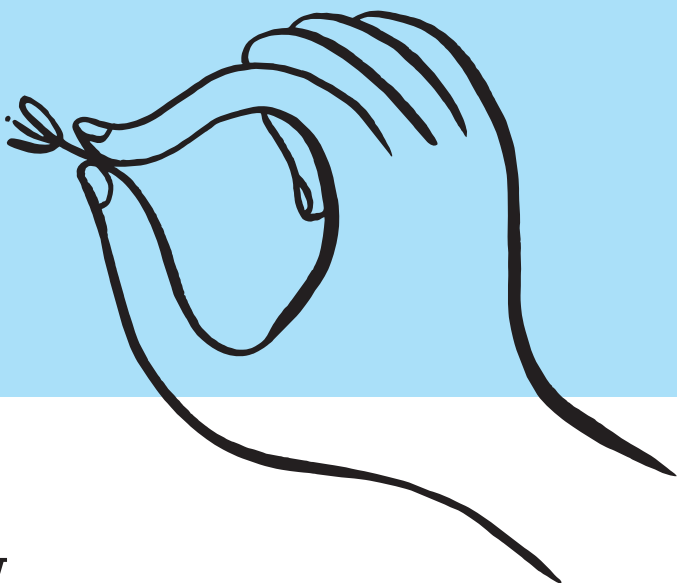


Grindex



Katalog produktów



Grindex Kalceks Polska Sp. z o.o.
ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok. 62, 02-954 Warszawa
e-mail: poland@grindex.pl

Spis treści

Kardiologia

Mildronate® (<i>Meldonium</i>).....	s.7, SIL s.80
Levosimendan Kalceks.....	s.8, SIL s.81
Urapidil Kalceks.....	s.9, SIL s.85

Ośrodkowy Układ Nerwowy

Ipidacrine hydrochloride Grindeks.....	s.13, SIL s.87
Bupivacaine Spinal Grindeks.....	s.15, SIL s.89
Sanergy Heavy Grindeks (<i>Bupiwakaina</i>).....	s.16, SIL s.91
Bupivacaine Grindeks.....	s.17, SIL s.94
Lidocaine Grindeks.....	s.18, SIL s.98
Diazepam Grindeks.....	s.19, SIL s.100
Atracurium Kalceks.....	s.20, SIL s.103
Cisatracurium Kalceks.....	s.21, SIL s.106
Dexmedetomidine Kalceks.....	s.22, SIL s.110
Midazolam Kalceks.....	s.24, SIL s.114
Rocuronium Kalceks.....	s.26, SIL s.120
Scopolamine butylbromide Kalceks.....	s.28, SIL s.124

Diabetologia

Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks	s.31, SIL s.126
--	-----------------

Antybiotyki

Piperacillin+Tazobactam Kalceks.....	s.37, SIL s.131
--------------------------------------	-----------------

Leczenie szpitalne

Auxilen® (<i>Deksketoprofen</i>).....	s.41, SIL s.134
Fentanyl Kalceks.....	s.42, SIL s.138
Metamizole Kalceks.....	s.43, SIL s.141
Morphine Kalceks.....	s.44, SIL s.145
Oxycodone Kalceks.....	s.45, SIL s.147
Sufentanil Kalceks.....	s.46, SIL s.151
Tramadol Kalceks.....	s.48, SIL s.155
Oxytocin Grindex.....	s.49, SIL s.158
Magnesium sulfate Kalceks.....	s.51, SIL s.161
Noradrenalin Kalceks.....	s.53, SIL s.164

Gastroenterologia

Ursoxyn® (<i>Kwas ursodeoksycholowy</i>).....	s.57, SIL s.168
Pantoprazole Kalceks.....	s.59, SIL s.171

Onkologia

Lenalidomide Grindeks.....	s.63, SIL s.174
----------------------------	-----------------

Atopowe zapalenie skóry

Recreol® (<i>Deksopantenol</i>).....	s.66, SIL s.196
--	-----------------

Witaminy

Neiraxin® B (<i>Witamina B₆ (pirydoksyna), witamina B₁ (tiamina), witamina B₁₂ (cyjanokobalamina), lidokaina</i>)	s.70, SIL s.197
--	-----------------

Pozostałe produkty

Dexamethasone Kalceks.....	s.74, SIL s.199
Furosemide Kalceks.....	s.76, SIL s.203



Dodatkowe informacje o wszystkich lekach można znaleźć na stronie:
www.grindeks.pl

Grindex



Kardiologia

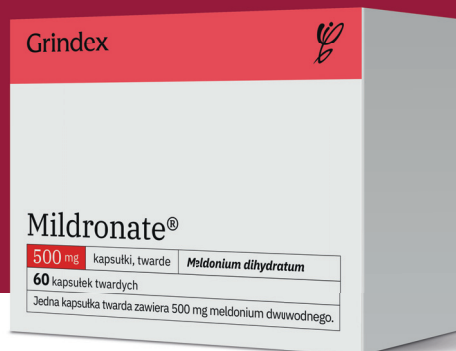
Mildronate®
Levosimendan Kalceks
Urapidil Kalceks



Mildronate®

Meldonium

Postać farmaceutyczna
kapsułki



Opis substancji:

Meldonium (substancja czynna preparatu Mildronate) jest strukturalnym analogiem prekursora karnityny - gamma-butyrobetainy (GBB). Meldonium zwiększa przepływ krwi, objętość lewej komory i rzut serca, prawie nie wpływa na ciśnienie żyłne lub je obniża. Dowody te świadczą o pozytywnym wpływie meldonium na kurczliwość mięśnia sercowego. W warunkach niedokrwienia meldonium zmniejsza negatywny wpływ niedotlenienia na mięsień sercowy.

Stwierdzono, że meldonium zmniejsza obszar zawału mięśnia sercowego.

Lek pomaga również w zapobieganiu arytmii, takich jak migotanie komór.

Lek zwiększa tolerancję na wysiłek fizyczny i wielkość obciążenia fizycznego u pacjentów z niewydolnością serca.

Główne działania farmakologiczne meldonium:

- zapobiega gromadzeniu się metabolitów długołańcuchowych kwasów tłuszczowych;
- stymuluje produkcję i transport ATP;
- przywraca równowagę między dostarczaniem i zużyciem tlenu;
- „wytrenowane” komórki są w stanie przetrwać znaczne przeciążenie.

Wskazania terapeutyczne:

- Leczenie wspomagające w łagodnej przewlekłej niewydolności serca.

Sposób podawania	Do stosowania doustnego. Zaleca się stosowanie meldonium rano ze względu na możliwe działanie pobudzające. W celu uniknięcia zaburzeń żołądkowo-jelitowych produkt leczniczy można przyjmować z jedzeniem.
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	Kapsułki twarde 500 mg w blistrach.
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Trwałość produktu	4 lata
Informacje do baz i aplikacji	Mildronate 500 mg, 60 kapsulek GTIN: 04750232019429, BAZYL: 203496
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 75

Grindex

Levosimendan Kalceks

lewozymendan

Postać farmaceutyczna
koncentrat do sporządzania
roztworu do infuzji



Opis substancji:

U pacjentów z niewydolnością serca dodatnie działanie inotropowe i rozszerzające naczynia krwionośne lewozymendanu skutkuje zwiększeniem siły skurczu oraz zmniejszeniem obciążenia wstępnego i następczego, nie wpływając negatywnie na rozkurczanie. Lewosimendan pobudza ogłuszony mięsień sercowy u pacjentów po przeszłoręj śródnaczyniowej angioplastyce wieńcowej (PTCA ang. *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) lub leczeniu trombolitycznym.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- zwiększa wrażliwość białek kurczliwych na wapń, wiążąc się z troponiną C serca w sposób zależny od wapnia;
- zwiększa siłę skurczu, lecz nie zaburza relaksacji komórek serca;
- otwiera ATP-zależne kanały potasowe w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych wywołując w ten sposób rozszerzenie tętniczych naczyń oporowych i wieńcowych oraz żylnych naczyń objętościowych.

Wskazania terapeutyczne:

- krótkotrwałe leczenie ostrych stanów niewyrównania ciężkiej przewlekłej niewydolności serca (ADHF, ang. *acutely decompensated severe chronic heart failure*) w sytuacjach, gdy konwencjonalna terapia nie jest wystarczająca oraz w przypadkach, gdy za właściwe uważa się zastosowanie leków o działaniu inotropowym dodatnim.

Sposób podawania	Przeznaczony do użytku wyłącznie w szpitalach. Lek należy podawać w warunkach szpitalnych, gdzie dostępny jest odpowiedni sprzęt monitorujący oraz specjalistyczna pomoc w zakresie stosowania leków o działaniu inotropowym.
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	1 fiolka po 5 mL; Każdy mL koncentratu zawiera 2,5 mg lewozymendanu. Każda fiolka z 5 mL roztworu zawiera 12,5 mg lewozymendanu.
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Nieotwarta fiolka: Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Podczas przechowywania koncentrat może zmienić barwę na pomarańczową, jednak nie traci siły działania i może być nadal stosowany do wskazanego terminu ważności, pod warunkiem że przestrzegano zasad przechowywania. Okres ważności po rozcieńczeniu: Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik i zwykle nie powinien on być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C.
Trwałość produktu	18 miesięcy
Informacje do baz i aplikacji	5 mL x 1 fiolka GTIN: 04750341008673, BAZYL: 004300
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 76



Urapidil Kalceks

urapidyl

Postać farmaceutyczna

roztwór do wstrzykiwań/do infuzji



Opis substancji:

Urapidyl to lek stosowany w chorobie nadciśnieniowej blokujący obwodowe receptory alfa-adrenergiczne.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- Urapidyl prowadzi do obniżenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego przez zmniejszenie oporu obwodowego. Tętno przeważnie pozostaje niezmienione.
- Rzut minutowy serca nie ulega zmianie; rzut minutowy może wzrosnąć w przypadku, gdy był obniżony w wyniku zwiększonego obciążenia następczego.
- Urapidyl rozszerza naczynia krwionośne działając zarówno ośrodkowo, jak i obwodowo.

Wskazania terapeutyczne:

- Stany nagłe w przebiegu nadciśnienia tętniczego (np. przełom nadciśnieniowy), ciężkie do bardzo ciężkich postaci nadciśnienia tętniczego, nadciśnienie odporne na leczenie.
- Kontrolowane obniżanie ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem w trakcie i (lub) po zabiegu chirurgicznym.

Sposób podawania	Podanie dożylnie (wstrzyknięcie lub infuzja). Pacjent powinien być w pozycji leżącej. Wstrzyknięcia mogą być łączone z wolnym wlewem.
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	5 ml x 5 ampułek 10 ml x 10 ampułek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	<i>Nieotwarte ampułki:</i> Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. <i>Okres ważności po rozcieńczeniu:</i> Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 50 godz. w temperaturze 25°C i w 2-8°C po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) sodu chlorku lub 50 mg/ml (5%) glukozy, lub 100 mg/ml (10%) roztworze glukozy do infuzji
Trwałość produktu	3 lata
Informacje do baz i aplikacji	5 ml x 5 ampułek GTIN: 04750341006815, BAZYL: 026872 10 ml x 5 ampułek GTIN: 04750341006822, BAZYL: 026873
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 80

Grindex



Ośrodkowy Układ Nerwowy

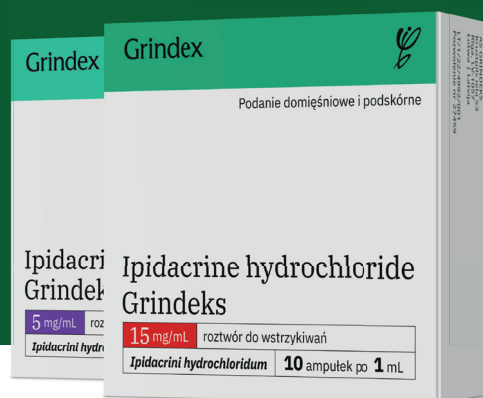
Ipidacrine hydrochloride Grindeks
Bupivacaine Spinal Grindeks
Sanergy Heavy Grindeks
Bupivacaine Grindeks
Lidocaine Grindeks
Diazepam Grindeks
Atracurium Kalceks
Cisatracurium Kalceks
Dexmedetomidine Kalceks
Midazolam Kalceks
Rocuronium Kalceks
Scopolamine butylbromide Kalceks



Ipidacrine hydrochloride Grindeks

ipidakryna

Postać farmaceutyczna
roztwór do wstrzykiwań



Ipidakryna jest odwracalnym inhibitorem cholinoesterazy. Bezpośrednio stymuluje przekazywanie impulsów w OUN i synapsach nerwowo-mięśniowych poprzez blokowanie błonowych kanałów potasowych. Ipidakryna nasila działanie na mięśnie gładkie nie tylko acetylocholino, ale także adrenaliny, serotoniny, histaminy i oksytocyny.

Główne działanie farmakologiczne ipidakryny:

- wznowienie i pobudzenie przekaźnictwa nerwowo-mięśniowego;
- przywrócenie przewodzenia impulsów w obwodowym układzie nerwowym po blokadzie spowodowanej różnymi czynnikami (uraz, stan zapalny, miejscowe środki znieczulające, niektóre antybiotyki, ekspozycja na chlorek potasu itp.);
- zwiększenie kurczliwości mięśni gładkich pod wpływem wszystkich agonistów, z wyjątkiem chlorku potasu;
- umiarkowana i specyficzna stymulacja OUN w połączeniu z łagodnym działaniem uspokajającym;
- poprawa pamięci.

Wskazania terapeutyczne

Ipidacrine hydrochloride Grindeks jest wskazany do stosowania u dorosłych z:

- Chorobami obwodowymi układu nerwowego (zapaleniem nerwu, zapaleniem wielonerwowym, polineuropatią, poliradikuloneuropatią, miastenią i zespołem miastenicznym o różnej etiologii).
- Porażeniem opuszkowym i niedowładami.
- Organicznymi uszkodzeniami OUN z zaburzeniami ruchu podczas okresu rekonwalescencji.
- Chorobami demielinizacyjnymi, jako element kompleksowej terapii.

Sposób podawania	Podanie domięśniowe i podskórne
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	5 mg/mL, 1 ml roztworu w ampułkach z linią podziału lub cięciem typu <i>open point</i> . Ampułki są oznaczone kolorowym kodem pierścieniowym: dolny pierścień jest czerwony, a górny pierścień – żółty. 15 mg/mL, 1 ml roztworu w ampułkach z linią podziału lub cięciem typu <i>open point</i> . Ampułki są oznaczone kolorowym kodem pierścieniowym: dolny pierścień jest czerwony, a górny pierścień – zielony.
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Trwałość produktu	2 lata
Informacje do baz i aplikacji	Ipidacrine hydrochloride Grindeks 5 mg/mL, 1 mg x 10 amp, GTIN: 04750232019184, BAZYL: 193847 Ipidacrine hydrochloride Grindeks 15 mg/mL, 1 mg x 10 amp, GTIN: 04750232019191, BAZYL: 193848

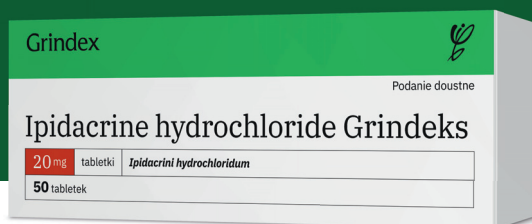
Skrócona informacja o leku (SIL) Strona 82

Grindex

Ipidacrine hydrochloride Grindeks

ipidakryna

Postać farmaceutyczna
tabletki



Ipidakryna jest odwracalnym inhibitorem cholinoesterazy. Bezpośrednio stymuluje przekazywanie impulsów w OUN i synapsach nerwowo-mięśniowych poprzez blokowanie błonowych kanałów potasowych. Ipidakryna nasila działanie na mięśnie gładkie nie tylko acetylocholino, ale także adrenaliny, serotoniny, histaminy i oksytocyny.

Główne działanie farmakologiczne ipidakryny:

- wznowienie i pobudzenie przekaźnictwa nerwowo-mięśniowego;
- przywrócenie przewodzenia impulsów w obwodowym układzie nerwowym po blokadzie spowodowanej różnymi czynnikami (uraz, stan zapalny, miejscowe środki znieczulające, niektóre antybiotyki, ekspozycja na chlorek potasu itp.);
- zwiększenie kurczliwości mięśni gładkich pod wpływem wszystkich agonistów, z wyjątkiem chlorku potasu;
- umiarkowana i specyficzna stymulacja OUN w połączeniu z łagodnym działaniem uspokajającym;
- poprawa pamięci.

Wskazania terapeutyczne

Ipidacrine hydrochloride Grindeks jest wskazany do stosowania u dorosłych z:

- Chorobami obwodowymi układu nerwowego (zapaleniem nerwu, zapaleniem wielonerwowym, polineuropatią, poliradikuloneuropatią, miastenią i zespołem miastenicznym o różnej etiologii).
- Porażeniem opuszkowym i niedowładami.
- Organicznymi uszkodzeniami OUN z zaburzeniami ruchu podczas okresu rekonwalescencji.
- Chorobami demielinizacyjnymi, jako element kompleksowej terapii.
- Zaburzeniami pamięci różnego pochodzenia (chorobą Alzheimera i innymi rodzajami demencji starczej).
- Atonią jelit.

Sposób podawania	Podanie doustne. Tabletkę należy połknąć, popijając wodą.
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	20 mg x 50 tabletek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Trwałość produktu	5 lat
Informacje do baz i aplikacji	Ipidacrine hydrochloride Grindeks 20 mg x 50 tabl., GTIN: 04750232019221, BAZYL: 072996
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 82

Grindex

Bupivacaine Spinal Grindeks

bupiwakaina

Postać farmaceutyczna
roztwór do wstrzykiwań



Opis substancji:

Bupiwakaina jest długo działającym środkiem miejscowo znieczulającym o budowie amidowej. Po podaniu do przestrzeni podpajęczynówkowej, początek działania następuje szybko a czas działania jest pośredni. Czas trwania znieczulenia zależy od podanej dawki środka.

Tak jak inne środki miejscowo znieczulające, bupiwakaina powoduje odwracalną blokadę przewodzenia impulsów nerwowych hamując kanały sodowe błony komórkowej.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- środek do znieczulenia miejscowego.

Wskazania terapeutyczne:

Wykonywanie znieczulenia dooponowego (podpajęczynówkowego):

- podczas zabiegów w obrębie kończyn dolnych, w tym biodra – trwających 2-3 godziny,
- w zabiegach urologicznych,
- podczas zabiegów w obrębie jamy brzusznej, w tym cesarskiego cięcia – trwających 45-60 minut.

Sposób podawania	Podanie dooponowe
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	4 mL x 5 ampułek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać. Produkt Bupivacaine Spinal Grindeks nie zawiera konserwantów. Każda ampułka jest przeznaczona do jednorazowego użycia.
Trwałość produktu	3 lata
Informacje do baz i aplikacji	4 mL x 5 ampułek GTIN: 05909991215118, BAZYL: 198264
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 84

Grindex

Sanergy Heavy

bupiwakaina

Postać farmaceutyczna
roztwór do wstrzykiwań



Opis substancji:

Bupiwakaina jest długo działającym środkiem miejscowo znieczulającym o budowie amidowej. Bupiwakaina powoduje odwracalną blokadę przewodzenia impulsów nerwowych hamując kanały sodowe błony komórkowej. Podobne działanie można zaobserwować również w synapsach pobudzających w mózgu i mięśniu sercowym.

Produkt leczniczy Sanergy Heavy jest przeznaczony do hiperbarycznego znieczulenia podpajęczynówkowego. Gęstość względna roztworu do wstrzykiwań wynosi 1,026 w 20°C (co jest równe 1,021 w 37°C), a na początkowe rozpręsztrzenie się w przestrzeni podpajęczynówkowej wyraźny wpływ ma grawitacja.

W podaniu podpajęczynówkowym stosuje się małą dawkę, co prowadzi do stosunkowo małego stężenia i krótkiego czasu trwania. Bupivacaine Spinal (bez glukozy) powoduje mniej przewidywalną blokadę, ale o dłuższym czasie trwania w porównaniu z produktem leczniczym Sanergy Heavy (z glukozą).

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- środek do znieczulenia miejscowego.

Wskazania terapeutyczne:

- do stosowania u dorosłych i dzieci w każdym wieku,
- znieczulenie podpajęczynówkowe w zabiegach chirurgicznych i położniczych, np. zabieg urologiczny i zabieg w obrębie kończyn dolnych trwające 2-3 godziny oraz zabiegi w obrębie jamy brzusznej trwające 45-60 minut.

Sposób podawania	Podanie dooponowe
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	4 mL x 5 ampułek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Roztwór należy zużyć natychmiast po otwarciu.
Trwałość produktu	2 lata
Informacje do baz i aplikacji	4 mL x 5 ampułek GTIN: 04750232020265, BAZYL: 085316
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 86

Grindex

Bupivacaine Grindeks

bupiwakaina

Postać farmaceutyczna
roztwór do wstrzykiwań



Opis substancji:

Bupiwakaina jest długo działającym środkiem miejscowo znieczulającym o budowie amidowej. Bupiwakaina silniej wpływa na hamowanie przewodzenia impulsów nerwowych we włóknach czuciowych niż ruchowych. W związku z tym jest szczególnie wskazana w przypadkach, kiedy konieczne jest wytworzenie skutecznej blokady czuciowej przy mniej nasilonej blokadzie ruchowej. Tak jak inne środki miejscowo znieczulające bupiwakaina powoduje odwracalną blokadę przewodzenia impulsów nerwowych hamując kanały sodowe błony komórkowej.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- środek do znieczulenia miejscowego.

Wskazania terapeutyczne:

Produkt leczniczy Bupivacaine Grindeks stosuje się w następujących wskazaniach, zwłaszcza jeśli pożądanym jest długi czas znieczulenia:

- znieczulenie nasiękowe,
- znieczulenie nerwów obwodowych,
- znieczulenie zewnątrzoponowe.

Produkt leczniczy Bupivacaine Grindeks jest szczególnie zalecany w przypadku, gdy użycie adrenaliny jest przeciwwskazane lub nie jest pożądana silna blokada motoryczna, np. w znieczuleniu pooperacyjnym lub w znieczuleniu przy porodzie.

Sposób podawania	Podanie nadtwardówkowe i okołonierwowe
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	10 mL x 5 ampułek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać. Produkt leczniczy Bupivacaine Grindeks nie zawiera konserwantów. Każda ampułka jest przeznaczona do jednorazowego użycia.
Trwałość produktu	3 lata
Informacje do baz i aplikacji	10 mL x 5 kapsulek GTIN: 05909991093808, BAZYL: 035383
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 89

Grindex

Lidocaine Grindeks

lidokaina

Postać farmaceutyczna
roztwór do wstrzykiwań



Opis substancji:

Lidokaina jest środkiem miejscowo znieczulającym o budowie amidowej. Lidokaina hamuje odwracalnie powstawanie i przewodzenie bodźców we włóknach nerwowych poprzez blokowanie kanałów sodowych błon komórek nerwowych. Podobny efekt jest obserwowany w pobudzonych błonach komórek mózgu i mięśnia sercowego. Lidokaina wykazuje szybką odpowiedź na zastosowanie, wysoką zdolność znieczulenia oraz niską toksyczność. Im mniejsze stężenie lidokainy tym mniejsza zdolność blokowania nerwowych włókien ruchowych.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- środek do znieczulenia miejscowego.

Wskazania terapeutyczne:

- dożylnie znieczulenie miejscowe, znieczulenie nasiękowe, blokady nerwów i znieczulenie nadtwardówkowe,
- Lidocaine Grindeks jest wskazany do leczenia dorosłych.

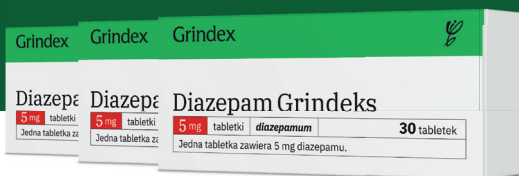
Sposób podawania	Podanie dożylnie, okołonerwowe lub nadtwardówkowe
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	5 mL x 10 ampulek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Nie zamrażać. Lek należy użyć bezpośrednio po otwarciu. Roztworu do wstrzykiwań nie można przechowywać w kontakcie z metalami, np. igłami lub metalowymi częściami strzykawek, ponieważ rozpuszczone jony metalu mogą powodować obrzęk w miejscu wstrzyknięcia.
Trwałość produktu	5 lat
Informacje do baz i aplikacji	5 mL x 10 ampulek GTIN: 05909990929269, BAZYL: 005134
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 93

Grindex

Diazepam Grindeks

diazepam

Postać farmaceutyczna
tabletki



Opis substancji:

Diazepam jest benzodiazepinowym środkiem uspokajającym o działaniu przeciwlękowym, uspokajającym, rozluźniającym mięśnie, przeciwdrgawkowym i wywołującym amnezję, który zwiększa efekt hamujący kwasu gamma-aminomastowego (GABA), najważniejszego hamującego neuroprzekaźnika w mózgu.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- działanie przeciwlękowe.

Wskazania terapeutyczne:

- objawowe leczenie stanów lękowych, napięcia i innych zaburzeń fizycznych lub psychicznych związanych z lękiem. Może być również stosowany jako środek wspomagający w leczeniu lęku lub pobudzenia związanego z zaburzeniami psychicznymi (np. zaburzenia zachowania lub schizofrenia) lub lęku wywołanego przez zaburzenia czynnościowe (np. problemy z układem nerwowym, hormonalnym),
- jest pomocny w leczeniu wspomagającym w celu zmniejszenia skurczów mięśni wywołanych miejscowym urazem (stan zapalny, zranienie). Produkt leczniczy może być również stosowany do zwalczania spastyczności wynikającej z obrażeń rdzenia kręgowego lub neuronów wstawkowych z mięśnia nadgrzebieniowego, takich jak porażenie mózgowe, paraplegia, a także atetozą oraz zespół postępującej sztywności,
- benzodiazepiny są wskazane do stosowania tylko wtedy, gdy zaburzenie jest ciężkie, uniemożliwia lub skrajnie utrudnia funkcjonowanie pacjenta.

Sposób podawania	Podanie doustne
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	5 mg x 10, 20, 30 tabletek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Trwałość produktu	5 lat
Informacje do baz i aplikacji	5 mg x 10 tabletek GTIN: 05909991354206, BAZYL: 125806 5 mg x 20 tabletek GTIN: 05909991354213, BAZYL: 125805 5 mg x 30 tabletek GTIN: 05909991354220, BAZYL: 125804
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 95

Grindex

Atracurium Kalceks

atrakurium

Postać farmaceutyczna

roztwór do wstrzykiwań/do infuzji



Opis substancji:

Atrakuriowy bezylan jest związkami wysoce swoistym, blokującym konkurencyjnie przewodnictwo nerwowo-mięśniowe lub wywołującym blok niedepolaryzacyjny.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- zwiotczenie mięśni podczas znieczulenia ogólnego.

Wskazania terapeutyczne:

- produkt leczniczy jest stosowany jako wspomaganie podczas znieczulenia ogólnego w celu umożliwienia intubacji dotchawiczej, podczas zabiegów chirurgicznych lub prowadzenia kontrolowanej wentylacji w celu zwiotczenia mięśni szkieletowych, u pacjentów w oddziałach intensywnej terapii w celu ułatwienia mechanicznej wentylacji.

Sposób podawania	Podanie dożylnie (wstrzyknięcie lub infuzja)
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	2,5 ml x 5 ampułek 5 ml x 5 ampułek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Trwałość produktu	2 lata <i>Okres ważności po rozcieńczeniu:</i> Przeprowadzono chemiczne i fizyczne badania stabilności w chlorku sodu jako płynie do infuzji trwające 24 godziny w temperaturze 25°C oraz w innych powszechnie używanych płynach do infuzji przez 4 lub 8 godzin w temperaturze 25°C.
Informacje do baz i aplikacji	2,5 ml x 5 ampułek GTIN: 04750341001988, BAZYL: 195972 5 ml x 5 ampułek GTIN: 04750341001995, BAZYL: 195973
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 98



Cisatracurium Kalceks

cisatracurium

Postać farmaceutyczna

roztwór do wstrzykiwań/do infuzji



Opis substancji:

Cisatracurium jest środkiem zwiotczającym mięśnie szkieletowe, o strukturze benzylozocholinowej, wywołującym blok niedepolaryzacyjny, o średnio długim czasie działania.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- zwiotczenie mięśni szkieletowych.

Wskazania terapeutyczne:

- Cisatracurium Kalceks jest wskazany do stosowania podczas zabiegów chirurgicznych oraz podczas innych zabiegów u osób dorosłych oraz dzieci powyżej 1 miesiąca życia. Może być stosowany także u osób dorosłych wymagających intensywnej opieki medycznej. Cisatracurium Kalceks może być stosowany w terapii uzupełniającej podczas znieczulenia ogólnego lub z lekami uspokajającymi na Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT) w celu zwiotczenia mięśni szkieletowych oraz ułatwienia stosowania intubacji dotchawiczej i wentylacji mechanicznej.

