrzymywanie drożności dróg oddechowych, w tym intubacja.

Produktu Taromentin nie należy stosować u pacjentów z mononukleozą zakaźną i białaczką limfatyczną, ze względu na zwiększone ryzyko osutek rumieniowatych, występujące u tych pacjentów po leczeniu amoksycyliną.

Długotrwałe stosowanie produktu Taromentin może czasami powodować rozwój drobnoustrojów opornych na ten lek.

Znane są przypadki występowania rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego po stosowaniu antybiotyków o szerokim zakresie działania, dlatego ważne jest wzięcie pod uwagę tej możliwości u pacjentów, u których wystąpiła biegunka (zwłaszcza ciężka lub uporczywa) w trakcie leczenia amoksycyliną lub po jego zakończeniu. W lżejszych przypadkach wystarczy odstawić lek. W cięższych podaje się doustnie metronidazol, wankomycynę lub stosuje się inne odpowiednie leczenie. Nie należy stosować leków hamujących perystaltykę jelit lub działających zapierająco.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych rzadko obserwowano rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwicę toksyczno-rozpływną naskórka, złuszczone zapalenie skóry i ostrą uogólnioną osutkę krostkową.

Jeśli wystąpią zmiany na skórze, podawanie leku Taromentin należy przerwać.

Produkt Taromentin jest na ogół dobrze tolerowany i ma małą toksyczność charakterystyczną dla antybiotyków z grupy penicylin. Mimo to, w czasie długotrwałego leczenia, zaleca się okresowe badania czynności narządów wewnętrznych, w tym nerek, wątroby i układu krwiotwórczego.

Rzadko opisywano wydłużenie czasu protrombinowego u pacjentów leczonych tym antybiotykiem. Podczas jednoczesnego stosowania produktu Taromentin i antykoagulantów należy monitorować parametry krzepliwości krwi.

U pacjentów w podeszłym wieku lek należy stosować ostrożnie.

Zawartość kwasu klawulanowego w produkcie Taromentin może powodować niespecyficzne wiązanie IgG i albumin przez błony komórkowe krwinek czerwonych, prowadząc do fałszywie dodatnich wyników testu Coombsa.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu złożonego amoksycyliny z kwasem klawulanowym z probenecydem. Probenecyd zmniejsza wydzielanie amoksycyliny w kanalikach nerkowych, co może spowodować podwyższenie stężeń i przedłużone utrzymywanie się amoksycyliny w surowicy, ale nie kwasu klawulanowego.

Donoszono o występowaniu u niektórych pacjentów otrzymujących produkt złożony amoksycyliny z kwasem klawulanowym przedłużonego czasu krwawienia i czasu protrombinowego. Produkt Taromentin należy ostrożnie stosować u pacjentów otrzymujących leki zmniejszające krzepliwość krwi.

Podobnie jak inne antybiotyki, produkt Taromentin może zaburzać skład flory jelitowej, prowadząc do zmniejszenia wchłaniania estrogenów i do osłabienia skuteczności złożonych, doustnych środków antykoncepcyjnych.

Równoczesne podawanie allopurynolu i amoksycyliny znacznie zwiększa częstość osutek skórnych u pacjentów otrzymujących jednocześnie te dwa leki. Brak danych na temat równoczesnego podawania produktu Taromentin i allopurynolu.

Zawartość kwasu klawulanowego w produkcie Taromentin może powodować niespecyficzne wiązanie IgG i albumin przez błony komórkowe krwinek czerwonych, prowadząc do fałszywie dodatnich wyników testu Coombsa.

4.6 Ciąża lub laktacja

W badaniach nad wpływem na procesy rozrodu zwierząt (myszy i szczurów) produktu złożonego amoksycyliny z kwasem klawulanowym, podawanego doustnie i parenteralnie (dawki do 10 razy większe, niż dawki terapeutyczne u ludzi), nie stwierdzono objawów działania teratogenne. W pojedynczym badaniu u kobiet, z przedterminowym, przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego wykazano, że zapobiegawcze stosowanie produktu złożonego amoksycyliny z kwasem klawulanowym może powodować wzrost ryzyka martwiczego zapalenia jelit u noworodków. Taromentin może być stosowany u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy korzyści z jego stosowania przewyższają potencjalne ryzyko.

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można stosować w okresie laktacji. Oprócz ryzyka uczulenia u niemowląt, związanego ze śladowymi ilościami leku wydzielanego z mlekiem kobiecym, nie stwierdzono innych działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią.

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

Nie odnotowano.

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych rzadko obserwowano przemijającą leukopenię (w tym neutropenię i agranulocytozę), małopłytkowość i niedokrwistość hemolityczną. Również rzadko opisywano wydłużony czas krwawienia i czas protrombinowy (patrz punkty: 4.4 i 4.5).

Reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia układu immunologicznego: podobnie jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych obserwowano obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny, objawy choroby posurowiczej, alergiczne zapalenie naczyń.

Rzadko obserwowano również śródmiąższowe zapalenie nerek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: sporadycznie opisywano wysypki, świąd, pokrzywkę, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwicę toksyczno-rozplywną naskórka, pęcherzowe złuszczone zapalenie skóry, ostrą uogólnioną osutkę krostkową, chorobę posurowiczą.

W przypadku wystąpienia którejś z powyżej przedstawionych reakcji uczuleniowych należy natychmiast odstawić lek.

Zaburzenia układu nerwowego

Nadmierna ruchliwość, zawroty głowy, bóle głowy i drgawki. Drgawki mogą wystąpić u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub w przypadku, gdy zastosowano duże dawki.

Zaburzenia żołądka i jelit

Obserwowano występowanie biegunki, nudności, wymiotów, niestrawności i kandydozę skóry i błon śluzowych. Rzadko obserwowano występowanie zapalenia jelit związanego ze stosowaniem antybiotyków (w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie jelit). Nudności obserwowano niezbyt często i w większości pojawiały się po stosowaniu doustnym dużych dawek.

Rzadko obserwowano powierzchowne przebarwienie zębów, zazwyczaj po stosowaniu zawiesiny. Może to być usunięte poprzez mycie zębów.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Odnotowano przypadki umiarkowanego, bezobjawowego podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych [AspAT i (lub) AlAT, fosfataza alkaliczna]. Rzadko opisywano zapalenie wątroby i żółtaczkę zastoinową. Objawy ze strony wątroby obserwowano częściej po zastosowaniu produktu Taromentin, niż po zastosowaniu innych penicylin.

Zaburzenia wątroby opisywano znacznie częściej u mężczyzn i pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). Wzrost ryzyka pojawienia się tych objawów związany jest z przedłużonym czasem leczenia, dłuższym niż 14 dni.

Objawy kliniczne zwykle pojawiają się w czasie lub tuż po leczeniu, ale w niektórych przypadkach mogą się pojawić po kilku tygodniach od zakończenia leczenia. Są one zwykle przemijające, mogą być ciężkie, w krańcowo rzadkich przypadkach opisywano zgony.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Może dochodzić do tworzenia się kryształków amoksycyliny w moczu (krystaluria, patrz punkt 4.9), zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktu Taromentin.

Sporadycznie obserwowano bolesność i świąd pochwy z obecnością wydzieliny.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Zaczerwienienie skóry, ból w miejscu podania. Zakrzepowe zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia obserwowano rzadko.

4.9 Przedawkowanie

Mogą wystąpić objawy ze strony przewodu pokarmowego i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej.

Donoszono o tworzeniu się kryształków amoksycyliny w moczu (krystaluria), co niekiedy prowadziło do niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).

Należy zastosować leczenie objawowe ze zwróceniem szczególnej uwagi na równowagę wodno-elektrolitową.

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można usunąć z krążenia za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, połączenia penicylin z inhibitorami beta-laktamazy.