Sposób podawania	Podanie dożylne (wstrzyknięcia lub infuzja)
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	2,5 ml x 5 ampułek 5 ml x 5 ampułek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Trwałość produktu	<i>Nieotwarta ampułka:</i> 18 miesięcy <i>Okres ważności po rozcieńczeniu:</i> Wykazano fizyczną i chemiczną trwałość po otwarciu ampułki przez przynajmniej 24 godziny, jeżeli przechowywana jest w temperaturze 2-8°C oraz 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeżeli metoda otwierania/rozcieńczenia nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.
Informacje do baz i aplikacji	2,5 ml x 5 ampułek GTIN: 04750341003883, BAZYL: 177552 5 ml x 5 ampułek GTIN: 04750341003890, BAZYL: 177554
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 101


Kalceks

Dexmedetomidine Kalceks

dekmedetomidyna

Postać farmaceutyczna
koncentrat do sporządzania
roztworu do infuzji



Opis substancji:

Deksmedetomidyna jest selektywnym agonistą receptorów alfa 2 o szerokim zakresie właściwości farmakologicznych. Wywiera działanie sympatolityczne, hamując uwalnianie noradrenaliny w zakończeniach nerwów współczulnych. Działania sedacyjne są osiągnięte dzięki zmniejszeniu aktywacji miejsca sinawego, jądra podstawnego znajdującego się w pniu mózgu. Deksmetomidyna działa przeciwbólowo i znieczulająco. Działanie na układ krążenia zależy od podanej dawki. Przy mniejszej szybkości podawania infuzji przeważają działania ogólnoustrojowe, prowadząc do zmniejszenia częstości skurczów serca i ciśnienia krwi. Po większych dawkach przeważa działanie kurczące obwodowe naczynia krwionośne, prowadząc do zwiększenia oporu naczyniowego w krążeniu ustrojowym i ciśnienia krwi, przy nadal nasilonym efekcie spowolnienia czynności serca. Deksmetomidyna względnie nie powoduje hamowania oddychania po podaniu w monoterapii zdrowym ochotnikom.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- działanie sedacyjne, przeciwbólowe i znieczulające.

Wskazania terapeutyczne:

- produkt leczniczy przeznaczony do sedacji dorosłych pacjentów Oddziału Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM) wymagających poziomu sedacji nie głębszego niż pobudzenie w reakcji na głos (odpowiada poziomowi od 0 do -3 w skali Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)). Produkt leczniczy przeznaczony do sedacji niezaintubowanych pacjentów przed i (lub) podczas procedur diagnostycznych lub zabiegów chirurgicznych wymagających sedacji, np. sedacji proceduralnej/z zachowaniem świadomości.

Dexmedetomidine Kalceks

deksmedetomidyna

Postać farmaceutyczna
koncentrat do sporządzania
roztworu do infuzji



Sposób podawania	Podanie dożylnie (za pomocą zestawu do kontrolowanej infuzji)
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	2 ml x 5 ampułek 2 ml x 25 ampułek 4 ml x 4 fiołki 10 ml x 4 fiołki
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	<i>Po rozcieńczeniu:</i> Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną po rozcieńczeniu leku przez 36 godzin w temperaturze 25°C oraz w warunkach chłodniczych (2°C – 8°C).
Trwałość produktu	Nieotwarte ampułki: 5 lata Nieotwarte fiołki: 2 lata
Informacje do baz i aplikacji	2 ml x 5 ampułek GTIN: 04750341003289, BAZYL: 172679 2 ml x 25 ampułek GTIN: 04750341003272, BAZYL: 201427 4 ml x 4 fiołki GTIN: 04750341005757, BAZYL: 014564 10 ml x 4 fiołki GTIN: 04750341005740, BAZYL: 014565
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 105

Midazolam Kalceks

midazolam

Postać farmaceutyczna
roztwór do wstrzykiwań
/do infuzji



Opis substancji:

Midazolam to pochodna imidazobenzodiazepiny. Ośrodkowe działanie benzodiazepin polega na wzmacnianiu GABA-ergicznego neuroprzekazania w synapsach hamujących. W obecności benzodiazepin wzmacnia się powinowactwo receptora GABA do neuroprzekaznika poprzez pozytywną modulację allosteryczną, co powoduje nasilenie oddziaływania uwalnianego GABA na napływ jonów chlorkowych przez błonę postsynaptyczną.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- Midazolam ma działanie nasenne i uspokajające, które występuje szybko po podaniu i charakteryzuje się szybkim początkiem działania oraz krótkim czasem trwania z powodu szybkiej przemiany metabolicznej. Midazolam wykazuje silne działanie sedacyjne i indukujące sen. Poza tym zmniejsza lęk, działa przeciwdrgawkowo i zwiotczająco na mięśnie szkieletowe.
- Po podaniu jednorazowym i (lub) wielokrotnym, midazolam osłabia funkcje psychoruchowe, ale powoduje bardzo niewielkie zmiany hemodynamiczne.
- Po podaniu domięśniowym lub dożylnym pojawia się krótkotrwała niepamięć następcza (pacjent nie pamięta wydarzeń, które miały miejsce w okresie maksymalnej aktywności podanej substancji).

Wskazania terapeutyczne:

Midazolam Kalceks jest krótko działającym nasennym produktem leczniczym, który jest wskazany do stosowania:

- U dorosłych

- do wywoływania SEDACJI PŁYTKIEJ przed zabiegami diagnostycznymi lub terapeutycznymi i w trakcie takich zabiegów wykonywanych w znieczuleniu miejscowym lub bez znieczulenia miejscowego
- w ZNIECZULENIU:
 - w premedykacji przed indukcją znieczulenia
 - w indukcji znieczulenia
 - jako składnik o działaniu sedacyjnym w utrzymaniu znieczulenia
 - w SEDACJI pacjentów leczonych na ODDZIALE INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ

- U dzieci

- do wywoływania SEDACJI PŁYTKIEJ przed zabiegami diagnostycznymi lub terapeutycznymi i w trakcie takich zabiegów wykonywanych w znieczuleniu miejscowym lub bez znieczulenia miejscowego
- w ZNIECZULENIU:
 - w premedykacji przed indukcją znieczulenia
 - w SEDACJI pacjentów leczonych na ODDZIALE INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ.

Midazolam Kalceks

midazolam

Postać farmaceutyczna
roztwór do wstrzykiwań
/do infuzji



Sposób podawania	Do podawania dożylnego, domięśniowego i doodbytniczego
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	5 mg/1 ml x 10 ampułek 15 mg/3 ml x 10 ampułek 50 mg/10 ml x 10 ampułek 5 mg/5 ml x 10 ampułek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Po otwarciu ampułki: Po otwarciu produkt leczniczy powinien być użyty natychmiast. Okres ważności po rozcieńczeniu: wykazano chemiczną i fizyczną stabilność rozcieńczonych roztworów przez 24 godziny w temperaturze 25°C i przez 3 dni w temperaturze 2°C-8°C z następującymi roztworami do infuzji: 0,9% chlorek sodu, 5% i 10% glukoza, roztwór Ringera i roztwór Hartmanna.
Trwałość produktu	Midazolam Kalceks, 1 mg/ml: 3 lata Midazolam Kalceks, 5 mg/ml: 5 lat
Informacje do baz i aplikacji	5 mg/1 ml x 10 ampułek GTIN: 04750341002367, BAZYL: 097520 15 mg/3 ml x 10 ampułek GTIN: 04750341002534, BAZYL: 097517 50 mg/10 ml x 10 ampułek GTIN: 04750341002794, BAZYL: 121720 5 mg/5 ml x 10 ampułek GTIN: 04750341007843, BAZYL: 009726
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 109

Rocuronium Kalceks

rokuronium

Postać farmaceutyczna

roztwór do wstrzykiwań/do infuzji



Opis substancji:

Bromek rocuronium jest niedepolaryzującym produktem leczniczym szybko wywołującym blok nerwo-mięśniowy o średnim czasie działania. Wykazuje wszystkie właściwości farmakologiczne charakterystyczne dla grupy leków kuraryzujących. Bromek rocuronium działa konkurencyjnie z acetylocholiną na poziomie receptora nikotynowego w płytce końcowej włókna mięśniowego.

Działanie to jest antagonizowane przez inhibitory acetylocholinesterazy, takie jak neostygmina, edrofonium i pirydostygmina.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- zwiotczenie mięśni szkieletowych.

Wskazania terapeutyczne:

- Rocuronium Kalceks jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży (zarówno donoszonych noworodków, jak i młodzieży [od 0 do < 18 lat]), jako produkt pomocniczy w znieczuleniu ogólnym ułatwiający intubację dotchawiczą podczas rutynowego wprowadzenia do znieczulenia oraz w celu uzyskania zwiotczenia mięśni szkieletowych podczas zabiegów chirurgicznych. U dorosłych produkt leczniczy Rocuronium Kalceks wskazany jest również do ułatwienia intubacji dotchawiczej podczas szybkiego wprowadzenia do znieczulenia oraz jako produkt uzupełniający stosowany w oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIOM) w celu ułatwienia intubacji oraz mechanicznej wentylacji.

Rocuronium Kalceks

rokuronium

Postać farmaceutyczna
roztwór do wstrzykiwań/do infuzji



Sposób podawania	Podanie dożylnie (szybkie wstrzyknięcie lub ciągła infuzja)
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	5 ml x 10 fiolek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	<p>Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.</p> <p>Przechowywanie poza lodówką:</p> <p>Produkt leczniczy można także przechowywać poza lodówką, w temperaturze nieprzekraczającej 25°C do 12 tygodni. Po tym czasie produkt leczniczy należy wyrzucić. Produkt leczniczy trzymany poza lodówką nie może być powtórnie w niej przechowywany. Okres przechowywania nie może być dłuższy niż termin ważności.</p> <p><i>Po rozcieńczeniu:</i> Po rozcieńczeniu płynami infuzyjnymi, wykazano chemiczną i fizyczną stabilność podczas stosowania przez 72 godziny w temperaturze 30°C.</p> <p>Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony produkt powinien być zużyty natychmiast. Jeżeli nie jest zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania roztworu gotowego do użycia odpowiada użytkownik, przy czym nie powinno się przechowywać produktu leczniczego dłużej niż 24 godz. w temperaturze od 2°C do 8°C, o ile rozcieńczanie przeprowadzono w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.</p>
Trwałość produktu	Nieotwarta fiołka: 2 lata
Informacje do baz i aplikacji	5mL x 10 fiolek GTIN: 04750341003005, BAZYL: 159070
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 115

Scopolamine butylbromide Kalceks

hioscyna (skopolamina)

Postać farmaceutyczna
roztwór do wstrzykiwań



Opis substancji:

Hioscyny butylobromek (skopolamina) wywiera działanie spazmolityczne na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego, dróg żółciowych i układu moczowo-płciowego. Bromek hioscyny-N-butylu jest czwartorzędowym związkami amonowym i nie przenika przez barierę krew-mózg do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W związku z tym, nie obserwuje się antycholinergicznym skutków ubocznych ze strony OUN. Obwodowe działanie antycholinergiczne bromku hioscyny-N-butylu wynika częściowo z blokady zwojów przywspółczulnych w ścianie jelita, a częściowo z działania przeciwmuskarynowego.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

Działając na receptory muskarynowe (podtyp receptorów cholinergicznym) powoduje:

- rozkurcz mięśni gładkich przewodu pokarmowego,
- dróg żółciowych i moczowo-płciowych,
- hamuje wydzielanie śliny,
- zmniejsza ilość wydzieliny w oskrzelach,
- wpływa na częstotliwość rytmu serca.

Wskazania terapeutyczne:

- Ostry skurcz przewodu pokarmowego, dróg żółciowych, trzustki i układu moczowo-płciowego.
- Zastosowanie hioscyny butylobromku jako środka spazmolitycznym podczas badań radiologicznym.

Sposób podawania	Podanie dożylny, domięśniowy lub podskórny
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	1 ml x 10 ampułek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. <i>Okres ważności po otwarciu ampułki:</i> Produkt leczniczy powinien zostać natychmiast zużyty. <i>Okres ważności po rozcieńczeniu:</i> Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w ciągu 24 godzin w temperaturze 25°C i w 2-8°C.
Trwałość produktu	Nieotwarta ampułka: 3 lata
Informacje do baz i aplikacji	1 ml x 10 ampułek GTIN: 04750341007706, BAZYL: 024122
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 119

Grindex



Diabetologia

Sitagliptin + Metformin
hydrochloride Grindeks



Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks

sitagliptina + metformina

Postać farmaceutyczna
tabletki



Opis substancji:

Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks zawiera dwa leki przeciwcukrzycowe o komplementarnych mechanizmach działania, w celu zapewnienia lepszej kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: sytagliptyny, będący inhibitorem dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) oraz metforminy, należący do leków z grupy biguanidów.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- poprawa kontroli glikemii.

Wskazania terapeutyczne:

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2:

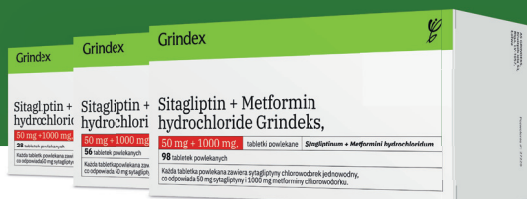
- Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks wskazany jest do stosowania, jako dodatek do diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii, lub u pacjentów już leczonych sytagliptyną w skojarzeniu z metforminą.
- Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), jako dodatek do diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.
- Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks jest wskazany w leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksosomów typu gamma (PPAR γ) (np. tiazolidynedionem) jako dodatek do diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPAR γ .
- Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks jest także wskazany do stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), pomocniczo jako dodatek do diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Grindex

Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindex

sitagliptina + metformina

Postać farmaceutyczna
tabletki



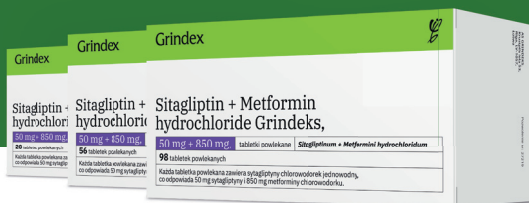
Sposób podawania	Podanie doustne
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	Sitagliptin + Metformin 50 mg + 1000 mg x 28 tabletek Sitagliptin + Metformin 50 mg + 1000 mg x 56 tabletek Sitagliptin + Metformin 50 mg + 1000 mg x 98 tabletek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.
Trwałość produktu	2 lata
Informacje do baz i aplikacji	Sitagliptin + Metformin 50 mg + 1000 mg x 28 tabletek GTIN: 04750232018095, BAZYL: 119988 Sitagliptin + Metformin 50 mg + 1000 mg x 56 tabletek GTIN: 04750232018101, BAZYL: 119989 Sitagliptin + Metformin 50 mg + 1000 mg x 98 tabletek GTIN: 04750232018118, BAZYL: 124136
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 121

Grindex

Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindex

sitagliptyna + metformina

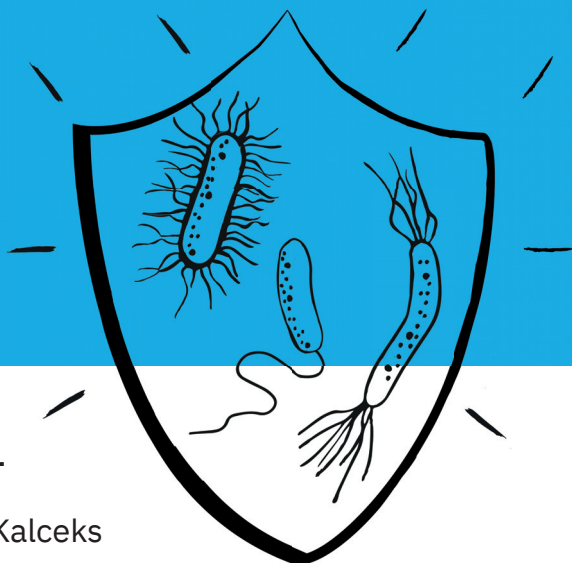
Postać farmaceutyczna
tabletki



Sposób podawania	Podanie doustne
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	Sitagliptin + Metformin 50 mg + 850 mg x 28 tabletek Sitagliptin + Metformin 50 mg + 850 mg x 56 tabletek Sitagliptin + Metformin 50 mg + 850 mg x 98 tabletek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.
Trwałość produktu	2 lata
Informacje do baz i aplikacji	Sitagliptin + Metformin 50 mg + 850 mg x 28 tabletek GTIN: 04750232018064, BAZYL: 162731 Sitagliptin + Metformin 50 mg + 850 mg x 56 tabletek GTIN: 04750232018071, BAZYL: 162732 Sitagliptin + Metformin 50 mg + 850 mg x 98 tabletek GTIN: 04750232018088, BAZYL: 166554
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 121

Grindex

Grindex



Antybiotyki

Piperacillin + Tazobactam Kalceks



Piperacillin + Tazobactam Kalceks

piperacylina + tazobaktam

Postać farmaceutyczna
proszek do sporządzania
roztworu do infuzji



Opis substancji:

Piperacylina, półsyntetyczna penicylina o szerokim spektrum, działa bakteriobójczo, hamując syntezę przegrody poprzecznej i ściany komórkowej. Tazobaktam, beta-laktam strukturalnie powiązany z penicylinami, jest inhibitorem wielu beta-laktamaz, które często powodują oporność drobnoustrojów na penicyliny i cefalosporyny, ale nie hamuje enzymów AmpC ani metalo-beta-laktamaz. Tazobaktam rozszerza spektrum działania piperacyliny na wiele bakterii wytwarzających beta-laktamazy, które nabyły oporność na samą piperacylinę.

Wskazania terapeutyczne:

Piperacillin + Tazobactam Kalceks jest wskazany do stosowania w infekcjach u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat.

Dorośli i młodzież:

- Ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne zapalenie płuc oraz zapalenie płuc związane ze stosowaniem respiratora;
- Powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek);
- Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej;
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zakażenia stopy cukrzycowej).

Leczenie pacjentów z bakteriami, która przebiega w powiązaniu lub podejrzewa się, że przebiega w powiązaniu z wyżej wymienionymi zakażeniami. Piperacillin + Tazobactam Kalceks można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią, u których wystąpiła gorączka, prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym.

Dzieci w wieku od 2 do 12 lat:

- Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej;
- Piperacillin + Tazobactam Kalceks można stosować u dzieci z neutropenią, u których wystąpiła gorączka, prawdopodobnie spowodowana infekcją bakteryjną.

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

Piperacillin + Tazobactam Kalceks

piperacylina + tazobaktam

Postać farmaceutyczna
proszek do sporządzania
roztworu do infuzji



Sposób podawania	Podanie dożylnie (30-minutowa infuzja)
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	2 g + 0,25 g x 1 fiolka 4 g + 0,5 g x 1 fiolka
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	<p>Nieotwarta fiolka: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.</p> <p>Okres trwałości po rekonstytucji w fiolce: Po rekonstytucji w odpowiednim rozpuszczalniku wykazano chemiczną oraz fizyczną stabilność leku przez 12 godzin w temperaturze 25°C oraz 48 godzin w temperaturze 2-8°C.</p> <p>Okres trwałości po rozcieńczeniu roztworu po rekonstytucji: Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość rozcieńczonego roztworu po rekonstytucji przez 12 godzin w temperaturze 25°C i 48 godzin w temperaturze 2-8°C, po rozcieńczeniu octanem Ringera, 9 mg/mL (0,9%) chlorkiem sodu, 50 mg/mL (5%) glukozą, 50 mg/mL (5%) glukozą w 9 mg/mL (0,9%) chlorku sodu w sugerowanej objętości do dalszego rozcieńczenia.</p>
Trwałość produktu	18 miesięcy
Informacje do baz i aplikacji	2 g + 0,25 g x 1 fiolka GTIN: 04750341010287, BAZYL: 157097 4 g + 0,5 g x 1 fiolka GTIN: 04750341010300, BAZYL: 158981
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 126

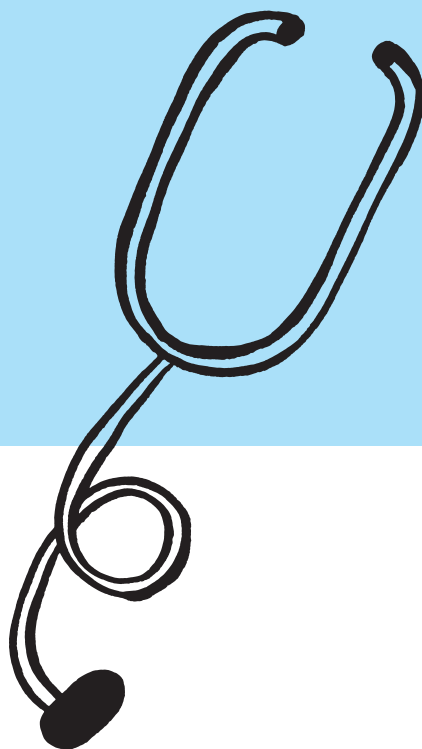


Grindex



Leczenie szpitalne

Auxilen®
Fentanyl Kalceks
Metamizole Kalceks
Morphine Kalceks
Oxycodone Kalceks
Sufentanil Kalceks
Tramadol Kalceks
Oxytocin Grindex
Magnesium sulfate Kalceks
Noradrenalin Kalceks



Auxilen®

deksketoprofen

Postać farmaceutyczna

roztwór do wstrzykiwań/do infuzji



Opis substancji:

Trometamol deksketoprofenu jest solą trometaminową kwasu S-(+)-2-(3-benzoilofenilo) propionowego, jest lekiem przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym, który należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych, pochodnych kwasu propionowego.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- działanie przeciwbólowe,
- działanie przeciwzapalne.

Wskazania terapeutyczne:

- objawowe leczenie ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego gdy doustne podawanie nie jest odpowiednie np. bólu pooperacyjnego, bólu w przebiegu kolki nerkowej i bólu okolicy lędźwiowo-krzyżowej.

Sposób podawania	Podanie domięśniowe lub dożylnie (bolus lub infuzja)
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	2 ml x 5 ampulek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać. Wykazano, że roztwór w 0,9% chlorku sodu, 5% glukozie i roztworze mleczanu Ringera, przechowywany w temperaturze 25°C i 2-8°C, zachowuje chemiczną stabilność przez 18 godzin, pod warunkiem, że jest chronione przed światłem dziennym.
Trwałość produktu	5 lat
Informacje do baz i aplikacji	2 ml x 5 ampulek GTIN: 04750341002091, BAZYL: 121678
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 129

Fentanyl Kalceks

fentanyl

Postać farmaceutyczna
roztwór do wstrzykiwań



Opis substancji:

Fentanyl jest silnie działającym narkotycznym lekiem przeciwbólowym należącym do opioidów syntetycznych wykazujących farmakologiczne działanie agonistyczne wobec receptora opioidowego μ . Może być stosowany jako lek przeciwbólowy w uzupełnieniu znieczulenia ogólnego albo jako samodzielny środek znieczulający. Fentanyl zachowuje stabilność serca i przeciwdziała związanym ze stresem zmianom hormonalnym w wyższych dawkach. Dawka 100 mikrogramów (2,0 mL) jest pod względem działania przeciwbólowego w przybliżeniu równoważna dawce 10 mg morfiny. Początek działania jest szybki.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- działanie przeciwbólowe.

Wskazania terapeutyczne:

Cytrynian fentanylu stosuje się:

- jako narkotyczny lek przeciwbólowy w uzupełnieniu znieczulenia ogólnego lub regionalnego;
- w skojarzeniu z lekiem neuroleptycznym (np. droperydolem) w neuroleptoanalgezji;
- do wprowadzania do znieczulenia, a także jako lek dodatkowy w podtrzymywaniu znieczulenia ogólnego i regionalnego;
- jako środek znieczulający z tlenem u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka poddawanych zabiegowi chirurgicznemu.

Sposób podawania	Podanie dożylnie (bolus lub infuzja) lub domięśniowe
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	2 mL x 50 ampułek 10 mL x 50 ampułek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać. <i>Po otwarciu ampułki:</i> Produkt należy natychmiast użyć. Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną leku w ciągu 24 godzin w temperaturze 25°C.
Trwałość produktu	5 lat
Informacje do baz i aplikacji	2mL x 50 ampułek GTIN: 04750341001483, BAZYL: 081802 10mL x 50 ampułek GTIN: 04750341001711, BAZYL: 081805
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 133



Metamizole Kalceks

metamizol

Postać farmaceutyczna
roztwór do wstrzykiwań



Opis substancji:

Metamizol jest pochodną pirazolonu o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym i spazmolitycznym. Niektóre wyniki badań wskazują, że metamizol i jego główny metabolit 4-N-metyloaminoantypiryna mogą działać zarówno poprzez ośrodkowy jak i obwodowy układ nerwowy.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- działanie przeciwbólowe,
- przeciwgorączkowe,
- spazmolityczne.

Wskazania terapeutyczne:

- Ciężki, ostry lub długotrwały ból.
- Gorączka, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne.

Sposób podawania	Podanie dożylnie lub domięśniowe (pacjent powinien znajdować się w pozycji leżącej i pod ścisłym nadzorem lekarza)
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	2 mL x 10 ampulek 5 mL x 10 ampulek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać. Roztwór do wstrzykiwań można rozcieńczyć, stosując 5% roztwór glukozy, 0,9% roztwór chlorku sodu lub roztwór Ringera. Mieszaninę należy podawać niezwłocznie po przygotowaniu ze względu na jej ograniczoną stabilność.
Trwałość produktu	4 lata
Informacje do baz i aplikacji	2 mL x 10 ampulek GTIN: 04750341001421, BAZYL: 007713 5 mL x 10 ampulek GTIN: 04750341001438, BAZYL: 006490
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 136

Morphine Kalceks

morfina

Postać farmaceutyczna
roztwór do wstrzykiwań



Opis substancji:

Morfina jest silnym opioidowym lekiem przeciwbólowym. Działanie przeciwbólowe wynika częściowo z powodu zmienionego odczuwania bólu, a częściowo z podwyższenia progu odczuwania bólu. Morfina prawdopodobnie wywiera działanie przeciwbólowe na różnym poziomie w obrębie OUN. Oddziałując na centralny układ nerwowy morfina powoduje depresję oddechową, objawy psychiczne, nudności, wymioty, zwężenie źrenic i wydzielanie hormonu antydiuretycznego.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- Działa przeciwbólowo poprzez ośrodkowy układ nerwowy.
- Wywołuje także senność, zmiany nastroju, obniżenie temperatury ciała, zależne od dawki zahamowanie czynności oddechowej.

Wskazania terapeutyczne:

- Silne stany bólowe, które mogą być odpowiednio łagodzone wyłącznie opioidowymi lekami przeciwbólowymi.

Sposób podawania	Podanie dożylnie, domięśniowe lub podskórne
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	1 mL x 10 ampułek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Trwałość produktu	3 lata
Informacje do baz i aplikacji	1 mL x 10 ampułek GTIN: 04750341001339, BAZYL: 077683
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 140

Oxycodone Kalceks

oksykodon

Postać farmaceutyczna

roztwór do wstrzykiwań/do infuzji



Opis substancji:

Działanie oksykodonu podobne jest do działania morfiny. Produkt leczniczy wykazuje głównie działanie przeciwbólowe, przeciwłękowe, przeciwkaszlowe i uspokajające.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- Działanie przeciwbólowe, przeciwłękowe, przeciwkaszlowe i uspokajające.

Wskazania terapeutyczne:

- Do leczenia bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u pacjentów chorych na nowotwory oraz w leczeniu bólu pooperacyjnego.
 - Do leczenia silnego bólu wymagającego użycia silnego opioidu.
- Do stosowania tylko u dorosłych.

Sposób podawania	Podanie podskórne (wstrzyknięcie lub infuzja) lub dożylnie (wstrzyknięcie lub infuzja)
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	50 mg/1 mL x 5 ampułek 10 mg/1 mL x 10 ampułek 20 mg/2 mL x 10 ampułek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Nie zamrażać. <i>Okres ważności po pierwszym otwarciu:</i> Po pierwszym otwarciu produkt leczniczy powinien zostać natychmiast zużyty. <i>Okres ważności po rozcieńczeniu:</i> Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w ciągu 24 godzin w temperaturze 25°C i w 2-8°C.
Trwałość produktu	Opakowanie nietwarte: 2 lata.
Informacje do baz i aplikacji	50 mg/1 mL x 5 ampułek GTIN: 04750341002985, BAZYL: 166394 10 mg/1 mL x 10 ampułek GTIN: 04750341002954, BAZYL: 166395 20 mg/2 mL x 10 ampułek GTIN: 04750341002978, BAZYL: 166393
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 142


Kalceks

Sufentanil Kalceks

sufentanyl

Postać farmaceutyczna
roztwór do wstrzykiwań/do infuzji



Opis substancji:

Sufentanyl, silnie działający środek przeciwbólowy z grupy opioidów, jest specyficznym agonistą dla receptora μ o 7-10 razy większym powinowactwie do receptora μ w porównaniu z fentanylem. Sufentanyl ma dlatego znacznie silniejsze działanie przeciwbólowe niż fentanyl, przy czym zostaje utrzymana hemodynamiczna stabilność i dobry dopływ tlenu do mięśnia sercowego. Maksymalne działanie uzyskuje się w ciągu kilku minut po dożylnym wstrzyknięciu sufentanylu. Badania farmakologiczne wykazują, że stabilność układu krążenia i zapisu EEG są podobne jak w przypadku fentanylu.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- Silne działanie przeciwbólowe.