Kod ATC: J 01C R 02

Oporność bakterii na wiele antybiotyków beta-laktamowych jest związana z wytwarzaniem enzymów (beta-laktamaz), które rozkładają antybiotyk, nim zdola on zadziałać na drobnoustroj chorobotwórczy. Kwas klawulanowy zawarty w produkcie Taromentin jest beta-laktamem o budowie podobnej do penicylin. Hamując aktywność beta-laktamaz, powodujących oporność drobnoustrojów, przywraca ich wrażliwość na amoksycylinę, występującą w stężeniach, które są łatwo osiągalne w organizmie pacjenta. Działa na beta-laktamazy kodowane w plazmidach, które biorą udział w przekazywaniu większości oporności na lek. Słabiej działa na beta-laktamazy kodowane w chromosomach. Sam kwas klawulanowy ma słabe działanie przeciwbakteryjne, jednakże jego połączenie z amoksycyliną daje lek przeciwbakteryjny, znajdujący zastosowanie w leczeniu szpitalnym i ambulatoryjnym i działający na wiele rodzajów drobnoustrojów - w tym opornych na działanie innych antybiotyków beta-laktamowych.

Zakres działania bakteriobójczego *in vitro* produktu Taromentin obejmuje m.in. wymienione poniżej drobnoustroje:

Bakterie Gram-dodatnie

Tlenowe: *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*, **Staphylococcus aureus*, *koagulazo-ujemne gronkowce (w tym *Staphylococcus epidermidis*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*.

Uwaga: Szczepy gronkowców odporne na metycylinę są niewrażliwe.

Beztlenowe: *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus*.

Bakterie Gram-ujemne

Tlenowe: *Bordetella pertussis*, *Brucella spp.*, **Escherichia coli*, **Haemophilus influenzae*, **Klebsiella spp.*, **Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*), **Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, **Proteus mirabilis*, **Proteus vulgaris*, **Salmonella spp.*, **Shigella spp.*, *Vibrio cholerae*.

Beztlenowe: **Bacteroides spp.*, w tym *Bacteroides fragilis*.

* Niektóre szczepy tych bakterii wytwarzają beta-laktamazy i przez to są odporne na amoksycylinę bez kwasu klawulanowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka obu składników produktu Taromentin - amoksycyliny i kwasu klawulanowego, jest bardzo podobna. Oba składniki charakteryzują się słabym wiązaniem z białkami surowicy; około

70% pozostaje w surowicy w postaci niezwiązanej. Podwojenie dawki produktu Taromentin powoduje blisko dwukrotne zwiększenie stężeń jego składników w surowicy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak przedklinicznych danych istotnych dla lekarza przepisującego lek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Postaci dożylnych produktu Taromentin nie należy mieszać z preparatami krwiopochodnymi ani innymi płynami zawierającymi białka, takimi jak hydrolizaty białkowe, ani z emulsjami tłuszczowymi przeznaczonymi do podawania dożylnego.

Jeśli produkt Taromentin został zalecony przez lekarza równocześnie z antybiotykiem aminoglikozydowym, nie należy go mieszać w strzykawce, pojemniku z płynem do infuzji dożylnych ani w przyrządzie do przetaczania płynów infuzyjnych, gdyż może wówczas dojść do utraty aktywności antybiotyku aminoglikozydowego.

Roztworów produktu Taromentin nie należy mieszać z produktami zawierającymi glukozę, dekstran lub wodorowęglany.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem fiolki

2 lata.

Po otwarciu fiolki i po przygotowaniu roztworu

Rozcieńczone roztwory do infuzji dożylnych są trwałe w temperaturze pokojowej (25°C) przez 1 godzinę.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przed otwarciem fiolki

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

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła o pojemności nominalnej 20 ml, zamykana korkiem gumowym i kapsłem aluminiowym, w tekturowym pudełku.

Opakowanie: 1 lub 10 fiolek.

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

W trakcie przygotowywania roztworu może przejściowo pojawić się różowe zabarwienie. Rozpuszczona substancja ma zazwyczaj barwę jasnożółtą (słomkową).

Uwaga: Taromentin, 2 g + 0,2 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać **wyłącznie w postaci infuzji dożylniej**.

Przygotowanie roztworu

Zawartość fiolki po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań (około 20 ml) należy dodać do 100 ml jednego z niżej podanych płynów infuzyjnych – np. używając miniworka lub butelki infuzyjnej. *Infuzję dożylną należy podawać przez 30 do 40 minut i zakończyć w ciągu 1 godziny od rozpuszczenia produktu.*

Jako **płyny infuzyjne** do rozcieńczania produktu Taromentin zaleca się stosować: wodę do wstrzykiwań, 0,9% roztwór chlorku sodu, płyn Ringera, płyn Ringera z mleczanami.

Rozcieńczone roztwory do infuzji dożylnych są trwałe w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę.

Fiolki z produktami Taromentin nie są przeznaczone do wielokrotnego użytku.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

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

15928

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

25.08.2009r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25.08.2009r.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM
2008-07-09

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

UNASYN, 500 mg + 250 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji

UNASYN, 1 g + 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji

UNASYN, 2 g + 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

UNASYN 500 mg + 250 mg: 1 fiolka zawiera 500 mg ampicyliny (*Ampicillinum*) w postaci soli sodowej ampicyliny) oraz 250 mg sulbaktamu (*Sulbactamum*) w postaci soli sodowej sulbaktamu.

Całkowita ilość sodu w produkcie wynosi w przybliżeniu 57,5 mg (2,5 mmol).

UNASYN 1 g + 500 mg: 1 fiolka zawiera 1 g ampicyliny (*Ampicillinum*) w postaci soli sodowej ampicyliny) oraz 500 mg sulbaktamu (*Sulbactamum*) w postaci soli sodowej sulbaktamu.

Całkowita ilość sodu w produkcie wynosi w przybliżeniu 115 mg (5 mmol).

UNASYN 2 g + 1 g: 1 fiolka zawiera 2 g ampicyliny (*Ampicillinum*) w postaci soli sodowej ampicyliny) oraz 1 g sulbaktamu (*Sulbactamum*) w postaci soli sodowej sulbaktamu.

Całkowita ilość sodu w produkcie wynosi w przybliżeniu 230 mg (10 mmol).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Preparat Unasyn wskazany jest w leczeniu następujących zakażeń wywołanych przez mikroorganizmy wrażliwe na ampicylinę z sulbaktamem (patrz pkt. 5.1):

- zakażenia górnych dróg oddechowych w tym zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego i zapalenie migdałków;
- zakażenia dolnych dróg oddechowych w tym bakteryjne zapalenie płuc i zapalenie oskrzeli;
- zakażenia dróg moczowych i odmiedniczkowe zapalenie nerek;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich;
- zakażenia rzeżączkowe.

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

Preparat Unasyn może być również podawany w okresie okołoperacyjnym w celu zmniejszenia częstości występowania infekcji ran pooperacyjnych u pacjentów po zabiegach chirurgicznych jamy brzusznej lub w obrębie miednicy, u których może dojść do zakażenia otrzewnowego. Preparat Unasyn może być stosowany profilaktycznie po porodzie lub cięciu cesarskim w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia pooperacyjnej posocznicy. Należy przestrzegać obowiązujących zaleceń dotyczących racjonalnej antybiotykoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Preparat Unasyn może być podawany zarówno dożylnie, jak i domięśniowo:

Wstrzyknięcie domięśniowe:

Preparat Unasyn rozpuścić w 3,2 ml sterylnej wody do wstrzykiwań lub innym zgodnym roztworze (np. izotoniczny roztwór sodu, 5% wodny roztwór dekstrozy). Aby wstrzyknięcie nie było bolesne, do sporządzenia roztworu można zastosować 0,5% sterylny roztwór bezwodnego chlorowodoru lidokainy.

Wstrzyknięcie dożylnie:

Preparat Unasyn rozpuścić w co najmniej 3,2 ml sterylnej wody do wstrzykiwań lub innym zgodnym roztworze (np. izotoniczny roztwór chlorku sodu, 5% wodny roztwór dekstrozy) i podawać powoli (przez co najmniej 3 minuty).

Infuzja dożylna:

Preparat Unasyn rozpuścić w co najmniej 3,2 ml sterylnej wody do wstrzykiwań lub innym zgodnym roztworze (np. izotoniczny roztwór sodu, 5% wodny roztwór dekstrozy). Ostateczna ilość roztworu do infuzji powinna być uzyskana przez dodanie odpowiedniego rozpuszczalnika (nie stosować wody do wstrzykiwań). Podawać dożylnie w postaci wlewu przez 15-30 minut. Aby zapewnić całkowite rozpuszczenie leku, należy odczekać kilka minut aż do momentu całkowitego rozpuszczenia substancji czynnych i rozproszenia piany.