Wskazania terapeutyczne:

Stosowanie u dorosłych:

- podanie dożylne sufentanylu jest wskazane do stosowania w znieczuleniu podczas wszystkich zabiegów chirurgicznych u pacjentów poddanych intubacji dotchawiczej i wentylowanych mechanicznie:
 - jako środek przeciwbólowy podczas wprowadzania i podtrzymywania znieczulenia ogólnego;
 - jako środek znieczulający do wprowadzania i podtrzymywania znieczulenia ogólnego.
- przy podaniu nadtwardówkowym sufentanyl jest wskazany jako uzupełniający środek przeciwbólowy w znieczuleniu nadtwardówkowym bupiwakainą:
 - w leczeniu bólu pooperacyjnego po zabiegach chirurgii ogólnej, zabiegach chirurgicznych na klatce piersiowej, po zabiegach ortopedycznych oraz po cesarskim cięciu;
 - w leczeniu bólu podczas porodu i porodu przez pochwę.

Stosowanie u dzieci i młodzieży:

- sufentanyl podawany dożylnie jest wskazany jako środek przeciwbólowy do stosowania podczas wprowadzania i (lub) podtrzymywania znieczulenia ogólnego u dzieci w wieku powyżej 1. miesiąca;
- sufentanyl podawany nadtwardówkowo jest wskazany u dzieci w wieku 1 roku i starszych w leczeniu bólu pooperacyjnego po zabiegach chirurgii ogólnej, zabiegach chirurgicznych na klatce piersiowej lub po zabiegach ortopedycznych.

Sufentanil Kalceks

sufentanyl

Postać farmaceutyczna

roztwór do wstrzykiwań/do infuzji



Sposób podawania	Podanie dożylnie lub nadtwardówkowe.
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	5 mL (50 mcg/ml) x 5 ampulek 5 mL (50 mcg/ml) x 10 ampulek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. <i>Okres ważności po otwarciu ampułki:</i> Produkt leczniczy powinien zostać natychmiast zużyty. <i>Okres ważności po rozcieńczeniu:</i> Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną podczas użycia przez 72 godziny w temperaturze 20-25°C i w 2-8°C.
Trwałość produktu	2 lata
Informacje do baz i aplikacji	5 mL (50 mcg/ml) x 5 ampulek GTIN: 04750341009755, BAZYL: 170425 5 mL (50 mcg/ml) x 10 ampulek GTIN: 04750341009762, BAZYL: 169553
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 146

Tramadol Kalceks

tramadol

Postać farmaceutyczna

roztwór do wstrzykiwań/do infuzji



Opis substancji:

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych, o działaniu ośrodkowym. Jest czystym, nieselektywnym agonistą receptorów opioidowych μ , δ i κ , ze szczególnym powinowactwem do receptora μ . Innymi mechanizmami działania przeciwbólowego są: hamowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz nasilenie uwalniania serotoniny.

Tramadol ma działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol stosowany w zalecanym zakresie dawek nie hamuje czynności układu oddechowego. Ma również mniejszy wpływ na motorykę przewodu pokarmowego. Tramadol zazwyczaj wykazuje niewielki wpływ na układ krążenia. Siła działania tramadolu jest określana na 1/10 (jedną dziesiątą) do 1/6 (jednej szóstej) siły działania morfiny.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- silne działanie przeciwbólowe.

Wskazania terapeutyczne:

- Leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

Sposób podawania	Podanie dożylnie (powolne wstrzyknięcie lub infuzja), domięśniowe lub podskórne.
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	1 mL (50 mg/mL) x 10 ampulek 2 mL (50 mg/mL) x 10 ampulek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Nie zamrażać i nie przechowywać w lodówce. <i>Po otwarciu ampulki:</i> Produkt leczniczy powinien być podany natychmiast. Stabilność fizyczna i chemiczna została określona w czasie 48 godzin, w temperaturze 25°C z dodatkiem roztworów 0,9% chlorku sodu i 5% glukozy.
Trwałość produktu	4 lata
Informacje do baz i aplikacji	1 mL (50 mg/mL) x 10 ampulek GTIN: 04750341002718, BAZYL: 213004 2 mL (50 mg/mL) x 10 ampulek GTIN: 04750341002008, BAZYL: 210701
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 150



Oxytocin-Grindex

oksytocyna

Postać farmaceutyczna

roztwór do wstrzykiwań i infuzji



Opis substancji:

Substancja czynna zawarta w produkcie leczniczym Oxytocin-Grindex to syntetyczny, cykliczny 9-aminokwasowy peptyd o takiej samej budowie chemicznej jak hormon wytwarzany przez tylny płat przysadki.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- powoduje skurcze mięśni gładkich macicy, a także komórek mięśniowo-nabłonkowych w gruczołach mlekowych.
- zwiększa przenikalność jonów potasu przez błonę, obniża napięcie błony i zwiększa pobudliwość błony prowadząc do zwiększenia intensywności i częstotliwości skurczów oraz przedłużenia ich czasu trwania.
- pobudza wytwarzanie mleka poprzez zwiększenie wydzielania prolaktyny, hormonu wydzielanego przez gruczołową część przysadki.
- wywiera słaby efekt antydiuretyczny i w dawkach terapeutycznych nie ma znaczącego wpływu na ciśnienie tętnicze.

Wskazania terapeutyczne:

Produkt leczniczy Oxytocin-Grindex stosuje się w celu:

- wywoływania i stymulacji akcji porodowej przy słabej czynności skurczowej macicy, a także u pacjentek z następującymi lekarskimi wskazaniami do zakończenia ciąży: nadciśnienie indukowane ciążą i (lub) stan przedrzucawkowy, nadciśnienie przewlekłe, cukrzyca, przewlekłe schorzenia ciężarnej (niezaawansowane, ustabilizowane), zakażenie wewnątrzmaciczne, konflikt serologiczny, hipotrofia płodu (ang. Intrauterine Growth Restriction – IUGR), nieprawidłowe wyniki badań mogące sugerować zagrażające niedotlenienie wewnątrzmaciczne, obumarcie wewnątrzmaciczne donoszonego płodu w wywiadzie, wady rozwojowe płodu, przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego;
- przyspieszenia porodu: indukcja porodu oksytocyną może być wskazana w przypadku ciąż, które trwają dłużej niż 42 tygodnie, a także w przypadkach śmierci macicznej płodu lub opóźnienia rozwoju płodu oraz w przypadku przedłużającego się porodu lub wystąpienia atonii macicy;
- kontroli krwotoku poporodowego i atonii macicy;
- jako leczenie wspomagające po poronieniu niezupełnym lub zatrzymanym;
- diagnostyki: w celu oceny czynności oddechowych płód-łożysko w ciążach wysokiego ryzyka (test stresowy).



Kalcex

Oxytocin-Grindex

oksytocyna

Postać farmaceutyczna
roztwór do wstrzykiwań i infuzji



Sposób podawania

Podanie dożylnie lub domięśniowe. Lek można stosować tylko pod ścisłą kontrolą lekarską w warunkach umożliwiających stałe monitorowanie czynności macicy oraz czynności serca płodu i matki oraz ciśnienie tętnicze matki. Dawkowanie powinno być dostosowane indywidualnie do potrzeb każdej pacjentki na podstawie reakcji matki oraz płodu.

Dostępna dawka i rodzaj opakowania	1 mL zawiera 5 IU oksytocyny. 10 ampulek po 1 mL.
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Trwałość produktu	3 lata
Informacje do baz i aplikacji	1 mL x 10 ampulek GTIN: 05909990496815 BAZYL: 006755
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 157

Magnesium sulfate Kalceks

magnez

Postać farmaceutyczna

roztwór do wstrzykiwań/do infuzji



Opis substancji:

Magnez jest kofaktorem ponad 300 reakcji enzymatycznych, działając zarówno na substrat (szczególnie w reakcjach z udziałem ATP, gdzie jego wiązanie z nukleotydem wywołuje odpowiednią konformację i pomaga osłabić końcowe wiązanie O–P ATP, ułatwiając w ten sposób transfer fosforanu), lub na sam enzym, jako składnik strukturalny lub katalityczny.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- Wykorzystanie ATP dotyczy wielu szlaków metabolicznych, magnez jest niezbędny pośrednio w metabolizmie do syntezy węglowodanów, lipidów, kwasów nukleinowych i białek, jak również do określonych czynności w różnych narządach, takich jak układ nerwowo-mięśniowy lub sercowo-naczyniowy. Magnez może wpływać na wapń na poziomie błony lub wiązać się z fosfolipidami błony, modulując w ten sposób przepuszczalność błony i parametry elektryczne. Magnez ma wpływ na zdrowie kości dzięki swojej roli w strukturze kryształów hydroksyapatytu w kości.

Wskazania terapeutyczne:

Produkt leczniczy Magnesium sulfate Kalceks, 200 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji jest wskazany:

- w leczeniu niedoboru magnezu w potwierdzonej hipomagnezemia (np. u dzieci z pierwotną wrodzoną hipomagnezemia, u dorosłych z zespołem złego wchłaniania po uporczywej bieguncie, przy przewlekłym alkoholizmie lub długotrwałym żywieniu pozajelitowym);
- w zapobieganiu i leczeniu hipomagnezemia u pacjentów żywionych wyłącznie pozajelitowo;
- w *torsade de pointes*;
- w kontroli i zapobieganiu napadom w ciężkim stanie przedrzucawkowym;
- w kontroli i zapobieganiu nawrotom napadów w rzucawce.

Produkt jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci.



Magnesium sulfate Kalceks

magnez

Postać farmaceutyczna
roztwór do wstrzykiwań/do infuzji



Sposób podawania	Podanie dożylnie, domięśniowe, podskórne, zgodnie z informacjami podanymi dla każdego wskazania.
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	Każdy 1 ml roztworu zawiera 200 mg magnezu siarczanu siedmiowodnego. Każda ampułka 10 ml zawiera 2000 mg magnezu siarczanu siedmiowodnego. 1 g magnezu siarczanu siedmiowodnego = 98,6 mg lub 8,1 mEq lub 4,1 mmol magnezu opakowanie po 10 ampułek.
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Nie zamrażać. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania w trakcie użycia odpowiada użytkownik i normalnie czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.
Trwałość produktu	Nieotwarta ampułka: 5 lat <i>Okres ważności po pierwszym otwarciu.</i> Produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po otwarciu ampułki. <i>Okres ważności po rozcieńczeniu.</i> Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 72 godziny w temperaturze 30°C i temperaturze od 2°C do 8°C po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 0,9% lub roztworem glukozy 5%.
Informacje do baz i aplikacji	10 ml x 10 ampułek GTIN: 04750341004491, BAZYL 006755
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 133

Noradrenalin Kalceks

noradrenalina

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania
roztworu do infuzji



Opis substancji:

Działanie na naczynia krwionośne noradrenaliny w zwykle stosowanych dawkach klinicznych, wynika z jednoczesnego pobudzenia receptorów alfa- i beta- adrenergicznych w sercu i układzie naczyniowym. Z wyjątkiem serca, jej działanie wpływa głównie na receptory alfa. Powoduje to zwiększenie siły i (przy braku hamowania nerwu błędnego) częstości skurczu mięśnia sercowego. Zwiększa się opór obwodowy i wzrasta ciśnienie rozkurczowe i skurczowe

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- Noradrenalina ma bardzo silne działanie na receptory alfa i bardziej umiarkowane działanie na receptory beta-1.
- Noradrenalina powoduje zwężenie naczyń krwionośnych, z wyjątkiem naczyń wieńcowych, które pośrednio rozszerza poprzez zwiększenie zużycia tlenu. Powoduje to zwiększenie siły i częstości skurczu mięśnia sercowego (gdy nie jest hamowany przez nerw błędny). Zwiększa się opór obwodowy oraz ciśnienie rozkurczowe i skurczowe.

Wskazania terapeutyczne:

- wskazany do stosowania u osób dorosłych w stanach nagłych, w celu przywrócenia prawidłowego ciśnienia tętniczego, w przypadku ostrego niedociśnienia tętniczego.

Sposób podawania

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu. Noradrenalin Kalceks należy podawać w postaci rozcieńczonego roztworu przez centralny cewnik żylny. Infuzja powinna odbywać się z kontrolowaną szybkością z zastosowaniem pompy strzykawkowej, pompy infuzyjnej lub licznika kropli.

Dostępna dawka i rodzaj opakowania

1 ml x 10 ampułek
4 ml x 10 ampułek

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Trwałość produktu

Nieotwarte. 1 ml: 18 miesięcy 4 ml: 2 lata.
Okres ważności po otwarciu ampułki
Po otwarciu należy natychmiast przygotować rozcieńczony roztwór.
Okres ważności po rozcieńczeniu. Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przez 48 godzin w temperaturze 25°C i 2-8°C po rozcieńczeniu do 4 mg/litr i 40 mg/litr noradrenaliny w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub w roztworze glukozy 50 mg/ml (5%) lub chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) z roztworem glukozy 50 mg/ml (5%).

Informacje do baz i aplikacji

1 ml x 10 ampułek, GTIN: 04750341005214, BAZYL 104301
4 ml x 10 ampułek GTIN: 04750341006259, BAZYL 010468

Skrócona informacja o leku (SIL)

Strona 163


Kalceks

Grindex



Gastroenterologia

Ursoxyn®
Pantoprazole Kalceks



Ursoxyn®

kwas ursodeoksycholowy

Postać farmaceutyczna
kapsułki



Opis substancji:

Ten produkt leczniczy przekształca żółć litologiczną (czyli wysyconą cholesterolem) w żółć nie-litologiczną (czyli żółć, w której cholesterol jest w postaci rozpuszczonej dzięki odpowiedniemu stosunkowi kwasów żółciowych do cholesterolu), a także stopniowo rozpuszcza kamienie żółciowe.

Badania nad wpływem tego produktu leczniczego na zastój żółci u pacjentów z zaburzeniami drenażu dróg żółciowych, u pacjentów z klinicznymi objawami żółciowej marskości wątroby lub zwłóknieniem torbielowatym, wykazały gwałtowny spadek objawów cholestazy we krwi (mierzalny poprzez wzrost poziomu fosfatazy alkalicznej (AP), gamma-GT i bilirubiny) i świądu skóry, jak również zmniejszenie uczucia zmęczenia u większości pacjentów.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- Hamuje wchłanianie cholesterolu w jelitach, zmniejsza jego wydzielanie do żółci i powoduje stopniowe rozpuszczanie złogów cholesterolowych.

Wskazania terapeutyczne:

Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych u pacjentów:

- u których występuje jeden lub więcej kamieni żółciowych przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, o średnicy nieprzekraczającej 2 cm, z zachowaną prawidłową czynnością pęcherzyka żółciowego;
- którzy nie wyrażają zgody na interwencję chirurgiczną lub u których postępowanie chirurgiczne jest przeciwwskazane;
- u których występuje wzrost stężenia cholesterolu w żółci (przesycenie) potwierdzony wynikami badań laboratoryjnych przeprowadzonych na żółci uzyskanej przez drenaż dwunastnicy.
- Leczenie wspomagające przed oraz po zabiegu rozbijania kamieni nerkowych falą uderzeniową (litotrypsja).

Pierwotna marskość żółciowa wątroby (ang. *primary biliary cholangitis/cirrhosis, PBC*).

Dzieci i młodzież

- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w przebiegu zwłóknienia torbielowatego (mukowiscydozy) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

Grindex

Ursoxyn®

kwas ursodeoksycholowy

Postać farmaceutyczna
kapsułki



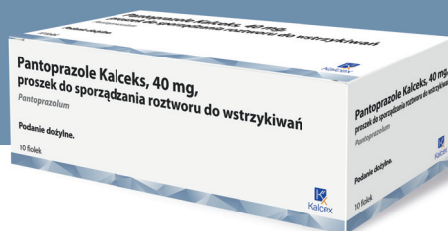
Sposób podawania	Podanie doustne
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	250 mg x 100 kapsułek 250 mg x 60 kapsułek 250 mg x 50 kapsułek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Trwałość produktu	4 lata
Informacje do baz i aplikacji	250 mg x 100 kapsułek GTIN: 05909991325794, BAZYL: 070543 250 mg x 60 kapsułek GTIN: 05909991325787, BAZYL: 016130 250 mg x 50 kapsułek GTIN: 05909991325770, BAZYL: 047932
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 153

Grindex

Pantoprazole Kalceks

pantoprazol

Postać farmaceutyczna
proszek do sporządzania
roztworu do wstrzykiwań



Opis substancji:

Pantoprazol jest podstawionym benzoimidazolem. W kwaśnym środowisku komórek okładzinowych, pantoprazol jest przekształcany do postaci czynnej i hamuje aktywność H^+K^+ -ATP-azy, czyli końcowy etap wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Stopień zahamowania jest zależny od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. U większości pacjentów ustąpienie objawów osiągane jest w ciągu 2 tygodni. Tak jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej oraz inhibitorów receptora H_2 , leczenie pantoprazolem prowadzi do zmniejszenia kwaśności treści żołądkowej oraz wtórnego zwiększenia wydzielania gastryny w stopniu proporcjonalnym do zmniejszenia kwaśności.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku poprzez specyficzne blokowanie pompy protonowej w komórkach okładzinowych.

Wskazania terapeutyczne:

Pantoprazol jest wskazany do stosowania u dorosłych w:

- Refluksowym zapaleniu przełyku.
- Chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy.
- Zespole Zollingera-Ellisona oraz w innych stanach chorobowych związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego.

Sposób podawania	Podanie dożylnie
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	40 mg x 10 fiolek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. <i>Okres przechowywania po rekonstytucji lub rekonstytucji i rozcieńczeniu:</i> Stabilność chemiczna i fizyczna podczas użycia po rekonstytucji lub rekonstytucji rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań została wykazana przez 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C i 25°C.
Trwałość produktu	2 lata
Informacje do baz i aplikacji	40 mg x 10 fiolek GTIN: 04750341010775, BAZYL: 054291
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 156

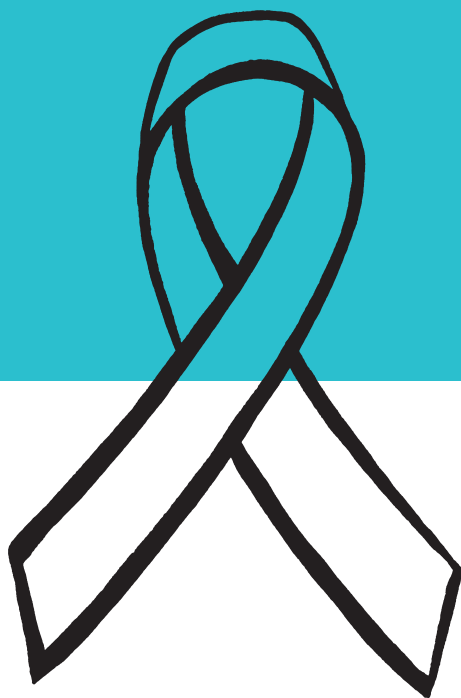

Kalceks

Grindex



Onkologia

Lenalidomide Grindeks



Lenalidomide Grindeks

lenalidomid

Postać farmaceutyczna
kapsułki



Opis substancji:

Lenalidomid wiąże się bezpośrednio z cereblonem, składowej kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko DDB1 (ang. *deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1*), kulinę 4 (CUL4) i białko regulatorowe kuliny 1 (Roc1). W komórkach hematopoetycznych lenalidomid, wiążąc się z cereblonem, rekrutuje białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitynacji i następnie degradacji, a następnie degradacji powodującej bezpośrednią cytotoksyczność i działanie immunomodulacyjne.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- lenalidomid hamuje proliferację i indukuje apoptozę niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym nowotworowych komórek plazmatycznych szpiczaka mnogiego, komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego oraz komórek z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę limfocytów NK, T i NK T. W MDS z delecją 5q lenalidomid wybiórczo hamuje aktywność nieprawidłowego klonu, nasilając apoptozę komórek z delecją 5q.

Wskazania terapeutyczne:

Szpiczak mnogi:

- Produkt Lenalidomide Grindeks w monoterapii jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych.
- Produkt Lenalidomide Grindeks w terapii skojarzonej z deksametazonem, lub z bortezomibem i deksametazonem, lub z melfalanem i prednizonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia.
- Produkt Lenalidomide Grindeks w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.

Chłoniak grudkowy:

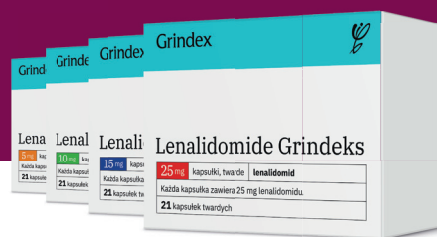
- Produkt leczniczy Lenalidomide Grindeks w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (stopnia I-3a).

Grindex

Lenalidomide Grindeks

lenalidomid

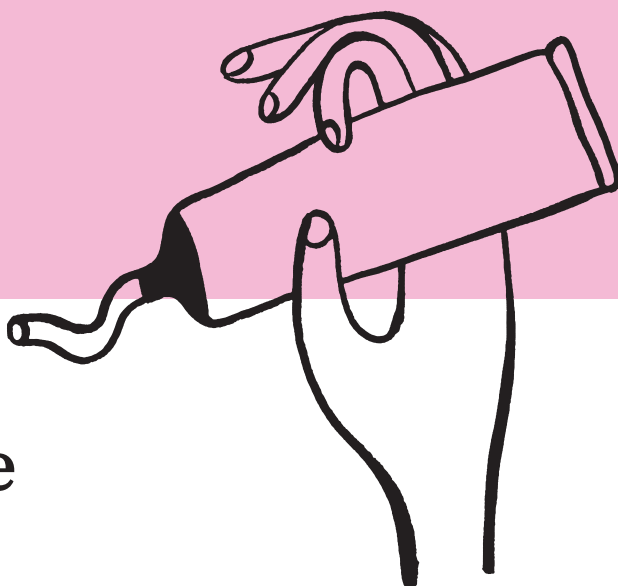
Postać farmaceutyczna
kapsułki



Sposób podawania	Podanie doustne
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	5 mg x 21 kapsułek 10 mg x 21 kapsułek 15 mg x 21 kapsułek 25 mg x 21 kapsułek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Trwałość produktu	3 lata
Informacje do baz i aplikacji	5 mg x 21 kapsułek GTIN: 05909991425098, BAZYL: 163929 10 mg x 21 kapsułek GTIN: 05909991425135, BAZYL: 163933 15 mg x 21 kapsułek GTIN: 05909991425159, BAZYL: 163936 25 mg x 21 kapsułek GTIN: 05909991425197, BAZYL: 163940
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 159

Grindex

Grindex



Atopowe zapalenie skóry

Recreol®



Recreol®

deksopantenol

Postać farmaceutyczna
maść/krem



Opis substancji:

Deksopantenol jest przekształcany w tkankach w kwas pantotenowy, składnik koenzymu A (CoA), który odgrywa ważną rolę w prawidłowej czynności nabłonka, zwiększając proliferację fibroblastów i przyspieszając odnowę nabłonka podczas gojenia się rany. Ten proces podziału komórek i tworzenia nowej tkanki skórnej przywraca skórze elastyczność i sprzyja gojeniu się rany.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- przyspiesza odnowę nabłonka podczas gojenia się rany.

Wskazania terapeutyczne:

- Leczenie wspomagające powierzchownych zmian skórnych o różnej genezie, poprzez nawilżenie bariery naskórkowej, wspomaganie epitelizacji, a następnie działanie przeciwzapalne i przeciwświądowe.

Sposób podawania	Do stosowania na skórę
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	50 mg/g maść 30 g tuba 50 mg/g krem 30 g tuba
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Trwałość produktu	2 lata
Informacje do baz i aplikacji	50 mg/g maść 30 g tuba GTIN: 05909991452131, BAZYL: 090000 50 mg/g krem 30 g tuba GTIN: 05909991452162, BAZYL: 002412
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 181

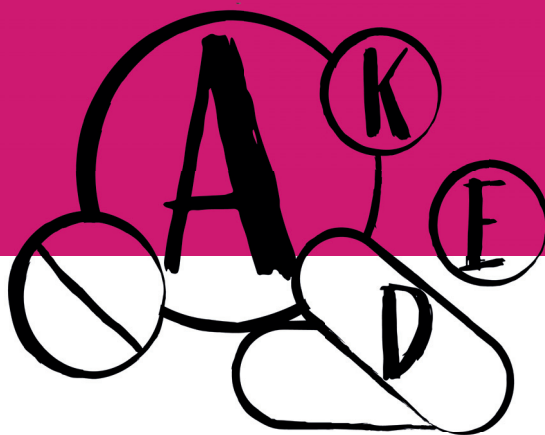
Grindex

Grindex



Witaminy

Neiraxin® B



Neiraxin® B

witamina B₆ (pirydoksyna)
witamina B₁ (tiamina)
witamina B₁₂ (cyjanokobalamina)
lidokaina

Postać farmaceutyczna
roztwór do wstrzykiwań



Opis substancji:

Neurotropowe witaminy z grupy B mają korzystny wpływ na stany zapalne i zwyrodnieniowe nerwów i aparatu ruchu.

Witamina B₁ jest nazywana witaminą antyneurową. Jej fosforylowana pochodna, pirofosforan tiaminy (TPP), jako kofaktor karboksylazy reguluje przemianę węglowodanów i jest stosowana w przypadku kwasicy metabolicznej.

Witamina B₆ reguluje przemianę białek, tłuszczów i węglowodanów.

Witamina B₁₂ jest potrzebna w metabolizmie komórkowym, podczas rozwoju erytrocytów i czynności systemu nerwowego. Witamina B₁₂ jest katalizatorem syntezy kwasów nukleinowych, a tym samym budowy nowych jąder komórkowych.

Chlorowodorek lidokainy jest dodany w celu złagodzenia bólu po podaniu produktu leczniczego.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- uzupełnianie niedoborów witamin B₁, B₆ i B₁₂.

Wskazania terapeutyczne:

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat:

- leczenie hematologicznych i neurologicznych objawów, wynikających z przewlekłego niedoboru witamin

Sposób podawania	Podanie domięśniowe
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	2 mL x 5 ampulek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Po otwarciu należy natychmiast zużyć zawartość opakowania.
Trwałość produktu	2 lata
Informacje do baz i aplikacji	2 mL x 5 ampulek GTIN: 04750341001643, BAZYL: 208611
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 182

Grindex



Pozostałe produkty

Dexamethasone Kalceks
Furosemide Kalceks



Dexamethasone Kalceks

deksametazon

Postać farmaceutyczna
roztwór do wstrzykiwań/do infuzji



Opis substancji:

Deksametazon jest monofluorowanym glikokortykosteroidem o znacznych właściwościach przeciwalergicznym, przeciwzapalnym i stabilizującym błony komórkowe, jak również wpływa na metabolizm węglowodanów, białek i tłuszczów. Z powodu długiego biologicznego okresu półtrwania, wynoszącego ponad 36 godzin, deksametazon należy do bardzo długo działających glikokortykoidów. W związku z jego długim czasem działania, codzienne stosowanie deksametazonu może prowadzić do kumulacji i przedawkowania. Deksametazon wykazuje działanie glikokortykosteroidowe 7,5 razy silniejsze niż prednizolon i prednizon; w porównaniu do hydrokortyzonu jest 30 razy silniejszy; nie wykazuje działania mineralokortykosteroidowego. Glikokortykosteroidy, takie jak deksametazon wywierają biologiczne działanie przez aktywację transkrypcji genów zależnych od kortykosteroidów. Działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne jest spowodowane przez czynniki takie jak zmniejszone powstawanie, uwalnianie i aktywność mediatorów zapalnych oraz przez hamowanie czynności i migracji specyficznych komórek zapalnych. Dodatkowo, kortykosteroidy mogą zapobiegać oddziaływaniu aktywowanych limfocytów T i makrofagów na komórki docelowe.