Dodatkowe informacje – patrz punkt 6.6.

Stosowanie u dorosłych

Na ogół zakres dawek preparatu Unasyn wynosi 1,5 g - 12 g na dobę w dawkach podzielonych co 6-8 godzin. Nie należy przekraczać dobowej dawki 12 g preparatu Unasyn (4 g sulbaktamu). Infekcje o lżejszym przebiegu można leczyć, podając lek co 12 godzin.

<u>Stopień ciężkości infekcji</u>	<u>Dawka dobową Unasynu (ampicylina + sulbaktam)</u>
Łagodna	1,5 g do 3 g (1 g + 0,5 g do 2 g + 1 g)
Umiarkowana	do 6 g (4 g + 2 g)
Ciężka	do 12 g (8 g + 4 g)

Częstość dawkowania preparatu jest ustalana w zależności od ciężkości choroby oraz czynności nerek pacjenta. Leczenie jest na ogół kontynuowane przez 48 godzin po ustąpieniu gorączki lub innych nieprawidłowych objawów. Leczenie trwa od 5 do 14 dni, ale w przypadku ciężkich zakażeń okres leczenia można wydłużyć lub podać dodatkowe dawki ampicyliny.

W profilaktyce infekcji chirurgicznych należy podać 1,5 g - 3 g preparatu Unasyn podczas znieczulania, co zapewni odpowiedni okres do osiągnięcia terapeutycznych stężeń preparatu w surowicy krwi i tkankach podczas zabiegu. Dawkę można powtarzać co 6-8 godzin; podawanie leku przerywa się 24 godziny po zakończeniu większości zabiegów chirurgicznych, chyba że wskazany jest kolejny cykl terapeutyczny preparatem Unasyn.

W leczeniu niepowikłanej rzeżączki preparat Unasyn można podawać w postaci pojedynczej dawki 1,5 g. Aby zwiększyć stężenie i przedłużyć działanie ampicyliny i sulbaktamu w osoczu krwi, należy podać doustnie 1,0 g probenecydu.

Stosowanie u dzieci, niemowląt i noworodków

Dawka preparatu Unasyn w przypadku większości infekcji u dzieci, niemowląt i noworodków wynosi 150 mg/kg mc. na dobę (odpowiada to dawce 100 mg/kg mc. ampicyliny na dobę oraz 50 mg/kg mc. sulbaktamu na dobę).

U dzieci, niemowląt i noworodków preparat Unasyn podaje się co 6-8 godzin zgodnie z ogólnie przyjętym dawkowaniem ampicyliny.

U noworodków w pierwszym tygodniu życia (szczególnie u wcześniaków) zalecana dawka wynosi 75 mg/kg mc. na dobę (odpowiada to dawce 50 mg/kg mc. ampicyliny na dobę oraz 25 mg/kg mc. sulbaktamu na dobę) w dawkach podzielonych co 12 godzin.

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) zaburzenia eliminacji dotyczą w równym stopniu ampicyliny i sulbaktamu, tak więc stosunek stężenia obu związków w osoczu pozostaje niezmieniony. U tych pacjentów preparat Unasyn powinien być podawany rzadziej, zgodnie z doświadczeniem nabytym w leczeniu ampicyliną.

Dawkowanie:

Klirens Kreatyniny (ml/min)	Przerwa w dawkowaniu
> 30	6 - 8 godzin
15 - 29	12 godzin
5 - 14	24 godziny
< 5	48 godzin

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

Nie ma specjalnych zaleceń odnośnie stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu.
- Nadwrażliwość na penicyliny w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów przyjmujących leki z grupy penicylin w tym preparat Unasyn opisywano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości (anafilaktycznych), które czasem kończyły się zgonem. Do reakcji takich może dochodzić częściej u pacjentów z nadwrażliwością na penicyliny i (lub) nadwrażliwością na liczne alergenów w wywiadzie. Opisywano przypadki pacjentów z nadwrażliwością na penicyliny w wywiadzie, u których występowały ciężkie reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu cefalosporyn. Przed zastosowaniem penicylin należy przeprowadzić dokładny wywiad w kierunku występujących w przeszłości reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny i inne alergenów. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, podawanie leku należy przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię. Ciężkie reakcje anafilaktyczne wymagają leczenia adrenaliną. Należy także, w razie potrzeby, wdrożyć tlenoterapię, podać dożylnie steroidy i zapewnić drożność dróg oddechowych z intubacją włącznie.

Tak jak w przypadku wszystkich antybiotyków należy obserwować pacjenta w kierunku wystąpienia objawów nadkażenia opornymi drobnoustrojami, w tym grzybami. W razie wystąpienia nadkażenia, leczenie powinno być przerwane i (lub) wdrożona odpowiednia terapia.

Zaleca się, aby podczas długotrwałej terapii okresowo kontrolować funkcjonowanie narządów wewnętrznych; dotyczy to wydolności nerek, wątroby i układu krwiotwórczego. Jest to szczególnie istotne u noworodków (szczególnie wcześniaków) oraz niemowląt.

Ponieważ mononukleozą zakaźną jest chorobą wywołaną przez wirusy, nie należy w jej leczeniu stosować ampicyliny. U wielu pacjentów z mononukleozą, po podaniu ampicyliny występuje wysypka skórna.

Preparat Unasyn zawiera sód (patrz pkt. 2.) Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi lekami oraz inne rodzaje interakcji

Allopurynol: Jednoczesne stosowanie allopurynolu i ampicyliny znacząco zwiększa częstość występowania wysypki u pacjentów przyjmujących oba leki w porównaniu do pacjentów otrzymujących jedynie ampicylinę.

Aminoglikozydy: *In vitro* jednoczesne podanie ampicyliny i aminoglikozydów powoduje wzajemne hamowanie działania; w przypadku konieczności skojarzonego podawania obu leków przeciwbakteryjnych, leki te należy podawać do oddzielnych wkłuc z zachowaniem co najmniej 1-godzinnego odstępu (patrz punkt 6.2 – Niezgodności farmaceutyczne).

Leki przeciwzakrzepowe: Penicyliny mogą wywoływać zmiany w agregacji płytek i testach koagulacyjnych. Wpływ ten może nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych.

Leki bakteriostatyczne (chloramfenikol, erytromycyna, sulfonamidy i tetracykliny): Leki bakteriostatyczne mogą zaburzać działanie bakteriobójcze penicylin; należy zatem unikać ich jednoczesnego stosowania.

Doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny: Obserwowano przypadki obniżenia skuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych u pacjentek przyjmujących ampicylinę (wystąpiły przypadki nieplanowanego zajścia w ciążę). Wpływ ampicyliny na te leki nie został dostatecznie udowodniony, należy jednak pacjentkom przyjmującym ampicylinę, zaproponować inną lub dodatkową metodę antykoncepcji.

Metotreksat: Podczas jednoczesnego stosowania penicylin zmniejszał się klirens metotreksatu i zwiększała się jego toksyczność. Pacjenci powinni być monitorowani. Może zaistnieć konieczność zwiększenia dawek leukoworyny lub wydłużenia czasu jej podawania.

Probenecyd: Probenecyd obniża wydzielanie cewkowe ampicyliny i sulbaktamu; skutkuje to zwiększeniem stężenia tych leków w surowicy, wydłużeniem czasu utrzymywania się ich w surowicy, wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji oraz zwiększeniem ryzyka toksyczności.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych: Obserwowano fałszywie dodatnie wyniki obecności glukozy w moczu przy zastosowaniu metody Benedicta, Fehlinga oraz zestawu Clinitest™. Po podaniu ampicyliny kobietom ciężarnym obserwowano przejściowe obniżenie stężenia całkowitego związanego estriolu, glukuronianu estriolu, związanego estronu i estradiolu. Efekt ten może wystąpić także po podaniu ampicyliny z solą sodową sulbaktamu w postaci domięśniowej lub dożylniej.

4.6 Ciąża lub laktacja

W badaniach na zwierzętach po podaniu preparatu Unasyn nie obserwowano zaburzeń płodności i szkodliwego wpływu na płód. Sulbaktam przechodzi przez barierę łożyskową. Nie badano jednak bezpieczeństwa stosowania leku u kobiet w ciąży.