Wskazania terapeutyczne:

1. Podanie ogólnoustrojowe

- Dexamethasone Kalceks roztwór do wstrzykiwań/infuzji jest często używany w następujących nagłych przypadkach zaczynając od wysokiej dawki:
 - Leczenie i profilaktyka obrzęku mózgu w guzach mózgu (po zabiegu chirurgicznym i po naświetleniu rentgenowskim) oraz po urazie rdzenia kręgowego.
 - Stan wstrząsu anafilaktycznego (np. reakcja na środek kontrastowy), w połączeniu z adrenaliną, produktami leczniczymi przeciwhistaminowymi i właściwym uzupełnieniem objętości (uwaga: strzykawki mieszane).
 - Wstrząs pourazowy / profilaktyka pourazowego „płuca wstrząsowego”.
 - Ciężkie zaostżenia astmy (tylko z jednocześnie stosowanymi sympatykomimetykami).
 - Ostre, ciężkie dermatozy (np. pęcherzyca zwykła (łac. *pemphigus vulgaris*), erythrodermia (łac. *erythrodermia*)).
 - Ciężkie choroby krwi (np. ostra plamica małopłytkowa, niedokrwistość hemolityczna, jako produkt leczniczy towarzyszący w leczeniu białaczki).
 - Jako leczenie drugiego rzutu w ostrej niewydolności kory nadnerczy (przełom Addisona).
- Dexamethasone Kalceks jest stosowany w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg), którzy wymagają tlenoterapii.

2. Podanie miejscowe

- Terapia okostawowa i naciekowa np. w zapaleniu okostawowym barku, zapaleniu nadkłykcia, zapaleniu kaletki maziowej, zapaleniu pochewek ścięgnistych, zapaleniu wyrostka ryłcowatego.
- Iniekcje dostawowe, np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów, jeśli poszczególne stawy są zajęte lub niewystarczająco reagują na leczenie ogólnoustrojowe, towarzyszące reakjom zapalnym w reumatoidalnym zapaleniu stawów.


Kalceks

Dexamethasone Kalceks

deksametazon

Postać farmaceutyczna

roztwór do wstrzykiwań/do infuzji



Sposób podawania	Podanie dożylnie, domięśniowe, dostawowe lub miejscowe (nasączenie iniekcyjne).
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	1 mL x 10 ampułek 2 mL x 10 ampułek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. <i>Po otwarciu ampułki:</i> Po otwarciu produkt leczniczy powinien być zużyty natychmiast. <i>Okres ważności po rozcieńczeniu:</i> Stabilność chemiczna i fizyczna podczas użycia została wykazana przez 48 godzin w temperaturze 25°C (w warunkach ochrony przed światłem) i 2 do 8°C.
Trwałość produktu	2 lata
Informacje do baz i aplikacji	1 mL x 10 ampułek GTIN: 04750341008031, BAZYL: 192974 2 mL x 10 ampułek GTIN: 04750341008079, BAZYL: 192978
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 184

Furosemide Kalceks

furosemid

Postać farmaceutyczna

roztwór do wstrzykiwań/do infuzji



Opis substancji:

Furosemid należy do pętlowych leków moczopędnych, o bardzo silnym i szybkim działaniu, krótko działających. Działa we wstępującej części pętli Henlego, gdzie hamuje resorpcję zwrotną poprzez blokowanie przenośników jonów $\text{Na}^+/2\text{Cl}^-/\text{K}^+$. Frakcja wydalanego sodu może wzrosnąć do 35% filtracji kłębuszkowej sodu. W wyniku zwiększonej wtórnej eliminacji sodu do wody związanej osmotycznie dochodzi do zwiększonego wydalania moczu i podwyższonej sekrecji jonów K^+ w kanalikule dystalnym. Zwiększone jest również wydalanie jonów Ca^{2+} i Mg^{2+} . Ponadto, utrata wyżej wymienionych elektrolitów może prowadzić do zmniejszenia wydalania kwasu moczowego i zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej w kierunku zasadowicy metabolicznej.

Furosemid wywołuje zależną od dawki stymulację układu renina-angiotensyna-aldosteron.

W przypadku ostrej niewydolności serca, furosemid powoduje zmniejszenie obciążenia wstępnego serca poprzez zwiększenie pojemności naczyń krwionośnych.

Główne działanie farmakologiczne substancji:

- działanie moczopędne.

Wskazania terapeutyczne:

Furosemide Kalceks, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji jest wskazany, jeśli po doustnym podaniu furosemidu nie uzyskano wystarczającej diurezy lub jeśli podawanie doustne nie jest możliwe:

- w obrzęku i (lub) wodobrzuszu spowodowanym przez choroby serca lub wątroby,
- w obrzęku spowodowanym przez choroby nerek,
- w obrzęku płuc (np. w przypadku ostrej niewydolności serca),
- w przełomie nadciśnieniowym (jako dodatek do innych środków terapeutycznych).

Furosemide Kalceks

furosemid

Postać farmaceutyczna

roztwór do wstrzykiwań/do infuzji



Sposób podawania	Do stosowania dożylnego lub domięśniowego.
Dostępna dawka i rodzaj opakowania	2 mL x 10 ampułek 2 mL x 50 ampułek
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. <i>Po pierwszym otwarciu:</i> Po otwarciu produkt należy zużyć natychmiast. <i>Po rozcieńczeniu:</i> Stabilność chemiczna i fizyczna podczas użycia została wykazana w okresie 48 godzin w temperaturze 25°C i od 2 do 8°C, w warunkach ochrony przed światłem.
Trwałość produktu	3 lata
Informacje do baz i aplikacji	2 mL x 10 ampułek GTIN: 04750341006334, BAZYL: 014124 2 mL x 50 ampułek GTIN: 04750341006358, BAZYL: 010226
Skrócona informacja o leku (SIL)	Strona 188

Spis treści

skrótowa informacja o leku

Kardiologia

Mildronate® (<i>Meldonium</i>).....	s.80
Levosimendan Kalceks.....	s.81
Urapidil Kalceks.....	s.85

Ośrodkowy Układ Nerwowy

Ipidacrine hydrochloride Grindeks.....	s.87
Bupivacaine Spinal Grindeks.....	s.89
Sanergy Heavy Grindeks (<i>Bupiwakaina</i>).....	s.91
Bupivacaine Grindeks.....	s.94
Lidocaine Grindeks.....	s.98
Diazepam Grindeks.....	s.100
Cisatracurium Kalceks.....	s.106
Dexmedetomidine Kalceks.....	s.110
Midazolam Kalceks.....	s.114
Rocuronium Kalceks.....	s.120
Scopolamine butylbromide Kalceks.....	s.124
Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks...s.	126

Diabetologia

Piperacillin+Tazobactam Kalceks.....	s.131
--------------------------------------	-------

Antybiotyki

Auxilen® (<i>Deksketoprofen</i>).....	s.134
---	-------

Leczenie szpitalne

Fentanyl Kalceks.....	s.138
Metamizole Kalceks.....	s.141
Morphine Kalceks.....	s.145
Oxycodone Kalceks.....	s.147
Sufentanil Kalceks.....	s.151
Tramadol Kalceks.....	s.155
Oxytocin-Grindex.....	s.158
Magnesium sulfate Kalceks.....	s.161
Noradrenalin Kalceks.....	s.164

Gastroenterologia

Ursoxyn® (<i>Kwas ursodeoksycholowy</i>).....	s.168
Pantoprazole Kalceks.....	s.171

Onkologia

Lenalidomide Grindeks.....	s.174
----------------------------	-------

Atopowe zapalenie skóry

Recreol® (<i>Deksopantenol</i>).....	s.196
--	-------

Witaminy

Neiraxin® B (<i>Witamina B₆ (pirydoksyna), witamina B₁ (tiamina), witamina B₁₂ (cyjanokobalamina), lidokaina</i>)	s.197
---	-------

Pozostałe produkty

Dexamethasone Kalceks.....	s.199
Furosemide Kalceks.....	s.203

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Mildronate 500 mg kapsułki, twarde. Białe, twarde kapsułki żelatynowe o rozmiarze 00. Zawartość - biały krystaliczny proszek o słabym zapachu.

Skład jakościowy i ilościowy. Każda kapsułka twarda zawiera 500 mg meldonium dwuwodnego.

Wskazania do stosowania. Leczenie wspomagające w łagodnej przewlekłej niewydolności serca.

Dawkowanie i sposób podawania. Dawkowanie *Dorośli* Zazwyczaj stosowana dawka dobową wynosi 500-1000 mg meldonium. Dawka dobową może być podzielona na dwie dawki pojedyncze. Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg. Czas trwania leczenia wynosi od 4 do 6 tygodni. *Osoby w podeszłym wieku* Brak szczególnych zaleceń dotyczących stosowania w tej grupie wiekowej. Pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek mogą wymagać mniejszych dawek (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek* Ponieważ produkt leczniczy jest wydalany przez nerki, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a także u pacjentów z chorobami wątroby, należy zmniejszyć dawki (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). *Dzieci i młodzież* Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci. Sposób podawania Do podawania doustnego. Zaleca się stosowanie meldonium rano ze względu na możliwe działanie pobudzające. W celu uniknięcia zaburzeń żołądkowo-jelitowych produkt leczniczy można przyjmować z jedzeniem. **Przeciwwskazania.** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Pacjenci z przewlekłymi chorobami wątroby i nerek powinni stosować ten produkt leczniczy z zachowaniem ostrożności, ponieważ nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu na pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka. *Dzieci i młodzież* Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania meldonium u dzieci, dlatego nie zaleca się jego stosowania u dzieci. **Działania niepożądane.** Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). *Zaburzenia krwi i układu chłonnego* Nieznana: eozynofilia. *Zaburzenia układu immunologicznego* Często: reakcje alergiczne (rumień, wysypka, świąd, obrzęk). *Zaburzenia układu nerwowego* Często: ból głowy. Nieznana: pobudzenie. *Zaburzenia serca* Bardzo rzadko: tachykardia. *Zaburzenia naczyniowe* Bardzo rzadko: niedociśnienie tętnicze. *Zaburzenia żołądkowo-jelitowe* Często: zaburzenia dyspeptyczne (dyskomfort w żołądku, nudności, wymioty, gorzki smak w jamie ustnej). *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* Nieznane: ogólne osłabienie. Choroby wiodące i współistniejące mogą powodować inne działania niepożądane (białkomocz, wateczki ziarniste w osadzie moczu, zaburzenia czynności wątroby spowodowane nieodpowiednią dietą, zmiany nastroju); związek tych działań ze stosowaniem meldonium jest mało możliwy. Częstość występowania nie jest znana. 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 4921301, faks: + 48 22 4921309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS GRINDEKS, Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Łotwa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji.** Pozwolenie nr: 27385. **Kategoria dostępności.** Rp. - lek wydawany na receptę.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Levosimendan Kalceks, 2,5 mg/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty roztwór, żółty lub pomarańczowy, praktycznie wolny od widocznych cząstek. **Skład jakościowy i ilościowy.** Każdy mL koncentratu zawiera 2,5 mg lewozymendanu. Każda fiolka z 5 mL roztworu zawiera 12,5 mg lewozymendanu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Produkt leczniczy zawiera 785 mg/mL etanolu (alkoholu). **Wskazania do stosowania.** Produkt leczniczy Levosimendan Kalceks jest wskazany do krótkotrwałego leczenia ostrych stanów niewyrównania ciężkiej przewlekłej niewydolności serca (ADHF, ang. *acutely decompensated severe chronic heart failure*) w sytuacjach, gdy konwencjonalna terapia jest nie wystarczająca oraz w przypadkach, gdy za właściwe uważa się zastosowanie leków o działaniu inotropowym dodatnim. Produkt leczniczy Levosimendan Kalceks jest wskazany do stosowania u dorosłych. **Dawkowanie i sposób podawania.** Produkt leczniczy Levosimendan Kalceks jest przeznaczony do użytku wyłącznie w szpitalach. Lek należy podawać w warunkach szpitalnych, gdzie dostępny jest odpowiedni sprzęt monitorujący oraz specjalistyczna pomoc w zakresie stosowania leków o działaniu inotropowym. Dawkowanie Dawkę oraz czas trwania leczenia należy dostosować indywidualnie do stanu klinicznego pacjenta i odpowiedzi na leczenie. Leczenie należy rozpocząć od infuzji dawki nasycającej 6-12 mikrogramów/kg mc. przez 10 minut, a następnie zastosować infuzję ciągłą 0,1 mikrograma/kg mc./min. Mniejsza dawka nasycająca, wynosząca 6 mikrogramów/kg mc., zalecana jest u pacjentów przyjmujących jednocześnie dożylnie leki rozszerzające naczynia lub leki o działaniu inotropowym na początku infuzji. Większa dawka nasycająca w tym zakresie wywoła silniejszą odpowiedź hemodynamiczną, lecz może wiązać się z przejściową zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych. Odpowiedź pacjenta należy ocenić, podając dawkę nasycającą lub w ciągu 30 do 60 minut od dostosowywania dawki oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Jeśli odpowiedź zostanie uznana za nadmierną (niedociśnienie tętnicze, tachykardia), szybkość infuzji można zmniejszyć do 0,05 mikrograma/kg mc./min lub przerwać infuzję. Jeśli dawka początkowa jest tolerowana i jest wymagane większe działanie hemodynamiczne, można zwiększyć szybkość infuzji do 0,2 mikrograma/kg mc./min. Zalecany czas trwania infuzji u pacjentów z ostrymi stanami niewyrównania ciężkiej przewlekłej niewydolności serca wynosi 24 godziny. Nie zaobserwowano oznak rozwinięcia tolerancji ani zjawiska nasilania się objawu po zaprzestaniu leczenia po przerwaniu infuzji lewozymendanu. Działanie hemodynamiczne utrzymuje się co najmniej przez 24 godziny i może być obserwowane do 9 dni po przerwaniu 24-godzinnej infuzji. Doświadczenie w stosowaniu wielokrotnych dawek lewozymendanu jest ograniczone. Doświadczenie w jednoczesnym stosowaniu leków działających na naczynia, w tym leków o działaniu inotropowym (z wyjątkiem digoksyny), jest ograniczone. W programie REVIVE (*Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy*) mniejsza dawka nasycająca (6 mikrogramów/kg mc.) podawana była jednocześnie z podstawowymi lekami działającymi na naczynia. Monitorowanie leczenia Zgodnie z obowiązującą praktyką lekarską, podczas leczenia należy monitorować EKG, ciśnienie krwi oraz tętno, a także mierzyć ilość wydalanego moczu w jednostce czasu. Zaleca się monitorowanie tych parametrów przez przynajmniej 3 dni po zakończeniu infuzji lub do momentu, aż stan pacjenta będzie stabilny klinicznie. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zaleca się kontrolę przez co najmniej 5 dni. Szczególne grupy pacjentów *Osoby w podeszłym wieku* Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. *Zaburzenia czynności nerek* Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Levosimendan Kalceks u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Produktu leczniczego Levosimendan Kalceks nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min). *Zaburzenia czynności wątroby* Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Levosimendan Kalceks u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanym zaburzeniami czynności wątroby, chociaż nie jest konieczne dostosowanie dawki do potrzeb tych pacjentów. Produktu leczniczego Levosimendan Kalceks nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. *Dzieci i młodzież* Produktu leczniczego Levosimendan Kalceks nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Sposób podawania Do podawania dożylnego. Produkt leczniczy Levosimendan Kalceks należy rozcieńczyć przed podaniem. Roztwór jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożylnych i może być podawany obwodowo lub centralnie. Poniżej przedstawiono szczegółowo szybkość infuzji produktu leczniczego Levosimendan Kalceks o stężeniu 0,05 mg/mL zarówno dla dawki nasycającej, jak i podtrzymującej. Szybkość infuzji dla preparatu Levosimendan Kalceks o stężeniu 0,05 mg/mL Masa ciała pacjenta (kg): 40. Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylnych przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej: Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg: 29; Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg: 58. Szybkość infuzji ciągłej (mL/h): 0,05 mikrograma/kg/min: 2; 0,1 mikrograma/kg/min:

5; 0,2 mikrograma/kg/min: 10. Masa ciała pacjenta (kg): 50. Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylniej przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej: Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg: 36; Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg: 72. Szybkość infuzji ciągłej (mL/h): 0,05 mikrograma/kg/min: 3; 0,1 mikrograma/kg/min: 6; 0,2 mikrograma/kg/min: 12. Masa ciała pacjenta (kg): 60. Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylniej przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej: Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg: 43; Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg: 86. Szybkość infuzji ciągłej (mL/h): 0,05 mikrograma/kg/min: 4; 0,1 mikrograma/kg/min: 7; 0,2 mikrograma/kg/min: 14. Masa ciała pacjenta (kg): 70. Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylniej przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej: Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg: 50; Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg: 101. Szybkość infuzji ciągłej (mL/h): 0,05 mikrograma/kg/min: 4; 0,1 mikrograma/kg/min: 8; 0,2 mikrograma/kg/min: 17. Masa ciała pacjenta (kg): 80. Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylniej przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej: Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg: 58; Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg: 115. Szybkość infuzji ciągłej (mL/h): 0,05 mikrograma/kg/min: 5; 0,1 mikrograma/kg/min: 10; 0,2 mikrograma/kg/min: 19. Masa ciała pacjenta (kg): 90. Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylniej przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej: Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg: 65; Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg: 130. Szybkość infuzji ciągłej (mL/h): 0,05 mikrograma/kg/min: 5; 0,1 mikrograma/kg/min: 11; 0,2 mikrograma/kg/min: 22. Masa ciała pacjenta (kg): 100. Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylniej przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej: Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg: 72; Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg: 144. Szybkość infuzji ciągłej (mL/h): 0,05 mikrograma/kg/min: 6; 0,1 mikrograma/kg/min: 12; 0,2 mikrograma/kg/min: 24. Masa ciała pacjenta (kg): 110. Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylniej przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej: Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg: 79; Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg: 158. Szybkość infuzji ciągłej (mL/h): 0,05 mikrograma/kg/min: 7; 0,1 mikrograma/kg/min: 13; 0,2 mikrograma/kg/min: 26. Masa ciała pacjenta (kg): 120. Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylniej przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej: Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg: 86; Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg: 173. Szybkość infuzji ciągłej (mL/h): 0,05 mikrograma/kg/min: 7; 0,1 mikrograma/kg/min: 14; 0,2 mikrograma/kg/min: 29. Poniżej podano szczegółowo szybkość infuzji produktu leczniczego Levosimendan Kalceks o stężeniu 0,025 mg/mL zarówno dla dawki nasycającej, jak i podtrzymującej. *Szybkość infuzji dla preparatu Levosimendan Kalceks o stężeniu 0,025 mg/mL* Masa ciała pacjenta (kg): 40. Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylniej przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej: Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg: 58; Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg: 115. Szybkość infuzji ciągłej (mL/h): 0,05 mikrograma/kg/min: 5; 0,1 mikrograma/kg/min: 10; 0,2 mikrograma/kg/min: 19. Masa ciała pacjenta (kg): 50. Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylniej przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej: Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg: 72; Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg: 144. Szybkość infuzji ciągłej (mL/h): 0,05 mikrograma/kg/min: 6; 0,1 mikrograma/kg/min: 12; 0,2 mikrograma/kg/min: 24. Masa ciała pacjenta (kg): 60. Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylniej przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej: Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg: 86; Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg: 173. Szybkość infuzji ciągłej (mL/h): 0,05 mikrograma/kg/min: 7; 0,1 mikrograma/kg/min: 14; 0,2 mikrograma/kg/min: 29. Masa ciała pacjenta (kg): 70. Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylniej przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej: Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg: 101; Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg: 202. Szybkość infuzji ciągłej (mL/h): 0,05 mikrograma/kg/min: 8; 0,1 mikrograma/kg/min: 17; 0,2 mikrograma/kg/min: 34. Masa ciała pacjenta (kg): 80. Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylniej przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej: Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg: 115; Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg: 230. Szybkość infuzji ciągłej (mL/h): 0,05 mikrograma/kg/min: 10; 0,1 mikrograma/kg/min: 19; 0,2 mikrograma/kg/min: 38. Masa ciała pacjenta (kg): 90. Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylniej przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej: Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg: 130; Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg: 259. Szybkość infuzji ciągłej (mL/h): 0,05 mikrograma/kg/min: 11; 0,1 mikrograma/kg/min: 22; 0,2 mikrograma/kg/min: 43. Masa ciała pacjenta (kg): 100. Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylniej przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej: Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg: 144; Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg: 288. Szybkość infuzji ciągłej (mL/h): 0,05 mikrograma/kg/min: 12; 0,1 mikrograma/kg/min: 24; 0,2 mikrograma/kg/min: 48. Masa ciała pacjenta (kg): 110. Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylniej przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej: Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg: 158; Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg: 317. Szybkość infuzji ciągłej (mL/h): 0,05 mikrograma/kg/min: 13; 0,1 mikrograma/kg/min: 26; 0,2 mikrograma/kg/min: 53. Masa ciała pacjenta (kg): 120. Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylniej przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej:

Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg: 173; Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg: 346. Szybkość infuzji ciągłej (mL/h): 0,05 mikrograma/kg/min: 14; 0,1 mikrograma/kg/min: 29; 0,2 mikrograma/kg/min: 58. **Przeciwwskazania.** - Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. - Ciężkie niedociśnienie tętnicze i tachykardia. - Znacząca niedrożność mechaniczna wpływająca na napełnianie i/lub opróżnianie komór serca. - Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min). - Ciężka niewydolność wątroby. - Arytmia typu *torsades de pointes* w wywiadzie. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Początkowym działaniem hemodynamicznym stosowania lewozymendanu może być spadek skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, dlatego też lewozymendan należy stosować ostrożnie u pacjentów z niskim początkowym skurczowym lub rozkurczowym ciśnieniem krwi lub u pacjentów z ryzykiem wystąpienia epizodu niedociśnienia. W przypadku tych pacjentów zalecane jest stosowanie bardziej ostrożnych schematów dawkowania. Dawkę oraz czas trwania leczenia lekarz dostosowuje indywidualnie do stanu i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Ciężką hipowolemię należy skorygować przed infuzją lewozymendanu. W przypadku wystąpienia nadmiernych zmian ciśnienia krwi lub częstości akcji serca należy zmniejszyć szybkość infuzji lub przerwać infuzję. Nie określono dokładnego czasu trwania wszystkich działań hemodynamicznych, jednak trwają one zwykle przez 7-10 dni. Wynika to częściowo z obecności czynnych metabolitów, które osiągają maksymalne stężenia w osoczu około 48 godzin po zakończeniu infuzji. Zaleca się nieinwazyjne monitorowanie przez co najmniej 4-5 dni po zakończeniu infuzji. Zaleca się monitorowanie pacjenta do momentu, aż nastąpi maksymalny spadek ciśnienia i ciśnienie krwi zacznie z powrotem wzrastać. Może to być konieczne przez okres dłuższy, niż 5 dni, jeśli są jakiegokolwiek oznaki, że ciśnienie krwi będzie dalej spadać, lecz może trwać także krócej niż 5 dni, jeśli pacjent jest stabilny klinicznie. U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek lub wątroby może być konieczny wydłużony okres monitorowania. Należy zachować ostrożność, stosując lewozymendan u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są ograniczone dane dotyczące eliminacji czynnych metabolitów leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaburzenia czynności nerek mogą prowadzić do wzrostu stężenia czynnych metabolitów, co może przyczynić się do nasilenia i wydłużenia działania hemodynamicznego. Należy zachować ostrożność, stosując lewozymendan u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby mogą prowadzić do wydłużonej ekspozycji na czynne metabolity, co może przyczynić się do nasilenia i wydłużenia działania hemodynamicznego. Infuzja dożylna lewozymendanu może powodować zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi. Dlatego też, należy wyrównać niskie stężenie potasu w surowicy przed podaniem lewozymendanu oraz monitorować stężenie potasu w surowicy podczas leczenia. Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca, może wystąpić zmniejszenie stężenia hemoglobiny i obniżenie hematokrytu. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i współistniejącą niedokrwistością. Infuzję dożylną lewozymendanu należy stosować ostrożnie u pacjentów z tachykardią, migotaniem przedsionków z szybką akcją komór lub arytmiami potencjalnie zagrażającymi życiu. Doświadczenie w stosowaniu wielokrotnych dawek lewozymendanu jest ograniczone. Doświadczenie w jednoczesnym stosowaniu leków działających na naczynia, w tym leków o działaniu inotropowym (z wyjątkiem digoksyny), jest ograniczone. Korzyści i zagrożenia należy oceniać dla każdego pacjenta oddzielnie. Lewozymendan należy stosować ostrożnie pod ścisłą kontrolą EKG u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, długim odstępem QTc, niezależnie od etiologii, lub gdy podawany jest jednocześnie z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QTc. Nie badano zastosowania lewozymendanu u pacjentów we wstrząsie kardiogenym. Brak dostępnych informacji dotyczących stosowania lewozymendanu w leczeniu następujących schorzeń: kardiomiopatia restrykcyjna, kardiomiopatia przerostowa, ciężka niedomykalność zastawki mitralnej, pęknięcie mięśnia sercowego, tamponada mięśnia sercowego oraz zawał prawej komory serca. Nie należy podawać lewozymendanu dzieciom, ponieważ doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat jest ograniczone. Doświadczenie w stosowaniu lewozymendanu u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, oczekujących na przeszczep serca jest ograniczone. **Substancje pomocnicze** Dawka 20,86 mg (8,3 mL) tego produktu leczniczego podana dorosłemu o masie ciała 70 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące 93 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (ang. *blood alcohol concentration*, BAC) o około 15,5 mg/100 mL. Ponieważ ten produkt leczniczy podaje się zwykle powoli przez ponad 24 godziny, działanie alkoholu może być zmniejszone. **Działania niepożądane.** W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, dotyczących ostrej niewyrównanej niewydolności serca (ADHF ang. *acute decompensated heart failure*) (program REVIVE), u 53% pacjentów wystąpiły działania niepożądane, z których najczęstsze

to tachykardia komorowa, niedociśnienie tętnicze i ból głowy. W badaniu klinicznym kontrolowanym dobutaminą, dotyczącym ADHD (badanie SURVIVE), u 18% pacjentów wystąpiły działania niepożądane, z których najczęstsze to tachykardia komorowa, migotanie przedsionków, niedociśnienie tętnicze, dodatkowe skurcze komorowe, tachykardia i ból głowy. Poniżej podano działania niepożądane zaobserwowane u minimum 1% pacjentów podczas badań klinicznych REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 i 3001024. Jeśli częstość występowania któregoś ze zdarzeń niepożądanych w pojedynczym badaniu była wyższa niż zaobserwowana w pozostałych badaniach, to poniżej umieszczono wyższą częstość występowania. Uwzględnione zdarzenia, o co najmniej możliwym związku ze stosowaniem lewozymendanu, przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Podsumowanie działań niepożądanych badanie kliniczne SURVIVE, program REVIVE i połączone badania kliniczne LIDO/RUSSLAN/300105/3001024 *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania* Często: hipokaliemia. *Zaburzenia psychiczne* Często: bezsenność. *Zaburzenia układu nerwowego* Bardzo często: ból głowy; Często: zawroty głowy. *Zaburzenia serca* Bardzo często: tachykardia komorowa; Często: migotanie przedsionków, tachykardia, dodatkowe skurcze komorowe, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, dodatkowe skurcze. *Zaburzenia naczyniowe* Bardzo często: niedociśnienie. *Zaburzenia żołądka i jelit* Często: nudności, zaparcia, biegunka, wymioty. *Badania diagnostyczne* Często: zmniejszone stężenie hemoglobiny. *Działania niepożądane w okresie po wprowadzeniu do obrotu* Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie migotania komór u pacjentów otrzymujących lewozymendan. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS KALCEKS, Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Łotwa, tel.: +371 67083320, e-mail: kalceks@kalceks.lv. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji.** Pozwolenie nr: 26954 **Kategoria dostępności.** Produkt leczniczy stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym - Lz.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Urapidil KALCEKS, 25 mg i 50 mg, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny roztwór, bez widocznych cząstek. pH od 5,6 do 6,6. Osmolalność w przybliżeniu 1700 mOsmol/kg. **Skład jakościowy i ilościowy.** 1 ml roztworu zawiera 5 mg urapidylu. Każda ampułka z 5 ml roztworu zawiera 25 mg urapidylu. Każda ampułka z 10 ml roztworu zawiera 50 mg urapidylu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu Ten produkt leczniczy zawiera glikol propylenowy. 1 ml roztworu zawiera 100 mg glikolu propylenowego. 5 ml roztworu zawiera 500 mg glikolu propylenowego. 10 ml roztworu zawiera 1000 mg glikolu propylenowego.