Preparatu Unasyn nie wolno stosować w okresie ciąży i podczas karmienia piersią jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

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

Wpływ preparatu Unasyn na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu jest nieznany.

4.8 Działania niepożądane

Podobnie jak w przypadku pozostałych antybiotyków podawanych pozajelitowo, głównym działaniem niepożądanym jest ból w miejscu podania, szczególnie w przypadku domięśniowego podawania leku. U niewielu pacjentów może wystąpić zapalenie żył lub reakcje w miejscu podania po podaniu dożylnym.

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	niedokrwistość, niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość, eozynofilia oraz leukopenia. Powyższe reakcje przemijają po odstawieniu leczenia i są uznawane za reakcje nadwrażliwości
<i>Zaburzenia żołądkowo - jelitowe</i>	nudności, wymioty, biegunka, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy oraz rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	bilirubinemia, nieprawidłowa czynność wątroby oraz żółtaczka
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	reakcje rzekomoanafilaktoidalne oraz wstrząs anafilaktyczny
<i>Badania diagnostyczne</i>	przemijająca podwyższona aktywność aminotransferaz AlAT i AspAT
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	rzadko opisywano przypadki wystąpienia drgawek
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	rzadko opisywano przypadki śródmiąższowego zapalenia nerek
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	wysypka, swędzenie, inne reakcje skórne, rzadko zespół Stevensa-Johnsona, martwica naskórka oraz rumień wielopostaciowy

Reakcje niepożądane związane ze stosowaniem ampicyliny w monoterapii mogą również występować w trakcie stosowania preparatu Unasyn.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące ostrej toksyczności ampicyliny sodowej i sulbaktamu sodowego u ludzi są ograniczone. Uważa się, że w przypadku przedawkowania leku głównymi objawami klinicznymi będą objawy nasilonych działań niepożądanych. Należy wziąć pod uwagę, że wysokie stężenia antybiotyków β -laktamowych w płynie mózgowo-rdzeniowym wywołuje objawy neurologiczne, w tym drgawki. Ze względu na fakt, że ampicylina i sulbaktam usuwane są z krążenia przez hemodializę, zabieg ten może ułatwiać eliminację leku z organizmu w przypadku przedawkowania u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki β -laktamowe,

kod ATC: J 01 CR 04

Preparat Unasyn stanowi połączenie antybiotyku β -laktamowego – ampicyliny i inhibitora β -laktamazy – sulbaktamu.

Ampicylina należy do grupy penicylin o szerokim spektrum działania, działa na bakterie gram dodatnie i gram ujemne. Podobnie jak penicylina benzylowa, działa na szczepy wrażliwe, podczas aktywnego podziału bakterii, poprzez hamowanie biosyntezy mukopeptydu ściany komórkowej bakterii.

Sulbaktam jest nieodwracalnym inhibitorem większości ważnych beta-laktamaz, które mogą być wytwarzane przez mikroorganizmy penicylinooporne. Wykazuje znaczącą aktywność przeciwbakteryjną jedynie w stosunku do szczepów *Neisseriaceae*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides spp.*, *Moraxella catarrhalis* i *Pseudomonas cepacia*. Działanie sulbaktamu sodu w zapobieganiu niszczenia penicylin i cefalosporyn przez mikroorganizmy oporne zostało potwierdzone w badaniach z użyciem szczepów opornych, w których sulbaktam sodu wykazywał istotny synergistyczny efekt z penicylinami i cefalosporynami. Ponieważ sulbaktam łączy się także z białkami wiążącymi penicyliny, niektóre szczepy są bardziej wrażliwe na zastosowanie kombinacji leków niż na podanie jedynie antybiotyku beta-laktamowego.

Preparat Unasyn jest skuteczny w leczeniu zakażeń wywołanych licznymi szczepami bakterii gram-dodatnich i gram-ujemnych w tym: *Staphylococcus aureus* i *S. epidermidis* (w tym szczepy penicylinooporne i niektóre szczepy metacylinooporne); *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* i inne gatunki z rodzaju *Streptococcus*; *Haemophilus influenzae* i *H. parainfluenzae* (zarówno szczepy wytwarzające beta-laktamazę jak i nie wytwarzające beta-laktamazy); *Moraxella catarrhalis*; bakterie beztlenowe w tym *Bacteroides fragilis* i gatunki pokrewne; *Escherichia coli*; bakterie z rodzaju *Klebsiella*; bakterie z rodzaju *Proteus* (-indolo-dodatnie i -ujemne); bakterie z rodzaju *Enterobacter*; *Morganella morganii*; bakterie z rodzaju *Citrobacter*; *Neisseria meningitidis* i *Neisseria gonorrhoeae*.

Pseudomonas aeruginosa i *Enterobacter cloacae* są oporne na ampicylinę i sulbaktam.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Preparat Unasyn łatwo przenika do większości tkanek oraz płynów w organizmie człowieka. Przenikanie do mózgu oraz płynu rdzeniowego jest niewielkie, oprócz przypadków zapalenia opon mózgowych. Wysokie stężenia ampicyliny i sulbaktamu są osiągane we krwi po podaniu dożylnym lub domięśniowym. Okres półtrwania obydwu składników leku wynosi około 1 godziny. Większość dawki preparatu Unasyn jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Preparat nie zawiera substancji pomocniczych.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Preparat Unasyn oraz aminoglikozydy należy przygotowywać i podawać oddzielnie ze względu na dezaktywację *in vitro* aminoglikozydów przez wszystkie aminopenicyliny.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana typu III o pojemności 20 ml, zamknięta korkiem gumowym i kapslem aluminiowym.

Jedna fiolka w tekturowym pudełku.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Sulbaktam sodowy jest zgodny z większością rozpuszczalników dożylnych, jednak ampicylina sodowa, a tym samym preparat Unasyn, jest mniej stabilny w roztworach zawierających dekstrozę lub inne węglowodany, nie należy go zatem łączyć z produktami krwiopochodnymi lub hydrolizatami białek.

Ampicylina, a tym samym preparat Unasyn, jest niezgodna z aminoglikozydami, ~~nie należy jej~~

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-602 Warszawa
ul. Mińska 15

mieszać w tym samym pojemniku (patrz punkt 4.2 – Dawkowanie i sposób podawania). Stężony roztwór do podawania domięśniowego powinien być zużyty w ciągu 1 godziny po przygotowaniu. Okresy przydatności do stosowania w przypadku różnych rozcieńczalników do podawania dożylnego podano poniżej:

Rozpuszczalnik	Stężenie ampicylina + sulbaktam	Okres przydatności do użycia (h)	
		25°C	4°C
Woda do wstrzykiwań	do 45 mg/ml	8	
	45 mg/ml		48
	do 30 mg/ml		72
0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań	do 45 mg/ml	8	
	45 mg/ml		48
	do 30 mg/ml		72
M/6 Roztwór mleczanu sodu	do 45 mg/ml	8	
	do 45 mg/ml		8
5% wodny roztwór dekstrozy	15 do 30 mg/ml	2	
	do 3 mg/ml	4	
	do 30 mg/ml		4
5% roztwór dekstrozy w 0,45% roztworze NaCl	do 3 mg/ml	4	
	do 15 mg/ml		4
10% wodny roztwór cukru inwertowanego	do 3 mg/ml	4	
	do 30 mg/ml		3
Roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu	do 45 mg/ml	8	
	do 45 mg/ml		24

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

Lek produkowany przez Polfa Tarchomin S.A. na licencji firmy Pfizer.
Nazwa handlowa Unasyn jest zastrzeżona dla firmy Pfizer.

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

UNASYN 500 mg + 250 mg R/0572
UNASYN 1 g + 500 mg R/0573
UNASYN 2 g + 1 g R/0574

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

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

UNASYN 500 mg + 250 mg	18.03.1999, 29.04.2004, 28.04.2005
UNASYN 1 g + 500 mg	18.03.1999, 30.04.2004, 28.04.2005
UNASYN 2 g + 1 g	18.03.1999, 29.04.2004, 28.04.2005

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

2008 -12- 03

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-552 Warszawa
ul. Miodowa 15