Wskazania do stosowania. Stany nagłe w przebiegu nadciśnienia tętniczego (np. przetom nadciśnieniowy), ciężkie do bardzo ciężkich postaci nadciśnienia tętniczego, nadciśnienie oporne na leczenie. Kontrolowane obniżanie ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem w trakcie i (lub) po zabiegu chirurgicznym. Urapidil KALCEKS jest wskazany do stosowania u dorosłych. **Dawkowanie i sposób podawania.** Dawkowanie: Stany nagłe w przebiegu nadciśnienia tętniczego (np. przetom nadciśnieniowy), ciężkie do bardzo ciężkich postaci nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia opornego na leczenie 1) Wstrzyknięcie dożylnie We wstrzyknięciu podaje się powoli 10-50 mg urapidylu - przy stałym monitorowaniu ciśnienia krwi. Obniżenia ciśnienia krwi można spodziewać się w ciągu 5 minut po wstrzyknięciu. W zależności od reakcji ciśnienia tętniczego, wstrzyknięcie urapidylu można powtórzyć. 2) Infuzja dożylna lub infuzja ciągła z użyciem pompy infuzyjnej Roztwór do ciągłego wlewu dożylnego, używany do utrzymywania ciśnienia krwi osiągniętego po wstrzyknięciu, przygotowuje się w następujący sposób: 250 mg urapidylu jest zwykle dodawane do 500 ml zgodnego roztworu do infuzji.

Podczas używania pompy infuzyjnej do podania dawki podtrzymującej, 20 ml roztworu do wstrzykiwań/do infuzji (= 100 mg urapidylu) należy pobrać do pompy infuzyjnej i rozcieńczyć do objętości 50 ml zgodnym roztworem do infuzji. Maksymalna zgodna ilość urapidylu wynosi 4 mg na ml roztworu do infuzji. Szybkość podawania Szybkość wlewu zależy od indywidualnych wartości ciśnienia pacjenta. Początkowa szybkość infuzji wynosi: 2 mg/min. Stopień obniżenia ciśnienia krwi zostanie określony na podstawie dawki podanej w ciągu pierwszych 15 minut. Zamierzony poziom ciśnienia krwi można następnie utrzymać przy znacznie mniejszych dawkach. Dawka podtrzymująca: średnio 9 mg/h, dotyczy to 250 mg urapidylu dodanego do 500 ml roztworu do infuzji, co odpowiada 1 mg = 44 krople = 2,2 ml. Zmniejszenie wysokiego ciśnienia krwi podczas i (lub) po operacji Aby utrzymać poziom ciśnienia krwi osiągnięty za pomocą wstrzyknięcia, stosuje się ciągłą infuzję przez pompę infuzyjną lub ciągły wlew dożylny. Schemat dawkowania Wstrzyknięcie dożylnie 25 mg urapidylu (= 5 ml roztworu do wstrzykiwań/do infuzji). Jeśli obniżenie ciśnienia tętniczego po 2 min. - Ciśnienie krwi na ustabilizowanym poziomie poprzez infuzję i Początkowo podawać do 6 mg w ciągu 1-2 minut, następnie dawkę zmniejszyć. Jeśli brak zmiany w ciśnieniu krwi po 2 min. - Wstrzyknięcie dożylnie 25 mg urapidylu (= 5 ml roztworu do wstrzykiwań/do infuzji). Jeśli po drugim wstrzyknięciu - obniżenie ciśnienia tętniczego po 2 min. - dalsze postępowanie jak opisano powyżej. Jeśli nadal brak zmiany w ciśnieniu krwi po 2 min. - Powolne wstrzyknięcie dożylnie 50 mg urapidylu (= 10 ml roztworu do wstrzykiwań/do infuzji) - Jeśli po trzecim wstrzyknięciu - obniżenie ciśnienia tętniczego po 2 min. - dalsze postępowanie jak opisano powyżej. Szczególne grupy pacjentów Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne zmniejszenie dawki urapidylu. Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może być konieczne zmniejszenie dawki urapidylu. Pacjenci w podeszłym wieku U pacjentów w podeszłym wieku, leki przeciwnadciśnieniowe muszą być podawane ze szczególną ostrożnością, początkowo w małych dawkach, ze względu na zmienioną wrażliwość tych pacjentów na leki z tej grupy. Dzieci i młodzież Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania urapidylu u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych. Sposób podawania Podanie dożylnie. Urapidil KALCEKS jest podawany dożylnie we wstrzyknięciu lub jako infuzja, pacjent powinien być w pozycji leżącej. Dawkę podaje się w postaci pojedynczego, jak i wielokrotnego wstrzyknięcia, a także w wolnej infuzji. Wstrzyknięcia mogą być następnie łączone z wolnym wlewem. Przy nałożeniu się z ostrą terapią pozajelitową, możliwa jest zmiana na terapię podtrzymującą doustnymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. W celu zabezpieczenia się przed skutkami toksykologicznymi, leczenia nie należy stosować dłużej niż 7 dni, co ma również zastosowanie w przypadku pozajelitowej terapii przeciwnadciśnieniowej. W przypadku nawrotu nadciśnienia, leczenie pozajelitowe można powtórzyć.

Przeciwwskazania. Urapidilu KALCEKS nie wolno stosować w przypadku: - nadwrażliwości (alergii) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - u pacjentów ze zwiększeniem cięśni aorty i przetoką tętniczo-żylną (z wyjątkiem: nieczynnej hemodynamicznie przetoki do dializy). - Karmienia piersią. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Ostrzeżenia Zbyt gwałtowny spadek ciśnienia krwi może spowodować bradykardię lub zatrzymanie akcji serca.

Podczas operacji zaćmy, u niektórych pacjentów aktualnie lub w przeszłości leczonych tamsulozyną obserwowano „śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki” (ang. IFIS - *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, odmiana zespołu małej żrenicy). Otrzymano również pojedyncze zgłoszenia dotyczące innych alfa₁-adrenolityków i nie można wykluczyć efektu klasy. Ponieważ IFIS może prowadzić do nasilenia powikłań podczas operacji zaćmy lub po zabiegu, przed operacją należy poinformować okulistę o stosowaniu w przeszłości lub obecnie leków alfa₁-adrenolitycznych. *Środki ostrożności* Szczególna ostrożność jest wskazana podczas stosowania urapidylu w następujących przypadkach: - niewydolność serca spowodowana mechaniczną przeszkodą czynnościową, np. zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej, zatorom tętnicy płucnej lub zaburzeniami czynności serca spowodowanymi chorobą osierdza; - u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby; - u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek; - u pacjentów w podeszłym wieku; - u pacjentów otrzymujących jednocześnie cymetydynę. Jeśli inne leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej zostały podane wcześniej, należy pozostawić wystarczająco dużo czasu, aby zastosowane uprzednio leki przeciwnadciśnieniowe zaczęły działać. Należy dobrać odpowiednio mniejszą dawkę urapidylu. *Substancje pomocnicze* Lek Urapidil KALCEKS zawiera glikol propylenowy (E1520). Ten produkt leczniczy zawiera glikol propylenowy, który może powodować objawy jak po spożyciu alkoholu i zwiększać prawdopodobieństwo działań niepożądanych. Kobiety w ciąży, pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek nie powinni przyjmować tego leku bez zalecenia lekarza. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu dodatkowych badań u takich pacjentów. *Urapidil KALCEKS zawiera sól* Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml roztworu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane** W większości przypadków poniższe działania niepożądane można przypisać zbyt szybkiemu spadkowi ciśnienia krwi. Jednak doświadczenie kliniczne pokazuje, że wstępują one w ciągu kilku minut, nawet podczas długotrwałych infuzji. Dlatego decyzja o przerwaniu leczenia należy podjąć w zależności od nasilenia działań niepożądanych. Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: 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 psychiczne* Niezbyt często: zaburzenia snu; Bardzo rzadko: niepokój. *Zaburzenia układu nerwowego* Często: zawroty głowy, bóle głowy. *Zaburzenia serca* Niezbyt często: kołatanie serca, tachykardia, bradykardia, uczucie ucisku lub ból za mostkiem (objawy podobne do dławicy piersiowej), duszność. *Zaburzenia naczyniowe* Niezbyt często: obniżenie ciśnienia tętniczego w przypadku zmiany pozycji ciała (niedociśnienie ortostatyczne). *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* Rzadko: przekrwienie błony śluzowej nosa. *Zaburzenia żołądka i jelit* Często: nudności; Niezbyt często: wymioty, biegunka, suchość w jamie ustnej. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* Niezbyt często: epizod nadmiernej potliwości; Rzadko: nadwrażliwość, taka jak świąd, zaczerwienienie skóry, wysypka; Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka. *Zaburzenia nerek i układu moczowego* Bardzo rzadko: zwiększona potrzeba oddawania moczu, nasilone nietrzymanie moczu. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi* Rzadko: priapizm. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* Niezbyt często: zmęczenie. *Badania diagnostyczne* Niezbyt często: nieregularna częstość pracy serca; Bardzo rzadko: małopłytkowość*. * W bardzo rzadkich, pojedynczych przypadkach, w powiązaniu z czasowym, doustnym podaniem urapidylu obserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi. Nie potwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem urapidylem - np. badaniami immunohematologicznymi. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS KALCEKS, Krustpils iela 71E, LV-1057 Rīga, Łotwa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 26414, 26415 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza- Rp.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Ipidacrine hydrochloride Grindeks, 20 mg, tabletki lub 5 i 15 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań. Tabletki: Białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie tabletki o ściętych krawędziach. Średnica tabletki wynosi około 6 mm. Roztwór do wstrzykiwań: Klarowna, bezbarwna ciecz, praktycznie pozbawiona widocznych cząstek. Osmolalność roztworu o stężeniu 15 mg/mL wynosi około 90-100 mOsmol/kg; Osmolalność roztworu o stężeniu 5 mg/mL wynosi około 35-45 mOsmol/kg; pH roztworu od 3,0 do 4,0. **Skład jakościowy i ilościowy.** Każda tabletkę zawiera 20 mg ipidakryny chlorowodoru (w postaci jednowodnej). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletkę zawiera 65,0 mg laktozy jednowodnej. Każda ampułka (1 mL) zawiera 5 mg lub 15 mg ipidakryny chlorowodoru (w postaci jednowodnej). **Wskazania do stosowania.** Ipidacrine hydrochloride Grindeks jest wskazany do stosowania u dorosłych z: - Chorobami obwodowym układu nerwowego (zapaleniem nerwu, zapaleniem wielonerwowym, polineuropatią, poliradikuloneuropatią, miastenią i zespołem miastenicznym o różnej etiologii); - Porażeniem opuszkowym i niedowładami; - Organicznymi uszkodzeniami OUN z zaburzeniami ruchu podczas okresu rekonwalescencji; - Chorobami demielinizacyjnymi, jako element kompleksowej terapii; TABLETKI dodatkowo: - Zaburzeniami pamięci różnego pochodzenia (chorobą Alzheimera i innymi rodzajami demencji starczej); - Atonią jelit. **Dawkowanie i sposób podawania.** TABLETKI: Dawki i czas trwania leczenia należy dostosować indywidualnie w zależności od stopnia zaawansowania choroby. - *Choroby obwodowego układu nerwowego, miastenia i zespół miasteniczny* Dawka wynosi 20 mg ipidakryny (1 tabletkę) 1-3 razy dziennie. Leczenie trwa 1-2 miesiące. W razie konieczności cykl leczenia można powtórzyć kilkakrotnie w odstępach 1-2 miesięcy pomiędzy cyklami. 15-30 mg (1-2 mL Ipidacrine hydrochloride Grindeks, 15 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań) może być podawane domięśniowo lub podskórnie przez krótki okres w celu zapobiegania wystąpieniu przetomu miastenicznego z ciężkim zaburzeniem złącza nerwowo-mięśniowego. Leczenie Ipidacrine hydrochloride Grindeks należy kontynuować stosując ten produkt leczniczy pod postacią tabletek, a dawkę można zwiększać do 20-40 mg (1-2 tabletki) 5-6 razy na dobę. - *Porażenie opuszkowe i niedowład; Okres rekonwalescencji po organicznych zmianach OUN z zaburzeniami ruchu; Choroby demielinizacyjne układu nerwowego* Dawki i czas trwania leczenia należy dostosować indywidualnie w zależności od stopnia zaawansowania choroby i reakcji pacjenta. Dawkę dobową dobiera się indywidualnie, zwykle jest to 20 mg 2-3 razy na dobę. Maksymalna dawka dobową może wynosić 200 mg. Leczenie można rozpocząć od Ipidacrine hydrochloride Grindeks, 5 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań jako wstrzyknięcie domięśniowe. - *Choroby demielinizacyjne, jako element kompleksowej terapii* Dawki i czas trwania leczenia należy dostosować indywidualnie w zależności od stopnia zaawansowania choroby i reakcji pacjenta. Dawkę dobową dobiera się indywidualnie, zwykle jest to 20-40 mg 2-3 razy na dobę. Maksymalna dawka dobową może wynosić 200 mg. Leczenie można rozpocząć od Ipidacrine hydrochloride Grindeks, 15 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań jako wstrzyknięcie domięśniowe. - *Zaburzenia pamięci różnego pochodzenia (choroba Alzheimera i inne rodzaje demencji starczej)* Dawki i czas trwania leczenia należy dostosować do indywidualnej reakcji pacjenta. Dawkę dobową dobiera się indywidualnie, zwykle jest to 20 mg 2-3 razy dziennie. Maksymalna dawka dobową może wynosić 200 mg. Czas trwania leczenia wynosi od 1 miesiąca do 1 roku. - *Atonia jelit i zapobieganie jej* Zalecana dawka wynosi 20 mg (1 tabletkę) 2-3 razy na dobę przez 1-2 tygodnie. Szczególne populacje *Pacjenci w podeszłym wieku* Istnieją ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki ipidakryny u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania Ipidacrine hydrochloride Grindeks u pacjentów w podeszłym wieku. *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby* Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek* Nie badano farmakokinetyki ipidakryny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Sposób podawania Podanie doustne. Tabletkę należy połknąć, popijając wodą. Ten lek można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. ROZTWÓR DO WSTRZYKIWAŃ Dawki i czas trwania leczenia należy dostosować indywidualnie w zależności od stopnia zaawansowania choroby. - *Choroby obwodowego układu nerwowego, miastenia i zespół miasteniczny* Dawka wynosi od 5 do 15 mg (1 mL Ipidacrine hydrochloride Grindeks, 5 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań lub 1 mL Ipidacrine hydrochloride Grindeks, 15 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań) 1-2 razy na dobę, podawana w postaci wstrzyknięcia domięśniowego lub podskórnego. Leczenie trwa 1-2 miesiące. W razie konieczności cykl leczenia można powtórzyć kilkakrotnie w odstępach 1-2 miesięcy pomiędzy cyklami. 15-30 mg (1-2 mL Ipidacrine hydrochloride Grindeks, 15 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań) może być podawane domięśniowo lub podskórnie przez krótki okres w celu zapobiegania wystąpieniu przetomu miastenicznego z ciężkim zaburzeniem złącza nerwowo-mięśniowego. Leczenie Ipidacrine hydrochloride Grindeks należy kontynuować stosując ten produkt leczniczy pod postacią tabletek, a dawkę można zwiększać do 20-40 mg (1-2 tabletki Ipidacrine hydrochloride Grindeks, 20 mg), 5-6 razy na dobę. *Porażenie opuszkowe i niedowład; Okres rekonwalescencji po organicznych zmianach OUN z zaburzeniami ruchu*

Dawki i czas trwania leczenia należy dostosować indywidualnie w zależności od stopnia zaawansowania choroby i reakcji pacjenta. Leczenie rozpoczyna się od podania 1 mL roztworu 5 mg ipidakryny w postaci wstrzyknięcia domięśniowego dwa razy na dobę przez 10-14 dni, a następnie należy kontynuować leczenie stosując ten produkt leczniczy pod postacią tabletek. - *Choroby demielinizacyjne, jako element kompleksowej terapii* Dawki i czas trwania leczenia należy dostosować indywidualnie w zależności od stopnia zaawansowania choroby i reakcji pacjenta. Leczenie rozpoczyna się od podania 1 mL roztworu 15 mg ipidakryny w postaci wstrzyknięcia domięśniowego dwa razy na dobę przez 10-15 dni, a następnie należy kontynuować leczenie stosując ten produkt leczniczy pod postacią tabletek. Szczególne populacje Pacjenci w podeszłym wieku Istnieją ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki ipidakryny u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania Ipidacrine hydrochloride Grindeks u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek Nie badano farmakokinetyki ipidakryny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dzieci i młodzież Nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Sposób podawania Podanie domięśniowe i podskórne. **Przeciwwskazania.** - Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. - Padaczka. - Zaburzenia pozapiramidowe z hiperkinezą. - Dławica piersiowa. - Znaczna bradykardia. - Astma oskrzelowa. - Niedrożność jelit lub dróg moczowych. - Zaostrzenie choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy. - Zaburzenia przedsiolkowe. - Ciąża. - Karmienie piersią. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy w wywiadzie, a także w przypadku tyreotoksykozy i chorób układu krążenia. Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami układu oddechowego i ostrymi zaburzeniami oddechowymi w wywiadzie. Tabletki Ipidacrine hydrochloride Grindeks zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi problemami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. **Działania niepożądane.** Możliwe są działania niepożądane związane z pobudzeniem M-cholinoreceptorów. Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów narządów i częstości występowania MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zaburzenia układu immunologicznego Częstość nieznaną: reakcja nadwrażliwości (w tym alergiczne zapalenie skóry, wstrząs anafilaktyczny, astma, toksyczna nekroliza naskórka, rumień, pokrzywka, świszczący oddech, obrzęk krtani). Zaburzenia układu nerwowego Niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy, senność (przy stosowaniu dużych dawek). Zaburzenia serca Często: kołatanie serca, bradykardia. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Niezbyt często: zwiększenie wydzielania oskrzelowego. Zaburzenia żołądka i jelit Często: ślinotok, nudności. Niezbyt często: wymioty (przy stosowaniu dużych dawek). Rzadko: biegunka, ból w nadbrzuszu. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często: nadmierna potliwość. Niezbyt często: objawy alergii skórnej (świąd, wysypka) (przy stosowaniu dużych dawek). Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Niezbyt często: skurcze mięśni (przy stosowaniu dużych dawek). Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Niezbyt często: osłabienie (przy stosowaniu dużych dawek). Ślinotok i bradykardię można zmniejszyć stosując środki przeciwcholinergiczne (np. atropinę). W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie na krótki okres (1 do 2 dni). **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwanie monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, faks: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS GRINDEKS, Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Łotwa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Tabletki 20mg: 27458; Roztwór do wstrzykiwań 5 mg/mL: 27459; Roztwór do wstrzykiwań 15 mg/mL: 27460. **Kategoria dostępności:** Rp. - lek wydawany na receptę.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Bupivacaine Spinal Grindeks, 5 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań. Przezroczysty, bezbarwny roztwór izobaryczny. **Skład jakościowy i ilościowy.** 1 mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 5 mg bupiwakainy chlorowodoru (*Bupivacaini hydrochloridum*). 1 ampułka zawiera 20 mg bupiwakainy chlorowodoru w 4 mL roztworu. *Substancja pomocnicza o znanym działaniu:* 1 ml produktu zawiera 3,15 mg sodu. **Wskazania do stosowania.** Produkt Bupivacaine Spinal Grindeks wskazany jest do wykonywania znieczulenia dooponowego (podpajęczynówkowego): - podczas zabiegów w obrębie kończyn dolnych, w tym biodra - trwających 2-3 godziny, - w zabiegach urologicznych, - podczas zabiegów w obrębie jamy brzusznej, w tym cesarskiego cięcia - trwających 45-60 minut. **Dawkowanie i sposób podawania.** UWAGA! Bupivacaine Spinal Grindeks jest roztworem izobarycznym. Zakres segmentów znieczulonych może być trudny do przewidzenia, szczególnie jeśli użyto roztworu izobarycznego. Dawkowanie Dorośli: Przed określeniem dawki, należy ocenić stan zdrowia pacjenta, jak również określić, czy pacjent przyjmuje dodatkowe leki. Należy zastosować najniższą dawkę leku, powodującą efektywne znieczulenie. Czas trwania znieczulenia zależy od dawki leku. W przypadku pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentek w zaawansowanej ciąży, należy zmniejszyć dawkę. Poniżej przedstawiono zalecane dawkowanie do znieczulenia, które należy traktować jak dawki zalecane do wykonywania znieczulenia u osoby dorosłej o średniej budowie ciała. Należy indywidualnie rozważyć zakres i czas trwania znieczulenia. **ZALECANE DAWKOWANIE** Wyższy poziom znieczulenia L1; Miejsce wstrzyknięcia: L3/4/5; Pozycja pacjenta: leżąca; Dawka (ml): 2-3; Dawka (mg): 20-15; Początek działania znieczulenia (minuty): 5-8; Czas trwania znieczulenia (godziny): 2-3; Wskazania: zabiegi chirurgiczne kończyn dolnych i krocza. Wyższy poziom znieczulenia T10; Miejsce wstrzyknięcia: L3/4/5; Pozycja pacjenta: leżąca; Dawka (ml): 3-4; Dawka (mg): 15-20; Początek działania znieczulenia (minuty): 5-8; Czas trwania znieczulenia (godziny): 3-4; Wskazania: zabiegi chirurgiczne biodra i dolnej części podbrzusza. Zalecane miejsce wstrzyknięcia znajduje się poniżej poziomu L3. Dzieci i młodzież **Dzieci do 40 kg masy ciała:** Produkt Bupivacaine Spinal Grindeks może być stosowany u dzieci. Różnica pomiędzy dorosłymi a dziećmi objawia się względnie dużą objętością płynu mózgowo-rdzeniowego u noworodków i niemowląt. Z tego powodu, by uzyskać taki sam stopień blokady jak w przypadku dorosłych, niezbędne jest użycie względnie wyższej dawki leku na kilogram masy ciała dziecka. Masa ciała (kg): <5 kg; Dawka (mg/kg): 0,40-0,50 mg/kg. Masa ciała (kg): 5-15 kg; Dawka (mg/kg): 0,30-0,40 mg/kg. Masa ciała (kg): 15-40 kg; Dawka (mg/kg): 0,25-0,30 mg/kg. Sposób podawania Podanie dooponowe. **Przeciwwskazania.** - Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. - Nadwrażliwość na leki miejscowo znieczulające z grupy amidów. - Ostre czynne choroby ośrodkowego układu nerwowego (np. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, guzy, zapalenie istoty szarej rdzenia, krwawienie wewnątrzczaszkowe). - Zwężenie rdzenia kręgowego i czynne choroby (np. proces zapalny w obrębie kręgosłupa, guzy) lub niedawne urazy (np. złamanie) kręgosłupa. - Posocznica. - Podostre zwyrodnienie rdzenia kręgowego w przebiegu niedokrwiłości złośliwej. - Zakażenie skóry w miejscu wykonywania znieczulenia lub w jego okolicy. - Wstrząs kardiogeny lub hipowolemiczny. - Zaburzenie krzepnięcia lub leczenie lekami przeciwzakrzepowymi. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** **UWAGA!** *Bupivacaine Spinal Grindeks jest roztworem izobarycznym. Zakres segmentów znieczulonych może być trudny do przewidzenia, szczególnie jeśli użyto roztworu izobarycznego.* Znieczulenia należy przeprowadzać w odpowiednio wyposażonych ośrodkach, w których jest zatrudniony odpowiednio przeszkolony personel, stale dostępny anestezjolog, udostępniony odpowiedni sprzęt oraz leki konieczne do monitorowania i resuscytacji pacjenta. Przed wykonaniem znieczulenia dooponowego należy zapewnić dostęp do żyły pacjenta. Lekarz prowadzący znieczulenie powinien zachować szczególne środki ostrożności w celu uniknięcia wstrzyknięcia donaczyniowego, a także powinien być odpowiednio przeszkolony oraz znać metody diagnozowania i postępowania w przypadku wystąpienia skutków ubocznych, objawów toksyczności i innych powikłań. W przypadku wystąpienia ostrych objawów toksyczności lub całkowitego znieczulenia rdzeniowego, należy natychmiast przerwać podawanie środka znieczulającego. Należy zachować szczególne środki ostrożności, stosując znieczulenie miejscowe u pacjentów w ogólnym złym stanie zdrowia związanym z wiekiem bądź z zaburzeniami czynności wątroby czy nerek, mimo że znieczulenie regionalne w przypadku zabiegu jest optymalnym rozwiązaniem dla tej grupy pacjentów. Bupiwakaina, jak wszystkie inne leki miejscowo znieczulające, może wywoływać objawy toksyczności w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) oraz w układzie krążenia, w przypadku, gdy zastosowanie przy znieczuleniu miejscowym skutkuje wysokim poziomem leku we krwi. Dotyczy to zwłaszcza przypadków niezamierzonego podania donaczyniowego. Przy wysokim stężeniu bupiwakainy w krążeniu, odnotowano przypadki arytmii komór, migotania komór, zapaści sercowo-naczyniowej oraz zgonu. Jednakże w przypadku stosowania zalecanych dawek

w znieczuleniu dooponowym, nie obserwowano wysokiego stężenia środka znieczulającego we krwi. Bardzo wysokie lub całkowite znieczulenie rdzeniowe jest rzadkim, ale ciężkim działaniem niepożądanym, które może wystąpić po wykonaniu znieczulenia dooponowego, czego skutkiem jest niewydolność układu krążenia i układu oddechowego. Niewydolność krążenia spowodowana jest rozległą blokadą układu współczulnego, której objawami są znaczne niedociśnienie i bradykardia lub nawet zatrzymanie pracy serca. Niewydolność oddechowa spowodowana jest porażeniem mięśni oddechowych (na skutek zahamowania przewodnictwa w nerwach unerwiających mięśnie oddechowe), w tym również przepony. Ryzyko wystąpienia wysokiego lub całkowitego znieczulenia rdzeniowego jest większe u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentek w zaawansowanej ciąży. W związku z tym u tych pacjentów należy zmniejszyć dawkę środka znieczulającego. U pacjentów z hipowolemią może dojść podczas znieczulenia dooponowego do nagłego i znacznego obniżenia ciśnienia krwi, bez względu na zastosowany środek miejscowo znieczulający. U dzieci poniżej 8 roku życia rzadko występuje obniżone ciśnienie krwi po znieczuleniu dooponowym. Po znieczuleniu dooponowym rzadko występują powikłania neurologiczne. Do powikłań tych należą: zaburzenia czucia, brak czucia, zaburzenia czynności ruchowej i porażenia. W niektórych przypadkach zmiany te są trwałe. Brak danych dotyczących wystąpienia działań niepożądanych po znieczuleniu dooponowym u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi takimi, jak stwardnienie rozsiane, porażenie połowiczne, porażenie poprzeczne i zaburzenia nerwowo-mięśniowe. W przypadku tych schorzeń należy zachować odpowiednie środki ostrożności. Przed wykonaniem znieczulenia dooponowego należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści dla pacjenta. W zalecanym dawkowaniu lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane.** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Profil działań niepożądanych bupiwakainy jest podobny jak dla innych długo działających środków miejscowo znieczulających stosowanych w znieczuleniu dooponowym. Działania niepożądane wynikające z natury produktu trudno jest odróżnić od fizjologicznych następstw blokady nerwu (np. obniżenie ciśnienia krwi, bradykardia, czasowe zatrzymanie moczu), zdarzeń bezpośrednich (np. krwiak w okolicy kręgosłupa) lub pośrednich (np. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ropień nadtwardówkowy) spowodowanych przez nakłucie igłą lub zdarzeń związanych z wyciekaniem płynu mózgowo-rdzeniowego (np. popunkcyjne bóle głowy). Lista działań niepożądanych Klasyfikacja układów i narządów 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 $< 1/1\ 000$). *Zaburzenia układu immunologicznego* Rzadko: reakcje alergiczne, reakcje anafilaktyczne lub wstrząs anafilaktyczny. *Zaburzenia układu nerwowego* Często: popunkcyjne bóle głowy; Niezbyt często: parestezje, niedowład, dyzestezja; Rzadko: niezamierzone całkowite znieczulenie rdzeniowe, porażenie poprzeczne, paraliż, neuropatia, zapalenie pajęczynówki. *Zaburzenia serca* Bardzo często: niedociśnienie tętnicze, bradykardia; Rzadko: zatrzymanie akcji serca. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* Rzadko: depresja oddechowa. *Zaburzenia żołądka i jelit* Bardzo często: nudności; Często: wymioty. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej* Niezbyt często: osłabienie mięśni, ból pleców. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych* Często: zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. 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 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. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS GRINDEKS, Krustpils iela 53, Ryga, LV-1057, Łotwa, tel.: + 371 67083205, faks: + 371 67083505, e-mail: grindeks@grindeks.lv. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 22361 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym – Lz.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Sanergy Heavy, 5 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań. Klarowny, bezbarwny roztwór, bez widocznych cząstek. pH roztworu od 4,0 do 6,0. Osmolalność: 460-486 mOsmol/kg. **Skład jakościowy i ilościowy.** Każdy 1 mL roztworu zawiera 5 mg bupiwakainy chlorowodoru (w postaci bezwodnej). - 5,28 mg bupiwakainy chlorowodoru jednowodnego odpowiada 5 mg bupiwakainy chlorowodoru bezwodnego; - glukozy bezwodnej, co odpowiada 80 mg glukozy jednowodnej. **Wskazania do stosowania.** Produkt leczniczy Sanergy Heavy jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w każdym wieku. Znieczulenie podpajęczynówkowe w zabiegach chirurgicznych i położniczych, np. zabieg urologiczny i zabieg w obrębie kończyn dolnych trwające 2-3 godziny oraz zabiegi w obrębie jamy brzusznej trwające 45-60 minut. **Dawkowanie i sposób podawania.** Produkt leczniczy Sanergy Heavy powinien być stosowany wyłącznie przez lekarza doświadczonego w wykonywaniu znieczulenia regionalnego lub pod jego nadzorem. Należy stosować najmniejszą dawkę wymaganą do odpowiedniego znieczulenia. Dawki podane w poniżej są zalecane do stosowania u osoby dorosłej o średniej budowie ciała. Występują indywidualne różnice w początku działania oraz czasie trwania działania. U osób w podeszłym wieku oraz u pacjentek w zaawansowanej ciąży, dawki te należy zmniejszyć. Zalecenia dotyczące dawkowania *Wskazanie: zabieg urologiczny;* Dawka mL: 1,5-3 mL; Dawka mg: 7,5-15 mg; Początek działania min. (w przybliżeniu): 5-8 min; Czas trwania działania (w przybliżeniu): 2-3 godziny. *Wskazanie: zabieg w obrębie kończyn dolnych, w tym operacja biodra;* Dawka mL: 2-4 mL; Dawka mg: 10-20 mg; Początek działania min. (w przybliżeniu): 5-8 min; Czas trwania działania (w przybliżeniu): 2-3 godziny. *Wskazanie: zabieg w obrębie jamy brzusznej, w tym cesarskie cięcie;* Dawka mL: 2-4 mL; Dawka mg: 10-20 mg; Początek działania min. (w przybliżeniu): 5-8 min; Czas trwania działania (w przybliżeniu): 45-60 min. Obecnie nie są dostępne wyniki badań klinicznych dotyczących dawek większych niż 20 mg. Wstrzyknięcie podpajęczynówkowe należy wykonywać tylko po dokładnym zidentyfikowaniu przestrzeni podpajęczynówkowej poprzez nakłucie lędźwiowe (klarowny płyn mózgowo-rdzeniowy wypływa przez igłę rdzeniową lub jest widoczny podczas aspirowania). W przypadku, gdy znieczulenie nie powiedzie się, należy podjąć tylko jedną nową próbę ponownego podania produktu leczniczego na innym poziomie rdzenia kręgowego, stosując mniejszą objętość produktu leczniczego. Przyczyną niewystarczającego efektu może być słaba dystrybucja produktu leczniczego w przestrzeni podpajęczynówkowej. Jeśli znieczulenie wydaje się niewystarczające, zmiana pozycji pacjenta może poprawić dystrybucję produktu leczniczego. *Noworodki, niemowlęta i dzieci o masie ciała do 40 kg* Produkt leczniczy Sanergy Heavy można stosować u dzieci. Jedną z różnic pomiędzy małymi dziećmi i dorosłymi jest relatywnie duża objętość płynu mózgowo-rdzeniowego u noworodków i niemowląt, wymagająca w porównaniu do dorosłych odpowiednio większych dawek/kg mc., aby osiągnąć ten sam poziom znieczulenia. Znieczulenie regionalne u dzieci i młodzieży powinno być wykonywane przez wykwalifikowanego lekarza posiadającego doświadczenie w tej grupie wiekowej pacjentów i w tych technikach. Dawki podane w tabeli powinny być traktowane, jako wytyczne do stosowania u dzieci i młodzieży. Mogą występować indywidualne różnice. Konieczne jest zapoznanie się ze standardowymi podręcznikami w celu określenia czynników wpływających na konkretną technikę znieczulenia oraz indywidualnych wymagań pacjenta. Należy stosować najmniejsze dawki zalecane do osiągnięcia odpowiedniego poziomu znieczulenia. *Zalecenia dawkowania u noworodków, niemowląt i dzieci* Masa ciała (kg): < 5. Dawka (mg/kg mc.): 0,40-0,50 mg/kg mc. Masa ciała (kg): 5-15. Dawka (mg/kg mc.): 0,30-0,40 mg/kg mc. Masa ciała (kg): 15-40, Dawka (mg/kg mc.): 0,25-0,30 mg/kg mc. **Sposób podawania** Wyłącznie do stosowania dooportunowego. Zalecane miejsce wstrzyknięcia znajduje się poniżej L3. **Przeciwwskazania.** - Nadwrażliwość na substancję czynną, środki miejscowo znieczulające z grupy amidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Należy wziąć pod uwagę następujące ogólne przeciwwskazania w przypadku znieczulenia dooportunowego: - Ostra czynna choroba ośrodkowego układu nerwowego, taka jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, guzy, zapalenia istoty szarej rdzenia, krwawienie wewnątrzczaszkowe. - Zakażenie ropne skóry w miejscu nakłucia lędźwiowego lub w jego sąsiedztwie. - Stenoza kanału kręgowego i czynna choroba (np. zapalenie stawów kręgosłupa, guz, gruźlica) lub niedawny uraz (np. złamanie kręgosłupa). - Posocznica. - Niedokrwistość złośliwa związana z podoстрыm zwyrodnieniem szpiku kostnego. - Wstrząs kardiogeny lub hipowolemiczny oraz niewydolność krążenia. - Zaburzenia krzepnięcia lub aktualne leczenie przeciwzakrzepowe. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Znieczulenie dooportunowe powinno być wykonywane wyłącznie przez lekarzy klinycystów posiadających niezbędną wiedzę i doświadczenie. Procedury znieczulenia regionalnego lub miejscowego powinny być zawsze wykonywane w odpowiednio wyposażonym i obsługiwany przez odpowiednio przeszkolony personel ośrodka. Sprzęt reanimacyjny i produkty lecznicze powinny być natychmiast dostępne, a anestezjolog powinien pozostawać w stałej

gotowości. Należy zwrócić uwagę, że znieczulenie podpajęczynówkowe może czasami powodować porażenie mięśni międzyżebrowych i przepony, zwłaszcza u kobiet w ciąży. Należy zachować ostrożność u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia, ponieważ środki miejscowo znieczulające mogą zmniejszać przewodzenie mięśnia sercowego. Należy zachować szczególne środki ostrożności, u pacjentów w ogólnym złym stanie zdrowia związanym z wiekiem bądź z innymi czynnikami zagrażającymi, takimi jak zaawansowane zaburzenia czynności wątroby lub nerek. Pacjenci stosujący produkty lecznicze przeciwarytmiczne III grupy (np. amiodaron) powinni być pod ścisłą obserwacją oraz monitorowani poprzez EKG, ponieważ wpływ na czynność serca może się sumować. Znieczulenie dooponowe może powodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz bradykardię. Ryzyko wystąpienia takich skutków można zmniejszyć, na przykład poprzez podanie leku o działaniu wazopresyjnym. Hipotensję należy natychmiast leczyć poprzez podanie dożylnie leku sympatykomimetycznego, w razie potrzeby powtórzyć podanie. Bupiwakaina może, jak wszystkie produkty lecznicze miejscowo znieczulające, powodować ostre działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy i układ krążenia, gdy jej zastosowanie skutkuje dużym stężeniem produktu leczniczego we krwi. Ma to miejsce zwłaszcza po niezamierzonym podaniu donaczyniowym lub wstrzyknięciu w miejsca silnie unaczynione. W związku z dużymi ogólnoustrojowymi stężeniami bupiwakainy zgłaszano komorowe zaburzenia rytmu, migotanie komór, nagłą zapaść sercowo-naczyniową i śmierć. Duże stężenia ogólnoustrojowe nie są spodziewane w przypadku normalnych dawek stosowanych w znieczuleniu dooponowym. Rzadkim, ale ciężkim działaniem niepożądanym znieczulenia podpajęczynówkowego jest przedłużona lub całkowita blokada rdzenia kręgowego, która powoduje depresję krążeniową i depresję oddechową. Depresja krążeniowa jest spowodowana rozległym zablokowaniem współczulnego układu nerwowego, co może skutkować niedociśnieniem i bradykardią lub jawną niewydolnością serca. Depresja oddechowa może być spowodowana blokadą unerwienia mięśni oddechowych, w tym przepony. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia dużej lub całkowitej blokady rdzeniowej, skutkującej depresją krążeniową i oddechową, u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentek w zaawansowanej ciąży. Dlatego u tych pacjentów należy zmniejszyć dawkę. W rzadkich przypadkach znieczulenie podpajęczynówkowe spowodować uszkodzenie neurologiczne z parestezjami, znieczuleniem, osłabieniem ruchowym i porażeniem jako konsekwencją. Niekiedy uszkodzenia te są trwałe. Zakłada się, że znieczulenie dooponowe nie ma negatywnego wpływu na zaburzenia neurologiczne, takie jak stwardnienie rozsiane, porażenie połowicze, porażenie poprzeczne i zaburzenia nerwowo-mięśniowe, ale wymaga zachowania ostrożności. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka. **Sód** Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane.** Podsumowania profilu bezpieczeństwa Działania niepożądane będące skutkiem działania produktu leczniczego *per se* trudno jest odróżnić od fizjologicznych następstw blokady nerwu (np. spadek ciśnienia tętniczego krwi, bradykardia, przemijające zatrzymanie moczu), zdarzeń spowodowanych bezpośrednio (np. krwiak rdzenia) lub pośrednio (np. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ropień zewnątrzoponowy) przez nakłucie igły lub zdarzeń związanych z wyciekami mózgowo-rdzeniowym (np. ból głowy po nakłuciu). Informacje dotyczące objawów i leczenia ostrej toksyczności ogólnoustrojowej znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego. **Lista działań niepożądanych** Działania niepożądane mogą wystąpić z następującą częstością: 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 nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Zaburzenia układu immunologicznego** Rzadko: reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny. **Zaburzenia układu nerwowego** Często: popunkcyjne bóle głowy; Niezbyt często: parestezje, niedowład, dyzestezja; Rzadko: całkowite znieczulenie rdzeniowe (niezamierzone), porażenie poprzeczne, porażenia, neuropatia, zapalenie pajęczynówki. **Zaburzenia serca** Bardzo często: niedociśnienie tętnicze, bradykardia; Rzadko: zatrzymanie akcji serca. **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia nerwowego** Rzadko: depresja oddechowa. **Zaburzenia żołądka i jelit** Bardzo często: nudności; Często: wymioty. **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** Często: zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** Niezbyt często: osłabienie mięśni, ból pleców. **Dzieci i młodzież** Działania niepożądane produktu leczniczego u dzieci są podobne jak u dorosłych, jednak u dzieci wczesne objawy toksyczności znieczulenia miejscowego mogą być trudne do wykrycia w przypadkach, w których znieczulenie podawane jest podczas sedacji lub znieczulenia ogólnego. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny

zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS GRINDEKS, Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Łotwa, tel.: + 371 67083205, faks: + 371 67083505, e-mail: grindeks@grindeks.lv **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 27645 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym - Lz.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Bupivacaine Grindeks, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań. Przezroczysty, bezbarwny roztwór. **Skład jakościowy i ilościowy.** 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 5 mg bupiwakainy chlorowodoru (*Bupivacaini hydrochloridum*) (w postaci bupiwakainy chlorowodoru jednowodnego). Jedna ampułka (10 ml) zawiera 50 mg bupiwakainy chlorowodoru. **Substancja pomocnicza o znanym działaniu:** 1 ml roztworu zawiera 3,15 mg sodu, co odpowiada 31,5 mg na jedną ampułkę (10 ml). **Wskazania do stosowania.** Produkt leczniczy Bupivacaine Grindeks stosuje się w następujących wskazaniach, zwłaszcza jeśli pożądanym jest długi czas znieczulenia: - znieczulenie nasiękowe; - znieczulenie nerwów obwodowych; - znieczulenie zewnątrzoponowe. Produkt leczniczy Bupivacaine Grindeks jest szczególnie zalecany w przypadku, gdy użycie adrenaliny jest przeciwwskazane lub nie jest pożądana silna blokada motoryczna, np. w znieczuleniu pooperacyjnym lub w znieczuleniu przy porodzie. **Dawkowanie i sposób podawania.** **Dawkowanie Dorośli i dzieci w wieku od 12 lat** Poniżej przedstawiono zalecane dawkowanie dla części stosowanych metod znieczulenia. W celu ustalenia dawki, lekarz powinien mieć odpowiednie doświadczenie oraz dokładne informacje na temat stanu zdrowia pacjenta. W przypadku przedłużenia znieczulenia poprzez ciągły wlew bądź przez powtarzane podawanie dużej dawki produktu leczniczego (bolus), należy rozważyć ryzyko toksycznego zwiększenia stężenia produktu leczniczego w osoczu lub miejscowego uszkodzenia nerwu. **ZNIECZULENIE DO ZABIEGU OPERACYJNEGO** **Znieczulenie zewnątrzoponowe łądźwiowe** - Chirurgiczne Stężenie (mg/ml): 2,5; Objętość (ml): 30-60; Dawka (mg): 75-150; Początek działania znieczulenia (min): 10-20; Czas trwania znieczulenia w godzinach: 3-5/ Stężenie (mg/ml): 5; Objętość (ml): 15-30; Dawka (mg): 75-150; Początek działania znieczulenia (min): 15-30; Czas trwania znieczulenia w godzinach: 2-3. - Do cięcia cesarskiego Stężenie (mg/ml): 5; Objętość (ml): 15-30; Dawka (mg): 75-150; Początek działania znieczulenia (min): 15-30; Czas trwania znieczulenia w godzinach: 2-3. **Znieczulenie zewnątrzoponowe piersiowe** - Chirurgiczne Stężenie (mg/ml): 2,5; Objętość (ml): 5-15; Dawka (mg): 12,5-37,5; Początek działania znieczulenia (min): 10-15; Czas trwania znieczulenia w godzinach: 2-3/ Stężenie (mg/ml): 5; Objętość (ml): 5-10; Dawka (mg): 25-50; Początek działania znieczulenia (min): 10-15; Czas trwania znieczulenia w godzinach: 2-3. **Znieczulenie zewnątrzoponowe ogonowe** Stężenie (mg/ml): 2,5; Objętość (ml): 20-30; Dawka (mg): 50-75; Początek działania znieczulenia (min): 20-30; Czas trwania znieczulenia w godzinach: 1-2/ Stężenie (mg/ml): 5; Objętość (ml): 20-30; Dawka (mg): 100-150; Początek działania znieczulenia (min): 15-30; Czas trwania znieczulenia w godzinach: 2-3. **Znieczulenie większych nerwów** (np. splot ramienny, udowy, nerw kulszowy) Stężenie (mg/ml): 5; Objętość (ml): 10-35; Dawka (mg): 50-175; Początek działania znieczulenia (min): 15-30; Czas trwania znieczulenia w godzinach: 4-8. **Znieczulenie regionalne** (np. znieczulenie mniejszych nerwów, znieczulenie nasiękowe) Stężenie (mg/ml): 2,5; Objętość (ml): <60; Dawka (mg): <150; Początek działania znieczulenia (min): 1-3; Czas trwania znieczulenia w godzinach: 3-4/ Stężenie (mg/ml): 5; Objętość (ml): ≤30; Dawka (mg): ≤150; Początek działania znieczulenia (min): 1-10; Czas trwania znieczulenia w godzinach: 3-8. **UŚMIERZENIE OSTREGO BÓLU** **Znieczulenie zewnątrzoponowe łądźwiowe** - Powtarzane wstrzyknięcia (np. uśmierzanie bólu pooperacyjnego) Stężenie (mg/ml): 2,5; Objętość (ml): 6-15 w odstępach 30 min; Dawka (mg): 15-37,5 w odstępach 30 min; Początek działania znieczulenia (min): 2-5; Czas trwania znieczulenia w godzinach: 1-2. - Ciągły wlew Stężenie (mg/ml): 2,5; Objętość (ml): 5-7,5 ml/h; Dawka (mg): 12,5-18,8 mg/h; Początek działania znieczulenia (min): -; Czas trwania znieczulenia w godzinach: -. **Znieczulenie ciągłe podczas porodu** Stężenie (mg/ml): 1,25; Objętość (ml): 5-10 ml/h; Dawka (mg): 6,25-12,5 mg/h; Początek działania znieczulenia (min): -; Czas trwania znieczulenia w godzinach: -. **Znieczulenie zewnątrzoponowe piersiowe** - Ciągły wlew Stężenie (mg/ml): 2,5; Objętość (ml): 4-7,5 ml/h; Dawka (mg): 10-18,8 mg/h; Początek działania znieczulenia (min): -; Czas trwania znieczulenia w godzinach: -. **Znieczulenie wewnątrzstawowe** (np. po artroskopii kolana) Stężenie (mg/ml): 2,5; Objętość (ml): ≤40; Dawka (mg): ≤100; Początek działania znieczulenia (min): 5-10; Czas trwania znieczulenia w godzinach: 2-4 godziny po okresie wyptukania. **Znieczulenie regionalne** (np. znieczulenie mniejszych nerwów i znieczulenie nasiękowe) Stężenie (mg/ml): 2,5; Objętość (ml): ≤60; Dawka (mg): ≤150; Początek działania znieczulenia (min): 1-3; Czas trwania znieczulenia w godzinach: 3-4. Uwagi: Powyższe ilości podane są łącznie z dawką próbną. 1) W przypadku blokady splotu nerwowego, należy zastosować dawkę zgodnie z miejscem wkłucia i stanem zdrowia pacjenta. Znieczulenie splotu ramiennego może wiązać się z większą częstością występowania działań niepożądanych związanych z niezamierzonym podaniem środka miejscowo znieczulającego dotętniczo. 2) Dawka maksymalna ≤ 400 mg na dobę. 3) Roztwór bupiwakainy jest często stosowany w znieczuleniu zewnątrzoponowym w połączeniu z odpowiednimi opioidami podawanymi w celu uśmierzania bólu (w tym podczas porodu). Dawka całkowita wynosi ≤ 400 mg na dobę. 4) W przypadku, gdy pacjent stosuje jednocześnie

dotatkowe dawki bupiwakainy w innym celu, nie należy przekraczać limitu 150 mg pojedynczej dawki.

5) W przypadku dawek powtarzanych można podawać do 50 mg bupiwakainy chlorowodoru w odstępach 2-godzinnych. Dawki przedstawione powyżej zazwyczaj zapewniają zamierzony efekt znieczulenia. Niewielkie różnice mogą pojawić się w początkowym okresie działania znieczulenia i w czasie jego trwania. Należy unikać stosowania zbyt dużych dawek w znieczuleniu miejscowym. Zazwyczaj w celu pełniejszego znieczulenia wszystkich włókien nerwowych w większych nerwach, niezbędne jest podanie zwiększonego stężenia środka znieczulającego. Do znieczulenia mniejszych nerwów bądź uśmierzania bólu (np. przy bólach porodowych), mniejsze stężenie będzie wystarczające. Objętość roztworu ustalana jest ze względu na obszar znieczulenia. W celu uniknięcia przypadkowego donaczyniowego podania produktu, przed i w trakcie wstrzyknięcia zaleca się uważną aspirację. Główną dawkę należy wstrzykiwać powoli, z szybkością od 25 do 50 mg/min, przy zwiększaniu dawki trzeba uważnie obserwować funkcje życiowe pacjenta i utrzymywać kontakt słowny z pacjentem. Przy znieczuleniu zewnątrzoponowym, zalecane jest podanie dawki próbnej w objętości od 3 do 5 ml roztworu bupiwakainy z adrenaliną. Niezamierzone podanie donaczyniowe może spowodować krótkotrwałe przyspieszenie akcji serca, natomiast przypadkowe podanie dooponowe - objawy znieczulenia rdzeniowego. W przypadku wystąpienia objawów toksyczności, należy natychmiast przerwać podawanie produktu. Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że przy średniej dawce dla dorosłego człowieka, wynoszącej 400 mg bupiwakainy na dobę nie obserwowano objawów toksyczności. *Dzieci w wieku od 1 do 12 lat* Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w wieku od 1 do 12 lat **SZYBKI UŚMIERZENIE BÓLU OSTREGO** (przed i pooperacyjnego) *Znieczulenie zewnątrzoponowe ogonowe* Stężenie (mg/ml): 2,5; Objętość (ml/kg mc.): 0,6-0,8; Dawka (mg/kg mc.): 1,5-2; Początek działania znieczulenia (min): 20-30; Czas trwania znieczulenia w godzinach: 2-6. *Znieczulenie zewnątrzoponowe lędźwiowe* Stężenie (mg/ml): 2,5; Objętość (ml/kg mc.): 0,6-0,8; Dawka (mg/kg mc.): 1,5-2; Początek działania znieczulenia (min): 20-30; Czas trwania znieczulenia w godzinach: 2-6. *Znieczulenie zewnątrzoponowe piersiowe* Stężenie (mg/ml): 2,5; Objętość (ml/kg mc.): 0,6-0,8; Dawka (mg/kg mc.): 1,5-2; Początek działania znieczulenia (min): 20-30; Czas trwania znieczulenia w godzinach: 2-6. Dawka dla dzieci wyliczana jest na zasadzie: 2 mg produktu na 1 kg masy ciała. Jeżeli objętość produktu, którą należy podać dziecku (z wyliczenia), jest większa niż 20 ml, należy podać roztwór o stężeniu 0,20% zamiast 0,25% w wyliczonej objętości. Powyżej podano dawki podstawowe do stosowania w praktyce pediatrycznej. W indywidualnych przypadkach dopuszczalne są zmiany w dawkowaniu. **Sposób podawania** Podanie nadtwardówkowe i okołonerwowe.

Przeciwwskazania. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Bupiwakaina jest przeciwwskazana: - w przypadku nadwrażliwości na leki miejscowo znieczulające z grupy amidów; - we wstrząsie kardiogenym i hipowolemicznym; - w odcinkowym znieczuleniu dożylnym (blokada Bier'a); - w niektórych stanach chorobowych będących przeciwwskazaniem do stosowania znieczulenia zewnątrzoponowego, niezależnie od rodzaju stosowanego produktu znieczulającego: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie istoty szarej rdzenia kręgowego, krwawienie wewnątrzczaszkowe, podostre zwyrodnienie rdzenia w przebiegu niedokrwistości żółtliwej, guzy mózgu i rdzenia kręgowego, gruźlica kręgołupa, zakażenie ropne skóry w miejscu zamierzonego podania produktu, zaburzenia krzepnięcia lub aktualne leczenie przeciwzakrzepowe. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** Odnotowano przypadki zatrzymania akcji serca i śmierci podczas stosowania bupiwakainy do znieczulenia zewnątrzoponowego lub znieczulenia nerwów obwodowych. W niektórych przypadkach resuscytacja okazała się nieskuteczna, mimo prawidłowego sposobu jej wykonania. Bupiwakaina, jak wszystkie inne leki miejscowo znieczulające, może wywoływać objawy toksyczności w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) oraz w układzie krążenia, w przypadku, gdy zastosowanie przy znieczuleniu miejscowym skutkuje dużym stężeniem produktu leczniczego we krwi. Dotyczy to zwłaszcza przypadków niezamierzonego podania donaczyniowego. Przy dużym stężeniu bupiwakainy w krążeniu, odnotowano przypadki arytmii komór, migotania komór, zapaści sercowo-naczyniowej oraz zgonu. Znieczulenia bupiwakainą należy przeprowadzać w odpowiednio wyposażonych ośrodkach, w których jest dostępny odpowiedni sprzęt oraz leki konieczne do monitorowania i reanimacji pacjenta. Przed wykonaniem znieczulenia, należy zapewnić dostęp do żyły pacjenta. Lekarz prowadzący znieczulenie powinien zachować szczególne środki ostrożności w celu uniknięcia podania donaczyniowego, a także być odpowiednio przeszkolony oraz znać metody diagnozowania i postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, ogólnych objawów toksyczności i innych powikłań. Do wykonania blokady dużych pni nerwowych wymagane jest użycie dużych objętości produktu leczniczego miejscowo znieczulającego. Często obszary te są dobrze unaczynione bądź znieczulenie wykonuje się w okolicy dużych naczyń, w związku

z tym wzrasta ryzyko donaczyniowego wstrzyknięcia produktu i (lub) jego wchłonięcia do krążenia ogólnego. Może to prowadzić do dużego stężenia produktu leczniczego w osoczu. Należy zachować szczególne środki ostrożności, stosując znieczulenie miejscowe u pacjentów w ogólnym złym stanie zdrowia związanym z wiekiem bądź z zaburzeniami czynności wątroby czy nerek, mimo że znieczulenie regionalne w przypadku zabiegu jest optymalnym rozwiązaniem dla tej grupy pacjentów. Pacjenci z częściowym lub całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym wymagają szczególnej uwagi przy wykonywaniu znieczulenia miejscowego, ponieważ leki miejscowo znieczulające mogą zmniejszać przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Pacjenci stosujący leki przeciwarytmiczne III grupy (np. amiodaron) powinni być pod ścisłą obserwacją oraz monitorowani poprzez EKG, ponieważ wpływ na czynność serca może się sumować. U pacjentów z hipowolemią nie należy rozpoczynać znieczulenia produktem leczniczym Bupivacaine Grindeks do momentu wyrównania niedoboru płynów. Znieczulenie zewnątrzoponowe może powodować obniżenie ciśnienia krwi oraz bradykardię. Ryzyko wystąpienia tych objawów można zmniejszyć poprzez podanie leków wazopresyjnych. W przypadku wystąpienia hipotensji należy natychmiast podać dożylnie efedrynę w dawce 5-10 mg i w razie potrzeby powtórzyć podanie. W przypadku dzieci, efedryna powinna być podawana w dawkach odpowiednio dobranych do wieku i masy ciała. Blokada centralna (rdzeniowa i zewnątrzoponowa) może powodować niewydolność układu krążenia, zwłaszcza w warunkach hipowolemii. Znieczulenie zewnątrzoponowe należy ostrożnie przeprowadzać u pacjentów z niewydolnością serca. Znieczulenia miejscowe wykonywane w okolicy głowy i szyi mogą być związane ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych niezależnie od podanego środka znieczulającego. Niezamierzone dotętnicze wstrzyknięcie nawet małych dawek produktu leczniczego może powodować poważne uszkodzenie mózgu. Wstrzyknięcia pozagałkowe mogą w rzadkich przypadkach dotrzeć do przestrzeni podpajęczynówkowej powodując tymczasową ślepotę, zapasć sercowo-naczyniową, bezdech, drgawki i inne. Powyższe objawy powinny być szybko zdiagnozowane i natychmiast leczone. U pacjentów, u których wykonywano znieczulenie pozagałkowe były opisywane przypadki zatrzymania oddechu po wykonaniu znieczulenia. W związku z tym w trakcie wykonywania znieczulenia pozagałkowego podobnie jak w przypadku innych znieczuleń regionalnych powinien być obecny przeszkolony personel, niezbędny sprzęt i leki. Poza- i okołogałkowe znieczulenie może powodować niewielkie ryzyko trwałych zaburzeń funkcji mięśni ocznych. Głównymi przyczynami są urazy i (lub) miejscowe objawy toksyczności w mięśniach i (lub) w nerwach. Ciężkość reakcji tkanek na znieczulenie związana jest ze stopniem urazu, stężeniem produktu oraz czasem trwania narażenia tkanek na środek miejscowo znieczulający. Z tego powodu, podobnie jak w przypadku innych środków miejscowo znieczulających, przy znieczuleniu miejscowym powinno być stosowane możliwie najmniejsze stężenie i dawka skuteczna produktu. Leki obkurczające naczynia i inne substancje mogą zwiększać reakcję tkanek, z tego powodu powinny być stosowane tylko w razie konieczności. Znieczulenie okołoszyjkowe macicy w pewnych przypadkach może powodować bradykardię lub tachykardię, z tego powodu należy monitorować częstość akcji serca płodu. W przypadku dużego urazu wewnątrzstawowego bądź rozległej odstępionej powierzchni stawu po zabiegu chirurgicznym, wstrzyknięcie wewnątrzstawowe bupiwakainy wymaga specjalnej ostrożności, ponieważ może dojść do zwiększonego wchłaniania i wysokiego stężenia substancji czynnej w osoczu. W pojedynczych przypadkach opisywano reakcje alergiczne po zastosowaniu leków miejscowo znieczulających z grupy amidów (w najcięższych przypadkach obserwowano wstrząs anafilaktyczny). Nie obserwowano reakcji alergicznych po podaniu leków o budowie amidowej (np. bupiwakainy) u pacjentów, u których wystąpiły reakcje alergiczne po zastosowaniu leków miejscowo znieczulających o budowie estrowej (prokaina, tetrakaina, benzokaina). Bupiwakaina jest metabolizowana w wątrobie. W związku z tym bupiwakainę należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami wątroby lub u pacjentów ze zmniejszonym przepływem wątrobowym. Produkt leczniczy zawiera 31,5 mg sodu na jedną ampułkę (10 ml), co odpowiada 1,57% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Działania niepożądane. Bupiwakaina może powodować działania niepożądane, podobne jak inne długo działające środki miejscowo znieczulające. Działania niepożądane wynikające z natury produktu trudno jest odróżnić od fizjologicznych następstw blokady nerwu (np. obniżenie ciśnienia krwi, bradykardia), zdarzeń bezpośrednich (np. uszkodzenie nerwu) lub pośrednich (np. ropień nadtwardówkowy) spowodowanych przez nakłucie igłą. Działania niepożądane (uszerogowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania według konwencji MedDRA) mogą wystąpić z następującą częstością: 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). *Zaburzenia układu immunologicznego* Rzadko: reakcje alergiczne, reakcje anafilaktyczne lub wstrząs anafilaktyczny. *Zaburzenia układu*

nerwowego Często: parestezje, zawroty głowy; Niezbyt często: oznaki i objawy toksyczności ośrodkowego układu nerwowego (drgawki, okołoustne parestezje, drętwienie języka, przeculica słuchowa, niewyraźne widzenie, utrata przytomności, drżenia, uczucie pustki w głowie, szum w uszach, dyzartria); Rzadko: neuropatia, uszkodzenie nerwów obwodowych, zapalenie pajęczynówki. *Zaburzenia oka* Rzadko: podwójne widzenie. *Zaburzenia serca* Często: bradykardia; Rzadko: zatrzymanie akcji serca, zaburzenia rytmu serca. *Zaburzenia naczyniowe* Bardzo często: niedociśnienie tętnicze; Często: nadciśnienie tętnicze. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* Rzadko: depresja oddechowa. *Zaburzenia żołądka i jelit* Bardzo często: nudności; Często: wymioty. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych* Często: zatrzymanie moczu. 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 4921301, faks: + 48 22 4921309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS GRINDEKS Krustpils iela 53, Ryga, LV-1057, Łotwa, tel.: + 371 67083205, faks: + 371 67083505, e-mail: grindeks@grindeks.lv. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 21592 **Kategoria dostępności:** Lz - Lek stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Lidocaine Grindeks, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań. Klarowny, bezbarwny lub jasnożółty płyn, bez widocznych cząstek. pH roztworu 5,0 - 7,0. Osmolalność roztworu 0,310-0,340 Osmol/kg. **Skład jakościowy i ilościowy.** 1 ml roztworu zawiera 20 mg chlorowodorku lidokainy. Każda ampułka 5 ml zawiera 100 mg chlorowodorku lidokainy.

Wskazania do stosowania. Dożylnie znieczulenie miejscowe, znieczulenie nasiętkowe, blokady nerwów i znieczulenie nadtwardówkowe. Lidocaine Grindeks jest wskazany do leczenia dorosłych. **Dawkowanie i sposób podawania.** Dawkowanie Lidocaine Grindeks może być podawany tylko przez lekarza z doświadczeniem w znieczulaniu miejscowym lub pod jego nadzorem. Należy podawać najmniejszą możliwie dawkę na zapewnienie pożądanego efektu. Przed wstrzyknięciem pełnej dawki zaleca się kontrolną aspirację w celu zapobieżenia przypadkowemu podaniu dożylnemu produktu. Wstrzykiwać powoli i utrzymywać kontakt z pacjentem podczas wstrzykiwania. W wypadku podania nadtwardówkowego zaleca się zastosowanie małej dawki próbnej 3-5 ml. Należy unikać wstrzyknięciu zimnego roztworu poniżej temperatury ciała, ponieważ może to być bolesne. Dożylnie znieczulenie miejscowe Ramię: 5-10 ml roztworu (100-200 mg chlorowodorku lidokainy). Noga: 10 ml roztworu (200 mg chlorowodorku lidokainy). Blokady nerwów 1-2 ml roztworu (20-40 mg chlorowodorku lidokainy). Znieczulenie nadtwardówkowe Znieczulenie lędźwiowe: 12,5-20 ml roztworu (250-400 mg chlorowodorku lidokainy). Znieczulenie w odcinku piersiowym: 10-15 ml roztworu (200-300 mg chlorowodorku lidokainy). Znieczulenie krzyżowe w chirurgii: 20 ml roztworu (400 mg chlorowodorku lidokainy). Znieczulenie krzyżowe w położnictwie: 10-15 ml roztworu (200-300 mg chlorowodorku lidokainy). Maksymalna dawka jednorazowa chlorowodorku lidokainy dla dorosłego pacjenta nie powinna przekroczyć 400 mg. U pacjentów w złym stanie ogólnym należy zmniejszyć dawkę. Dzieci i młodzież Inne postacie farmaceutyczne i moce są bardziej odpowiednie do podawania w tych grupach pacjentów. Sposób podawania Sposób podawania lidokainy różni się w zależności od wybranej procedury (dożylnie znieczulenie miejscowe, znieczulenie nasiętkowe, blokada nerwów lub znieczulenie nadtwardówkowe). Lidocaine Grindeks może być podawany dożylnie, domięśniowo, podskórnie lub nadtwardówkowo. **Przeciwwskazania.** Nadwrażliwość na substancję czynną, amidowe środki znieczulające miejscowo lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Lidocaine Grindeks nie należy stosować do znieczulenia nadtwardówkowego u pacjentów ze znacznym niedociśnieniem lub we wstrząsie kardiogenym lub hipowolemicznym. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Lidokainę powinny podawać osoby umiejące reanimować i mające sprzęt do resuscytacji. Aparatura do resuscytacji powinna być dostępna podczas znieczulenia miejscowego. Przy jakiegokolwiek dużej blokadzie, należy przed wprowadzeniem leku miejscowo znieczulającego wprowadzić do żyły kaniulę. Jak każdy lek miejscowo znieczulający, lidokaina może powodować ostre reakcje toksyczności ze strony centralnego układu nerwowego oraz układu sercowo-naczyniowego, jeżeli jej stężenie we krwi będzie wysokie, szczególnie podczas podania donaczyniowego. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku znieczulania następujących grup pacjentów: - pacjenci w podeszłym wieku i ogólnie osłabieni pacjenci, - pacjenci z blokiem AV typu II i III, ponieważ miejscowe znieczulenie może powodować obniżenie przewodnictwa mięśnia sercowego, - pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, bradykardią, zaburzoną funkcją oddechową, - pacjenci z ciężkim uszkodzeniem wątroby lub niewydolnością nerek, - pacjenci z padaczką, - pacjenci leczeni lekami przeciwarytmicznymi klasy III (np. amiodaronem), którzy wymagają stałego monitorowania w tym monitorowania EKG, ponieważ oddziaływanie lidokainy na mięsień sercowy może nasilać się przy stosowaniu leków przeciwarytmicznych klasy III. Znieczulenie nadtwardówkowe może powodować ciężkie działania niepożądane takie jak niewydolność sercowo-naczyniowa, szczególnie przy współistniejącej hipowolemii. Szczególne środki ostrożności należy zachować zawsze u pacjentów z zaburzoną funkcją układu sercowo-naczyniowego. Głównymi przyczynami są pourazowe uszkodzenia nerwów i/lub lokalnie toksyczny wpływ na mięsień i nerwy spowodowane znieczuleniem miejscowym. Zakres uszkodzeń tkanek zależy od ciężkości urazów, stężenia leku miejscowo znieczulającego oraz czasu jego oddziaływania na poszczególne tkanki. Dlatego należy stosować zawsze najniższą skuteczną dawkę znieczulenia. Rozległe wstrzyknięcia donaczyniowe w obrębie głowy i szyi mogą powodować wystąpienie objawów mózgowych nawet przy zastosowaniu niskich dawek. Skuteczność znieczulenia miejscowego może się zmniejszyć po wstrzyknięciu w obszar zakażony lub zmieniony zapalnie. Znieczulenie nadtwardówkowe może prowadzić do spadku ciśnienia krwi i bradykardii. Ryzyko to zmniejsza podanie dożylnie płynu w postaci krystaloidalnej lub koloidalnej. Spadek ciśnienia krwi wymaga natychmiastowego zastosowania np. efedryny 5-10 mg dożylnie, powtórnego jeśli konieczne. Domięśniowo podana lidokaina może powodować zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatyniny, co może wpływać równocześnie na diagnozę ostrego zawału mięśnia sercowego. Prawdopodobnie lidokaina

ma działanie porfirogenne i nie powinna być stosowana u pacjentów z ostrą porfirią, chyba że jest to absolutnie konieczne. Szczególną ostrożność należy zachować podczas stosowania lidokainy u pacjentów z porfirią. **Działania niepożądane** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Działania niepożądane spowodowane wyłącznie przez lidokainę są trudne do odróżnienia od takich efektów fizjologicznych jak blokada nerwowa (np. obniżenie ciśnienia krwi, bradykardia) oraz stanów spowodowanych bezpośrednio przez ukłucie igłą (np. uszkodzenie nerwów) lub pośrednio (np. ropień nadtwardówkowy). Działania niepożądane wymieniono poniżej z zastosowaniem konwencji częstości występowania MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Zestawienie działań niepożądanych** Bardzo często: *Zaburzenia naczyniowe*: Niedociśnienie; *Zaburzenia żołądka i jelit*: Nudności. Często: *Zaburzenia układu nerwowego*: Parestezja, zawroty głowy; *Zaburzenia serca*: Bradykardia; *Zaburzenia naczyniowe*: Nadciśnienie; *Zaburzenia żołądka i jelit*: Wymioty. Niezbyt często: *Zaburzenia układu nerwowego*: Objawy toksyczności ze strony OUN (drgawki, parestezje okołoustne, drętwienie języka, zwiększona ostrość słuchu, zaburzenia widzenia, utrata przytomności, drżenie mięśniowe, senność, uczucie pustki w głowie, szumy w uszach, uczucie zatrucia, zaburzenia mowy). Rzadko: *Zaburzenia układu immunologicznego*: Reakcje nadwrażliwości, pokrzywka, wysypka, obrzęk naczynioruchowy, w ciężkich przypadkach wstrząs anafilaktyczny; *Zaburzenia układu nerwowego*: Neuropatia, uszkodzenie nerwów obwodowych, zapalenie pajęczynówki; *Zaburzenia oka*: Podwójne widzenie; *Zaburzenia serca*: Zatrzymanie akcji serca, arytmia; *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*: Zahamowanie oddechu. **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 PL-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. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu**. AS GRINDEKS, Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Łotwa, Tel: +371 67083205, Fax: +371 67083505, email: grindeks@grindeks.lv. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji**: Pozwolenie nr: 19507 **Kategoria dostępności**: Rp - Lek wydawany na receptę.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Diazepam Grindeks, 5 mg, tabletki. Tabletki barwy białej, płaskie, okrągłe, ze ścieętymi krawędziami, z linią podziału na jednej stronie tabletki. Wymiar tabletki: średnica 6,6-7,4 mm, grubość 2,5-2,7 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki. **Skład jakościowy i ilościowy.** Każda tabletkę zawiera 5 mg diazepam (Diazepamum). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletkę zawiera 14 mg laktozy jednowodnej. **Wskazania do stosowania.** Objawowe leczenie stanów lękowych, napięcia i innych zaburzeń fizycznych lub psychicznych związanych z lękiem. Może być również stosowany jako środek wspomagający w leczeniu lęku lub pobudzenia związanego z zaburzeniami psychicznymi (np. zaburzenia zachowania lub schizofrenia) lub lęku wywołanego przez zaburzenia czynnościowe (np. problemy z układem nerwowym, hormonalnym). Jest pomocny w leczeniu wspomagającym w celu zmniejszenia skurczów mięśni wywołanych miejscowym urazem (stan zapalny, zranienie). Produkt leczniczy może być również stosowany do zwalczania spastyczności wynikającej z obrażeń rdzenia kręgowego lub neuronów wstawkowych z mięśnia nadgrzebieniowego, takich jak porażenie mózgowie, paraplegia, a także atetoza oraz zespół postępującej sztywności. Benzodiazepiny są wskazane do stosowania tylko wtedy, gdy zaburzenie jest ciężkie, uniemożliwia lub skrajnie utrudnia funkcjonowanie pacjenta. **Dawkowanie i sposób podawania.** Dawkowanie Dawkowanie należy ustalić dla każdego pacjenta indywidualnie. Leczenie należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki. Nie należy przekraczać zalecanej maksymalnej dawki. Czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy i nie dłuższy niż 2-3 miesiące, wliczając w to okres stopniowego odstawiania produktu leczniczego. Należy regularnie badać pacjenta i oceniać konieczność kontynuowania leczenia zwłaszcza do czasu ustąpienia objawów. W niektórych przypadkach konieczne może być przedłużenie leczenia poza podany okres, w takich sytuacjach należy przeprowadzić ponowną ocenę stanu zdrowia. Pomocne może okazać się poinformowanie pacjenta na początku leczenia, że czas trwania leczenia jest ograniczony i dokładne wyjaśnienie, w jaki sposób dawka będzie stopniowo zmniejszana. Ponadto ważne, aby pacjent wiedział o możliwości wystąpienia „efektu z odbicia” zdarzającego się podczas stopniowego zmniejszania dawki, co zminimalizuje lęk związany z tym zjawiskiem. W niektórych wskazaniach, w których stosowane są benzodiazepiny krótkodziałające, objawy odstawienia mogą wystąpić w przerwach między dawkami, szczególnie w sytuacji stosowania dużych dawek benzodiazepin. W przypadku stosowania benzodiazepin długodziałających takich jak diazepam, należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia zespołu odstawienia po zmianie terapii na benzodiazepiny krótkodziałające. Dorośli Dawka początkowa wynosi 5-10 mg. Zwykle stosowana dawka wynosi 5-20 mg, w zależności od ciężkości objawów. Pojedyncza dawka doustna nie powinna przekraczać 10 mg. Szczególne grupy pacjentów *Pacjenci w podeszłym wieku* U pacjentów w podeszłym wieku należy stosować zmniejszoną dawkę diazepam. Na początku terapii pacjentów tych należy regularnie monitorować, w celu zmniejszenia dawki lub częstości podawania produktu leczniczego oraz zapobieżenia przedawkowaniu leku w wyniku jego kumulacji w organizmie. *Pacjenci z zaburzeniami wątroby* Należy stosować zmniejszoną dawkę diazepam u pacjentów z zaburzeniami wątroby. *Dzieci i młodzież* Dawka dobową wynosi 0,1 mg do 0,3 mg/kg masy ciała na dobę. Benzodiazepin nie należy podawać u dzieci bez dokładnej oceny wskazania. Leczenie powinno trwać możliwie jak najkrócej. Sposób podawania Doustnie. Tabletkę można podzielić na dwie równe części, aby ułatwić połknięcie. **Przeciwwskazania.** - Nadwrażliwość na substancję czynną, inne benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. - Ciężka niewydolność oddechowa. - Ciężkie zaburzenia czynności wątroby. - Zespół bezdechu sennego. - Miastenia. Benzodiazepiny nie są rekomendowane jako leki pierwszego wyboru w leczeniu chorób psychotycznych. Diazepam nie należy stosować w monoterapii w leczeniu depresji ani lęku związanego z depresją, ponieważ u pacjentów może dojść do nasilenia tendencji samobójczych. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Tolerancja Może dojść do częściowej utraty skuteczności działania nasennego benzodiazepin po wielokrotnym stosowaniu przez dłuższy czas (kilka tygodni). Uzależnienie Stosowanie benzodiazepin lub analogów benzodiazepin może doprowadzić do rozwoju uzależnienia psychicznego lub fizycznego. Ryzyko uzależnienia wzrasta ze zwiększeniem dawki i wydłużeniem czasu trwania leczenia. Jest ono także większe u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub) narkotyków w wywiadzie. Okres odstawienia Jeśli rozwinie się uzależnienie fizyczne, nagłe przerwanie leczenia może wywołać objawy odstawienia, takie jak: bóle głowy, bóle mięśniowe, skrajny lęk, napięcie, niepokój, splątanie i drażliwość. W ciężkich przypadkach mogą pojawić się następujące objawy: utrata poczucia rzeczywistości, zaburzenia osobowości, nadwrażliwość, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i dotyk, halucynacje lub napady padaczkowe. Bezsenność i lęk z odbicia Po zakończeniu leczenia może wystąpić przemijający zespół, w którym objawy, które spowodowały konieczność leczenia benzodiazepiną, wracają w nasilonej postaci. Mogą temu towarzyszyć inne objawy, takie jak: zmiany

nastroju, lęk, zaburzenia snu i niepokój. Ryzyko wystąpienia zespołu odstawienia/efektu odbicia jest większe po nagłym przerwaniu leczenia, dlatego zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki. Amnezja Benzodiazepiny mogą powodować amnezję następczą, nawet po zastosowaniu terapeutycznego zakresu dawek, chociaż efekt ten obserwuje się przede wszystkim po podaniu dużych dawek. Objawom niepamięci może towarzyszyć niewłaściwe zachowanie. Reakcje psychiczne i paradoksalne Podczas stosowania benzodiazepin obserwowano reakcje paradoksalne, takie jak: niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, złość, koszmary senne, halucynacje, psychozy, zachowanie nieadekwatne do sytuacji i inne niepożądane skutki dotyczące zachowania. Występują one częściej u dzieci i osób w podeszłym wieku. Jeśli wystąpią którekolwiek z powyższych objawów, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego. Jednoczesne stosowanie z alkoholem / innymi produktami leczniczymi wywołującymi depresję ośrodkowego układu nerwowego (OUN) Należy unikać jednoczesnego stosowania diazepam z alkoholem i (lub) innymi produktami leczniczymi wywołującymi depresję OUN. Jednoczesne stosowanie może zwiększyć efekt kliniczny diazepam, w tym: nasilić działanie sedacyjne, klinicznie istotną depresję oddechową i (lub) krążeniową. Uzależnienie od alkoholu lub leków w wywiadzie Diazepam należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów uzależnionych od alkoholu lub leków w wywiadzie. Należy unikać podawania diazepam pacjentom uzależnionym od substancji powodujących depresję OUN, w tym alkoholu. Wyjątek od powyższej sytuacji stanowi leczenie ostrych reakcji odstawienia. Szczególne grupy pacjentów U pacjentów w podeszłym wieku i osłabionych należy zmniejszyć dawkę. Zaleca się również stosowanie mniejszej dawki u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową ze względu na ryzyko wystąpienia depresji oddechowej. Należy zachować typowe środki ostrożności w leczeniu pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby. Dzieci i młodzież Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania diazepam u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy nie zostały ustalone. Diazepam nie należy podawać dzieciom bez dokładnej oceny wskazania. Czas leczenia dzieci diazepamem powinien być skrócony do bezwzględnego minimum. Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Nie powinien on być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Działania niepożądane.** Najczęściej występujące działania niepożądane to: zmęczenie, senność i osłabienie mięśni (działania te są zwykle zależne od dawki), które zwykle pojawiają się na początku leczenia i ustępują po podaniu kolejnych dawek. Uzależnienie Stosowanie tego produktu leczniczego przez dłuższy czas (nawet w dawkach terapeutycznych) może prowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego: zaprzestanie stosowania leku może spowodować wystąpienie objawów odstawienia lub efektu odbicia. Zgłaszano również przypadki nadużywania benzodiazepin. Działania niepożądane przedstawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg systemu MedDRA: *Zaburzenia psychiczne* Opisywano reakcje paradoksalne, takie jak niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, atak furii, koszmary senne, omamy, psychozy, niewłaściwe zachowania i inne zaburzenia zachowania związane z podawaniem benzodiazepin. Jeśli wystąpią powyższe działania, należy przerwać leczenie. Objawy te częściej pojawiają się u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Mogą wystąpić również: dezorientacja, bierność emocjonalna, osłabienie czujności, depresja, zwiększone lub zmniejszone libido. *Zaburzenia układu nerwowego* Ataksja, dyzartria, upośledzenie wymowy, ból głowy, drżenia, zawroty głowy. Niepamięć następcza może wystąpić po zastosowaniu dawek terapeutycznych, a ryzyko wystąpienia tej reakcji wzrasta ze wzrostem dawki. Objawom amnezji może towarzyszyć niewłaściwe zachowanie. *Zaburzenia oka* Podwójne widzenie, nieostre widzenie. *Zaburzenia ucha i błędnika* Zawroty głowy. *Zaburzenia serca* Niewydolność serca, w tym zatrzymanie akcji serca. *Zaburzenia naczyniowe* Niedociśnienie tętnicze, zapaść krążeniowa. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* Depresja oddechowa, w tym niewydolność oddechowa. *Zaburzenia żołądka i jelit* Nudności, suchość w jamie ustnej lub nadmierne wydzielanie śliny, zaparcia i inne zaburzenia żołądka i jelit. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych* Żółtaczką. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* Reakcje skórne. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych* Nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu. *Badania diagnostyczne* Podwyższone stężenia transaminaz i fosfatazy alkalicznej we krwi, nieregularne bicie serca. *Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach* Zgłaszano przypadki upadków i złamań u pacjentów stosujących benzodiazepiny. Ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych jest większe u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują inne leki uspokajające (w tym napoje alkoholowe) oraz u pacjentów w podeszłym wieku. 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. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS GRINDEKS, Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Łotwa, tel.: +371 67083205, fax.: +371 67083505, e-mail: grindeks@grindeks.lv. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 24396 **Kategoria dostępności:** Rp. - Produkt leczniczy wydawany z przepisu.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Atracurium Kalceks, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji. Klarowny, od bezbarwnego do żółtawego roztwór, bez widocznych cząstek. pH roztworu 3,30-3,65, osmolarność 10-30 mOsmol/kg. **Skład jakościowy i ilościowy.** 1 ml roztworu zawiera 10 mg atrakuriowego bezylanu. Jedna ampułka (2,5 ml) zawiera 25 mg atrakuriowego bezylanu. Jedna ampułka (5 ml) zawiera 50 mg atrakuriowego bezylanu. **Wskazania do stosowania.** Produkt leczniczy jest stosowany jako wspomaganie podczas znieczulenia ogólnego w celu umożliwienia intubacji dotchawiczej, podczas zabiegów chirurgicznych lub prowadzenia kontrolowanej wentylacji w celu zwiotczenia mięśni szkieletowych, u pacjentów w oddziałach intensywnej terapii w celu ułatwienia mechanicznej wentylacji. **Dawkowanie i sposób podawania.** Dawkowanie *Dorośli* *Wstrzyknięcia dożylna* Atrakuriowy bezylan podaje się we wstrzyknięciach dożylnych. Zalecana dawka dla osób dorosłych wynosi od 0,3 mg/kg mc. do 0,6 mg/kg mc. (zależnie od wymaganego czasu trwania pełnego bloku) i zapewnia odpowiednie zwiotczenie przez 15 do 35 minut. Intubację dotchawiczą można zazwyczaj wykonać przed upływem 90 sekund od dożylnego podania dawki od 0,5 mg/kg mc. do 0,6 mg/kg mc. Czas trwania pełnego bloku można przedłużyć podając w miarę potrzeby dodatkowe dawki 0,1 mg/kg mc. do 0,2 mg/kg mc. Podawanie kolejnych dodatkowych dawek nie nasila blokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. *Cesarskie cięcie:* Atrakuriowy bezylan nadaje się do utrzymania zwiotczenia mięśni podczas cesarskiego cięcia, ponieważ w zalecanych dawkach (0,3-0,6 mg/kg mc.) nie przenika przez łożysko w klinicznie istotnej ilości. Samoistny powrót przewodnictwa nerwowo-mięśniowego następuje po około 35 minutach, gdy funkcja nerwowo-mięśniowa powróci do 95% wartości początkowej (mierzonej przez przywrócenie odpowiedzi ciężkowej). Blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, wywołaną przez atrakuriowy bezylan, można szybko odwrócić bez obawy wystąpienia objawów rekuraryzacji, stosując standardowe dawki produktów z grupy inhibitorów cholinesterazy, takich jak neostygmina i edrofonium, poprzedzone podaniem atropiny lub podane jednocześnie z atropiną. *Infuzja ciągła* Po podaniu pierwszej dawki od 0,3 mg/kg mc. do 0,6 mg/kg mc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, atrakuriowy bezylan można stosować w postaci infuzji ciągłej w dawce od 0,3 mg/kg mc./godzinę do 0,6 mg/kg mc./godzinę w celu utrzymania blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego podczas długotrwałych zabiegów chirurgicznych. Atrakuriowy bezylan można podawać w zalecanych dawkach w postaci infuzji ciągłej podczas operacji kardiochirurgicznych z użyciem aparatu do krążenia pozaustrojowego. Obniżenie ciepłoty ciała do temperatury 25 do 26°C zmniejsza szybkość unieczynniania atracurium, dlatego w tym przypadku można utrzymywać pełną blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, stosując w postaci infuzji mniej więcej potowę dawki zalecanej w normotermii. *Dzieci i młodzież* Dawki stosowane u dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca są w przeliczeniu na masę ciała takie same, jak u osób dorosłych. Ze względu na brak wystarczających danych nie zaleca się podawania atrakuriowego bezylanu noworodkom. *Pacjenci w podeszłym wieku* Pacjentom w podeszłym wieku podaje się standardowe dawki. Zaleca się jednak powolne podawanie dawki początkowej, o wielkości bliskiej dolnej granicy zakresu dawek zalecanych. *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby* Atrakuriowy bezylan można podawać w standardowych dawkach pacjentom w każdym stadium zaawansowania niewydolności nerek lub wątroby, w tym również w stadiach krańcowych. *Pacjenci z chorobami sercowo-naczyniowymi* Osobom z klinicznie istotnymi objawami chorób sercowo-naczyniowych dawkę początkową należy wstrzykiwać powoli przez co najmniej 60 sekund. *Pacjenci w oddziałach intensywnej terapii* Podawanie atrakuriowego bezylanu można rozpocząć początkową dawką od 0,3 mg/kg mc. do 0,6 mg/kg mc. podaną w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, po czym w celu utrzymania blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego atrakuriowego bezylan można stosować w postaci ciągłej infuzji w dawce od 11 mikrogramów /kg mc./minutę do 13 mikrogramów /kg mc./minutę (0,65 mg/kg mc./godzinę do 0,78 mg/kg mc./godzinę). Jednakże podczas stosowania produktu występują duże indywidualne różnice wielkości skutecznych dawek. W miarę upływu czasu wielkość skutecznej dawki może ulegać zmianie. U niektórych pacjentów różnice wielkości skutecznych dawek wahają się od bardzo małych, jak np. 4,5 mikrogramów /kg mc./minutę (0,27 mg/kg mc./godzinę) do bardzo dużych, jak np. 29,5 mikrogramów/kg mc./minutę (1,77 mg/kg mc./godzinę). Długość czasu podawania produktu nie ma wpływu na szybkość samoistnego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego u pacjentów w oddziałach intensywnej terapii. Po około 60 minutach (zakres od 32 do 108 minut) uzyskuje się spontaniczny powrót odpowiedzi skurczowej mięśni mierzonej metodą ciągu czterech impulsów do wartości > 0,75 (stosunek amplitudy skurczu do amplitudy pierwszego). *Monitorowanie pacjentów* W celu indywidualnego ustalenia wymaganej dawki produktu zaleca się monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego podczas podawania, tak jak się to czyni w przypadku wszystkich innych leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Sposób podawania Wstrzyknięcia

dożylnie lub infuzja. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem znajduje się w Charakterystyce produktu leczniczego. **Przeciwwskazania.** Nadwrażliwość na atrakurium, cisatrakurium lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Tak jak wszystkie inne leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, atrakuriowy bezylan poraża mięśnie oddechowe oraz inne mięśnie szkieletowe, nie wpływając na świadomość. Ten produkt leczniczy należy stosować wraz z odpowiednimi lekami znieczulającymi ogólnie. Produkt może być podawany przez doświadczonego anestezjologa lub pod jego ścisłą kontrolą, w warunkach umożliwiających wykonanie intubacji dotchawiczej i prowadzenie sztucznej wentylacji. Podczas podawania atrakuriowego bezylanu u części pacjentów może dojść do uwalniania histaminy. Dlatego atrakuriowy bezylan należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których na podstawie wywiadu stwierdza się możliwość wystąpienia nadwrażliwości na histaminę. W szczególności u pacjentów z alergią i astmą oskrzelową w wywiadzie może wystąpić skurcz oskrzeli. Należy również zachować ostrożność podczas podawania atrakuriowego bezylanu pacjentom, którzy wykazywali nadwrażliwość na inne leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, ze względu na dużą częstotliwość występowania nadwrażliwości krzyżowej (większej niż 50%) między lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Atrakuriowy bezylan podany w zalecanych dawkach nie wykazuje istotnego wpływu na przewodnictwo w nerwie błędnym i zwojach nerwowych. W konsekwencji ten produkt podawany w zalecanym zakresie dawek nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na czynność serca i nie przeciwdziała bradykardii wywoływanej lekami znieczulającymi lub pobudzeniem nerwu błędnego podczas operacji. Pacjenci z miastenią, innymi zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego lub poważnymi zaburzeniami elektrolitowymi wykazują zwiększoną wrażliwość na działanie atrakuriowego bezylanu, podobnie jak na pozostałe leki zwiotczające, wywołujące blok niedepolaryzacyjny. Atrakuriowy bezylan należy wstrzykiwać przez co najmniej 60 sekund pacjentom, u których istnieje zwiększone ryzyko nagłego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, np. pacjentom z hipowolemią. Atrakuriowy bezylan podlega unieczynnieniu w wysokim pH i dlatego nie należy go w tej samej strzykawce łączyć z tiopentalem lub innymi lekami o odczynie zasadowym. W przypadku wyboru żyły o małej średnicy jako miejsca podania, po wstrzyknięciu atrakuriowego bezylanu, żyłę tę należy przepłukać izotonicznym roztworem chlorku sodu. Gdy przez założoną na stałe igłę lub kaniulę podaje się atrakuriowy bezylan i inne leki znieczulające, po wstrzyknięciu każdego leku należy każdorazowo dokonać przepłukania odpowiednią objętością izotonicznego roztworu chlorku sodu. Ponieważ atrakuriowy bezylan jest związkiem hipotonicznym, nie wolno podawać go do kaniuli przeznaczonej do przetaczania krwi. Badania dotyczące występowania hipertermii złośliwej u predysponowanych zwierząt (świnie) oraz badania kliniczne dotyczące występowania jej objawów u predysponowanych pacjentów wykazują, że atrakuriowy bezylan nie powoduje tego zespołu. Pacjenci z oparzeniami mogą wykazywać oporność na działanie atrakurium oraz innych leków zwiotczających wywołujących blok niedepolaryzacyjny. U takich pacjentów może być konieczne podanie zwiększonych dawek produktu leczniczego, zależnie od upływu czasu od chwili oparzenia oraz jego rozległości. *Pacjenci na oddziałach intensywnej terapii* Podanie zwierzętom laboratoryjnym dużych dawek laudanozyny, jednego z metabolitów atrakurium, związane było z wystąpieniem przemijającego obniżenia ciśnienia tętniczego oraz, u niektórych gatunków, z pobudzeniem ośrodkowego układu nerwowego. Mimo, że u pacjentów otrzymujących atrakurium znajdujących się w oddziałach intensywnej terapii obserwowano napady drgawek, nie ustalono związku przyczynowego między występowaniem tych drgawek a laudanozyną. **Działania niepożądane.** Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi występującymi w trakcie stosowania są niedociśnienie tętnicze (łagodne, przemijające) oraz zaczerwienienie skóry, które są powiązane z uwalnianiem histaminy. Bardzo rzadko, ciężkie reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne obserwowano u pacjentów, u których zastosowano atrakuriowy bezylan w skojarzeniu z jednym lub więcej lekami znieczulającymi. Następujące działania niepożądane zostały uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz konwencji MedDRA dotyczące częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Bardzo częste, częste i niezbyt częste występowanie działań niepożądanych określono na podstawie danych z badań klinicznych. Rzadkie i bardzo rzadkie występowanie działań niepożądanych określono na podstawie danych ze zgłoszeń spontanicznych. *Zaburzenia naczyniowe* Często: niedociśnienie tętnicze (łagodne, przemijające)*, zaczerwienienie skóry*. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* Niezbyt często: skurcz oskrzeli*. Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu *Zaburzenia układu immunologicznego* Bardzo rzadko: reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktoidalna w tym wstrząs, niewydolność krążenia i zatrzymanie

akcji serca. Bardzo rzadko opisywano ciężkie reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne u pacjentów otrzymujących atrakurium jednocześnie z jednym lub więcej lekami znieczulającymi.

Zaburzenia układu nerwowego Częstość nieznana: drgawki. Zgłaszano występowanie napadów drgawek u pacjentów leczonych w oddziałach intensywnej terapii otrzymujących atrakuriowy bezylan jednocześnie z innymi lekami. U pacjentów tych z reguły występowały dodatkowe przyczyny predysponujące do napadów drgawkowych (np. uraz głowy, obrzęk mózgu, wirusowe zapalenie mózgu, encefalopatia z niedotlenienia lub mocznica). Nie udowodniono związku przyczynowego z zastosowaniem laudanozyny (metabolitu atrakuriowego bezylanu). W badaniach klinicznych nie wykazano korelacji między stężeniem laudanozyny a występowaniem napadów drgawek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Rzadko: pokrzywka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Częstość nieznana: miopatia, osłabienie siły mięśniowej. Opisywano wystąpienie osłabienia siły mięśniowej i miopatii po długotrwałym podawaniu leków zmiotczających mięśnie szkieletowe u ciężko chorych pacjentów na oddziałach intensywnej terapii. Pacjenci w większości otrzymywali jednocześnie kortykosteroidy. Nie ustalono związku przyczynowego z podawaniem atrakuriowego bezylanu.

***Działanie niepożądane powiązane z uwalnianiem histaminy. 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. Jerolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 4921301, faks: + 48 22 4921309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. AS KALCEKS, Krustpils iela 71E, 1057 Rīga, Łotwa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 24531 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym - Lz.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Cisatracurium Kalceks, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny lub żółtawy roztwór, wolny od widocznych cząstek stałych. pH roztworu 3.0-3.8. **Skład jakościowy i ilościowy.** Każdy ml roztworu zawiera 2 mg cisatracurium (w postaci cisatracurium bezyłanu). Każda ampułka 2,5 ml zawiera 5 mg cisatracurium. Każda ampułka 5 ml zawiera 10 mg cisatracurium. Każda ampułka 10 ml zawiera 20 mg cisatracurium. **Wskazania do stosowania.** Cisatracurium Kalceks jest wskazany do stosowania podczas zabiegów chirurgicznych oraz podczas innych zabiegów u osób dorosłych oraz dzieci powyżej 1 miesiąca życia. Może być stosowany także u osób dorosłych wymagających intensywnej opieki medycznej. Cisatracurium Kalceks może być stosowany w terapii uzupełniającej podczas znieczulenia ogólnego lub z lekami uspokajającymi na Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT) w celu zwióźczenia mięśni szkieletowych oraz ułatwienia stosowania intubacji dotchawiczej i wentylacji mechanicznej. **Dawkowanie i sposób podawania.** Cisatracurium należy podawać wyłącznie pod nadzorem anestezjologów lub innych lekarzy, którzy są zaznajomieni z zastosowaniem i działaniem środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Muszą być dostępne urządzenia do intubacji dotchawiczej i utrzymania wentylacji płucnej oraz odpowiedniego natlenienia tętniczego. Należy pamiętać, że Cisatracurium Kalceks nie należy mieszać w tej samej strzykawce ani podawany przez tę samą igłę razem z propofolem emulsją do wstrzykiwań lub z roztworami zasadowymi, np. z sodu tiopentalem. Cisatracurium Kalceks nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących i jest przeznaczony do jednorazowego użycia. Wskazówki dotyczące monitorowania Podobnie jak w przypadku innych leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, w celu indywidualnego dostosowania dawki, podczas podawania cisatracurium zaleca się monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Dawkowanie - Podanie we wstrzyknięciach dożylnych Dawkowanie u dorosłych Intubacja dotchawicza Zalecana dawka cisatracurium wynosi u dorosłych 0,15 mg/kg mc. Ta dawka stwarza dobre do doskonałych warunki do intubacji dotchawiczej po upływie 120 sekund od podania cisatracurium po indukcji znieczulenia propofolem. Większe dawki skracają czas rozpoczęcia bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Poniżej podsumowano średnią farmakodynamikę cisatracurium podanego zdrowym, dorosłym pacjentom w dawkach 0,1-0,4 mg/kg mc. podczas znieczulenia złożonego przy użyciu opioidu (tiopental/fentanyl/midazolam) lub propofolu. Średnia farmakodynamika cisatracurium w zależności od wielkości stosowanej dawki Początkowa dawka cisatracurium mg/kg mc: 0,1; Rodzaj znieczulenia: opioid; Czas do 90% zniesienia T1* (minuty): 3,4; Czas do maksymalnego zniesienia T1* (minuty): 4,8; Czas do 25% samoistnego powrotu T1* (minuty): 45. Początkowa dawka cisatracurium mg/kg mc: 0,15; Rodzaj znieczulenia: propofol; Czas do 90% zniesienia T1* (minuty): 2,6; Czas do maksymalnego zniesienia T1* (minuty): 3,5; Czas do 25% samoistnego powrotu T1* (minuty): 55. Początkowa dawka cisatracurium mg/kg mc: 0,2; Rodzaj znieczulenia: opioid; Czas do 90% zniesienia T1* (minuty): 2,4; Czas do maksymalnego zniesienia T1* (minuty): 2,9; Czas do 25% samoistnego powrotu T1* (minuty): 65. Początkowa dawka cisatracurium mg/kg mc: 0,4; Rodzaj znieczulenia: opioid; Czas do 90% zniesienia T1* (minuty): 1,5; Czas do maksymalnego zniesienia T1* (minuty): 1,9; Czas do 25% samoistnego powrotu T1* (minuty): 91. * Pojedyncza odpowiedź skurczowa T1, a także pierwsza składowa odpowiedź mięśnia przywodziciela kciuka na ciąg czterech bodźców wywołana supramaksymalną stymulacją elektryczną nerwu łokciowego. Znieczulenie enfluranem lub izofluranem może wydłużyć czas skutecznego klinicznie działania początkowej dawki cisatracurium nawet o 15%. Dawka podtrzymująca Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego można przedłużyć stosując podtrzymujące dawki cisatracurium. Dawka 0,03 mg/kg mc., podana podczas znieczulania opioidami lub propofolem, przedłuża klinicznie skuteczny blok o około 20 minut. Stosowanie kolejnych dawek podtrzymujących nie wydłuża czasu ich działania. Samoistne ustępowanie Szybkość samoistnego ustępowania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego jest niezależna od wielkości podanej dawki cisatracurium. Podczas znieczulania opioidami lub propofolem średni czas ustępowania od 25% do 75% i od 5% do 95% bloku wynosi odpowiednio około 13 i 30 minut. Odwracanie Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołany przez cisatracurium można łatwo odwrócić podając standardowe dawki inhibitorów acetylocholinoesterazy. Po podaniu leku powodującego odwrócenie bloku w momencie powrotu średnio 10% odpowiedzi T1, średni czas ustępowania od 25% do 75% bloku oraz do pełnego ustąpienia klinicznych objawów bloku (T4:T1 \geq 0,7) wynosi odpowiednio 4 i 9 minut. Dzieci i młodzież Intubacja dotchawicza (dzieci w wieku od 1 miesiąca do 12 lat) Podobnie jak u dorosłych początkowa dawka cisatracurium wynosi 0,15 mg/kg mc., podawana w szybkim wstrzyknięciu trwającym 5-10 sekund. Ta dawka stwarza dobre do doskonałych warunki do intubacji dotchawiczej po upływie 120 sekund od podania. Dane farmakodynamiczne dotyczące tej dawki przedstawiono poniżej. Zastosowanie cisatracurium do intubacji u dzieci w klasie ASA III-IV nie było badane. Są ograniczone dane dotyczące stosowania cisatracurium u dzieci w wieku poniżej 2 lat, poddawanych długotrwałym lub rozległym zabiegom chirurgicznym. U dzieci

w wieku od 1 miesiąca do 12 lat cisatrakurium wykazuje krótszy czas efektywnego trwania i szybsze spontaniczne ustępowanie bloku w porównaniu z obserwowanymi u dorosłych w podobnych warunkach znieczulenia ogólnego. Zostały zaobserwowane niewielkie różnice w profilu farmakodynamicznym między dziećmi w wieku 1-11 miesięcy życia i 1 roku do 12 lat. Szczegóły zostały przedstawione poniżej. *Dzieci w wieku 1 miesiąca do 11 miesięcy* Dawka cisatrakurium (mg/kg mc.): 0,15; Rodzaj znieczulenia: halotan; Czas do 90% zniesienia (minuty): 1,4; Czas do maksymalnego zniesienia (minuty): 2,0; Czas do 25% samoistnego powrotu T1 (minuty): 52. Dawka cisatrakurium (mg/kg mc.): 0,15; Rodzaj znieczulenia: opiooid; Czas do 90% zniesienia (minuty): 1,4; Czas do maksymalnego zniesienia (minuty): 1,9; Czas do 25% samoistnego powrotu T1 (minuty): 47. *Dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat* Dawka cisatrakurium (mg/kg mc.): 0,15; Rodzaj znieczulenia: halotan; Czas do 90% zniesienia (minuty): 2,3; Czas do maksymalnego zniesienia (minuty): 3,0; Czas do 25% samoistnego powrotu T1 (minuty): 43. Dawka cisatrakurium (mg/kg mc.): 0,15; Rodzaj znieczulenia: opiooid; Czas do 90% zniesienia (minuty): 2,6; Czas do maksymalnego zniesienia (minuty): 3,6; Czas do 25% samoistnego powrotu T1 (minuty): 38. Jeżeli cisatrakurium nie jest wymagany do intubacji: można zastosować dawki mniejsze niż 0,15 mg/kg mc. Dane farmakodynamiczne dotyczące dawek 0,08 i 0,1 mg/kg mc. u dzieci w wieku 2-12 lat zostały przedstawione poniżej. *Dzieci w wieku od 2 do 12 lat* Dawka cisatrakurium (mg/kg mc.): 0,08; Rodzaj znieczulenia: halotan; Czas do 90% zniesienia (minuty): 1,7; Czas do maksymalnego zniesienia (minuty): 2,5; Czas do 25% samoistnego powrotu T1 (minuty): 31. Dawka cisatrakurium (mg/kg mc.): 0,1; Rodzaj znieczulenia: opiooid; Czas do 90% zniesienia (minuty): 1,7; Czas do maksymalnego zniesienia (minuty): 2,8; Czas do 25% samoistnego powrotu T1 (minuty): 28. Podawanie cisatrakurium po zastosowaniu suksametonium nie było badane u dzieci i młodzieży. Podczas stosowania halotanu można oczekiwać przedłużenia o 20% klinicznie skutecznego działania dawki cisatrakurium. Nie są dostępne informacje dotyczące stosowania cisatrakurium u dzieci podczas znieczulenia innymi środkami znieczulającymi z grupy chlorowcowanych węglowodorów, ale można się spodziewać, że te środki również przedłużają klinicznie skuteczne działanie dawki produktu cisatrakurium. Dawka podtrzymująca (dzieci w wieku od 2 do 12 lat) Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego można przedłużyć podając podtrzymujące dawki cisatrakurium. U dzieci w wieku od 2 do 12 lat dawka 0,02 mg/kg mc., podana podczas znieczulenia halotanem, przedłuża klinicznie skuteczny blok o około 9 minut. Stosowanie kolejnych dawek podtrzymujących nie wydłuża czasu ich działania. Nie ma wystarczających danych, aby przedstawić specyficzne zalecenia dotyczące podtrzymującego dawkowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Niemniej jednak, bardzo ograniczone dane z badań klinicznych u dzieci w wieku poniżej 2 lat sugerują, że dawka podtrzymująca 0,03 mg/kg mc. może przedłużać klinicznie skuteczny blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego do 25 minut, podczas opiooidowego znieczulenia ogólnego. Samoistne ustępowanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego Szybkość samoistnego ustępowania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego jest niezależna od wielkości podanej dawki cisatrakurium. Podczas znieczulenia opiooidami lub halotanem mediana czasu ustępowania od 25% do 75% i od 5% do 95% bloku wynosi odpowiednio około 11 i 28 minut. Odwracanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołany cisatrakurium można łatwo odwrócić podając standardowe dawki inhibitorów acetylocholinoesterazy. Średni czas ustępowania od 25% do 75% bloku oraz do pełnego ustąpienia klinicznych objawów bloku (T4:T1 \geq 0,7) wynosi odpowiednio około 2 i 5 minut, po podaniu środka powodującego odwrócenie bloku w momencie powrotu średnio 13% odpowiedzi T1. - Podanie w postaci infuzji Dawkowanie u dorosłych i dzieci w wieku od 2 do 12 lat W celu podtrzymania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego produkt Cisatracurium Kalceks można stosować w postaci infuzji. Po wystąpieniu objawów samoistnego ustępowania bloku, zalecana początkowa szybkość infuzji 3 μ g/kg mc./min (0,18 mg/kg mc./h) pozwala przywrócić zahamowanie 89-99% odpowiedzi T1. Po początkowym okresie, potrzebnym do ustabilizowania się bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, szybkość infuzji od 1 do 2 μ g/kg mc./min (od 0,06 do 0,12 mg/kg mc./h) powinna być wystarczająca by utrzymać zablokowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w podanym zakresie u większości pacjentów. Zmniejszenie szybkości infuzji nawet o 40% może być konieczne, jeśli cisatrakurium jest podawane podczas znieczulenia izofluranem lub enfluranem. Szybkość infuzji zależy od stężenia cisatrakurium w roztworze do infuzji, od niezbędnego stopnia zablokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego oraz od masy ciała pacjenta. Poniżej podane są zalecenia co do szybkości infuzji nierozcieńczonego produktu Cisatracurium Kalceks, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji. Szybkość podawania produktu Cisatracurium Kalceks (2 mg/ml) w postaci infuzji Masa ciała pacjenta (kg): 20; Dawka (μ g/kg/min) 1,0; Szybkość infuzji(ml/h): 0,6; Dawka (μ g/kg/min) 1,5; Szybkość infuzji(ml/h): 0,9; Dawka (μ g/kg/min) 2,0; Szybkość infuzji(ml/h): 1,2; Dawka (μ g/kg/min) 3,0; Szybkość infuzji(ml/h): 1,8. Masa ciała pacjenta (kg): 70; Dawka (μ g/kg/min) 1,0; Szybkość infuzji (ml/h): 2,1; Dawka (μ g/kg/min) 1,5; Szybkość

infuzji (ml/h): 3,2; Dawka ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) 2,0; Szybkość infuzji(ml/h): 4,2; Dawka ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) 3,0; Szybkość infuzji (ml/h): 6,3. Masa ciała pacjenta (kg): 100; Dawka ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) 1,0; Szybkość infuzji (ml/h): 3,0; Dawka ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) 1,5; Szybkość infuzji (ml/h): 4,5; Dawka ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) 2,0; Szybkość infuzji (ml/h): 6,0; Dawka ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) 3,0; Szybkość infuzji(ml/h): 9,0. Ciągły wlew o stałej szybkości nie wiązał się z postępującym zwiększeniem lub zmniejszeniem stopnia zablokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Samoistne ustępowanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po zaprzestaniu infuzji zachodzi z szybkością porównywalną do jego ustępowania po pojedynczym podaniu we wstrzyknięciu dożylnym. - Dawkowanie u pacjentów w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT) Cisatrakurium może być podawane w szybkim wstrzyknięciu dożylnym i (lub) w postaci infuzji dorosłym pacjentom w OIT. Początkowo zaleca się podawanie dorosłym pacjentom w OIT cisatrakurium w postaci infuzji z szybkością 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min (0,18 mg/kg mc./h). U pacjentów mogą wystąpić duże różnice osobnicze w wielkości koniecznej dawki i mogą one ulegać zmniejszeniu lub zwiększeniu w miarę upływu czasu. Szybkość infuzji w badaniach klinicznych wynosiła średnio 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min [zakres od 0,5 do 10,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min (0,03 do 0,6 mg/kg mc./h)]. Średni czas samoistnego całkowitego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po długotrwałym (do 6 dni) podawaniu cisatrakurium w postaci infuzji u pacjentów w OIT, wynosił około 50 minut. Profil samoistnego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po stosowaniu cisatrakurium w postaci infuzji u pacjentów w OIT jest niezależny od czasu trwania infuzji. Szczególne grupy pacjentów Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku Pacjenci w podeszłym wieku nie wymagają zmiany dawkowania. U tych pacjentów parametry farmakodynamiczne cisatrakurium są podobne do występujących u osób młodszych, chociaż tak jak w przypadku innych środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, początek działania leku może wystąpić nieco później. Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek Pacjenci z niewydolnością nerek nie wymagają zmiany dawkowania. U tych pacjentów właściwości farmakodynamiczne cisatrakurium są podobne do występujących u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, ale początek działania może wystąpić nieco później. Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby Pacjenci w krańcowych stadiach niewydolności wątroby nie wymagają zmiany dawkowania. U tych pacjentów właściwości farmakodynamiczne cisatrakurium są podobne do obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, ale początek działania może wystąpić nieco wcześniej. Dawkowanie u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi Podawanie cisatrakurium w szybkim wstrzyknięciu (trwającym 5-10 sekund) dorosłym pacjentom z poważnymi chorobami sercowo-naczyniowymi (Klasa I-III wg skali New York Heart Association) poddawanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) nie było związane z klinicznie istotną zmianą parametrów sercowo- naczyniowych po żadnej z badanych dawek (do 0,4 mg/kg mc. włącznie (8 x ED₉₅)). Jednakże dane dotyczące zastosowania dawek powyżej 0,3 mg/kg mc. w tej populacji pacjentów są ograniczone. Zastosowanie cisatrakurium u dzieci poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym nie było badane. Dawkowanie u noworodków (w wieku poniżej 1 miesiąca) Stosowanie cisatrakurium u noworodków nie jest zalecane, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej populacji. Sposób podawania Podanie dożylnie (iv.). Instrukcje dotyczące rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego. **Przeciwwskazania.** Nadwrażliwość na cisatrakurium, atrakurium lub kwas benzenosulfonowy lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** *Ostrzeżenia wynikające z właściwości produktu* Cisatrakurium poraża mięśnie oddechowe podobnie jak inne mięśnie szkieletowe, nie wpływając, według obecnego stanu wiedzy, na świadomość i próg odczuwania bólu. Cisatrakurium powinno być podawane wyłącznie przez anestezjologa lub lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu i działaniu środków wywołujących zablokowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego lub pod ich nadzorem, w warunkach umożliwiających wykonanie intubacji dotchawiczej, zastosowanie wentylacji kontrolowanej oraz odpowiednie wysycenie krwi tętniczej tlenem. Należy zachować dużą ostrożność podczas podawania cisatrakurium pacjentom, u których wystąpiła nadwrażliwość na inne środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, ponieważ istnieją doniesienia o dużej częstotliwości występowania nadwrażliwości krzyżowej (większej niż 50%) między lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Cisatrakurium nie wykazuje istotnych właściwości wagiolitycznych lub właściwości blokowania zwojów nerwowych. Z tego powodu cisatrakurium nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na częstość akcji serca i nie przeciwdziała bradykardii wywołanej przez wiele leków stosowanych w celu wywołania znieczulenia ogólnego lub przez pobudzenie nerwu błędnego w czasie zabiegu chirurgicznego. Pacjenci z miastenią lub z innymi zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wykazują znacznie większą wrażliwość na działanie środków wywołujących blok niedepolaryzacyjny. U tych pacjentów zaleca się podawanie początkowej dawki nie większej niż 0,02 mg/kg masy ciała. Ciężkie zaburzenia kwasowo-zasadowe lub elektrolitowe w surowicy mogą zwiększać lub zmniejszać wrażliwość pacjentów na działanie środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Nie są dostępne informacje o zastosowaniu cisatrakurium u noworodków w wieku poniżej 1 miesiąca, ponieważ nie było ono badane w tej populacji pacjentów. Nie badano działania cisatrakurium u pacjentów z hipertermią złośliwą w wywiadzie. Badania przeprowadzone u świń z predyspozycją do wystąpienia hipertermii złośliwej wykazują, że cisatrakurium nie wyzwała tego zespołu. Brak badań dotyczących stosowania cisatrakurium u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym w warunkach indukowanej hipotermii (25-28°C). Tak jak w przypadku innych środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, można spodziewać się, że szybkość infuzji niezbędna do utrzymania odpowiedniego zwiotczenia będzie w tych warunkach znacznie mniejsza. Nie badano działania cisatrakurium u pacjentów z oparzeniami; jednak, podobnie jak w przypadku innych środków wywołujących blok niedepolaryzacyjny, u pacjentów z oparzeniami czas działania cisatrakurium może być krótszy, a dawki niezbędne do zastosowania większe. Produkt Cisatracurium Kalceks jest roztworem hipotonicznym i nie wolno podawać go łącznie z przetaczaną krwią, w jednym cewniku dożylnym. *Pacjenci w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT)* Podczas podawania zwierzętom laboratoryjnym laudanozyny (metabolit cisatrakurium i atrakurium) w dużych dawkach, obserwowano przemijający spadek ciśnienia krwi, a u niektórych gatunków wzmoczenie efektów pobudzeniowych mózgu. U najbardziej wrażliwych gatunków zwierząt, działanie to wystąpiło przy stężeniach laudanozyny w osoczu podobnych do tych, które obserwowano u niektórych pacjentów w OIT po podaniu długotrwałej infuzji atrakurium. W związku z mniejszą wymaganą szybkością infuzji cisatrakurium, stężenia laudanozyny w osoczu wynoszą około 1/3 stężeń obserwowanych po infuzji atrakurium. Pojawiły się nieliczne doniesienia, że u pacjentów w OIT, którym podawano atrakurium i inne leki, obserwowano drgawki. Pacjenci ci mieli zwykle jedno lub więcej schorzeń predysponujących do drgawek (np. uraz czaszki, hipoksyna encefalopatia, obrzęk mózgu, wirusowe zapalenie mózgu, mocznica). Nie ustalono związku przyczynowego tych obserwacji z laudanozyną. **Działania niepożądane.** Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). *Zaburzenia układu immunologicznego* Bardzo rzadko: reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny. Po podaniu leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznych o różnym stopniu ciężkości, w tym wstrząs anafilaktyczny. Istnieją doniesienia o bardzo rzadkim występowaniu ciężkich reakcji anafilaktycznych u pacjentów otrzymujących produkt cisatrakurium w połączeniu z jednym lub kilkoma innymi lekami anestetycznymi. *Zaburzenia serca* Często: bradykardia. *Zaburzenia naczyniowe* Często: hipotensja; Niezbyt często: zaczerwienienie skóry. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* Niezbyt często: skurcz oskrzeli. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* Niezbyt często: wysypka. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej* Bardzo rzadko: miopatia, osłabienie siły mięśniowej. Nieliczne prace donoszą o występowaniu u ciężko chorych pacjentów w oddziałach intensywnej terapii osłabienia siły mięśniowej i (lub) miopatii po przedłużonym podawaniu leków zwiotczających mięśnie szkieletowe. Większość pacjentów otrzymywała równocześnie leki kortykosteroidowe. Nie zostało potwierdzone, że występowanie tych objawów było związane przyczynowo ze stosowaniem cisatrakurium. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS KALCEKS, Krustpils iela 71E, 1057 Rīga, Łotwa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 25584 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym - Lz.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Dexmedetomidine Kalceks, 100 mikrogramów/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Koncentrat jest klarownym, bezbarwnym lub żółtawym roztworem o pH 4,5 - 7,0. **Skład jakościowy i ilościowy.** 1 ml koncentratu zawiera deksmedetomidyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 100 mikrogramom deksmedetomidyny. Każda ampułka o pojemności 2 ml zawiera 200 mikrogramów deksmedetomidyny. Każda fiolka (objętość napełnienia 4 ml) zawiera 400 mikrogramów deksmedetomidyny. Każda fiolka (objętość napełnienia 10 ml) zawiera 1000 mikrogramów deksmedetomidyny. Stężenie gotowego roztworu po rozcieńczeniu powinno wynosić albo 4 mikrogramy/ml, albo 8 mikrogramów/ml.

Wskazania do stosowania. Produkt leczniczy przeznaczony do sedacji dorosłych pacjentów Oddziału Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM) wymagających poziomu sedacji nie głębszego niż pobudzenie w reakcji na głos (odpowiada poziomowi od 0 do -3 w skali Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)). Produkt leczniczy przeznaczony do sedacji niezaintubowanych pacjentów przed i (lub) podczas procedur diagnostycznych lub zabiegów chirurgicznych wymagających sedacji, np. sedacji proceduralnej/z zachowaniem świadomości. **Dawkowanie i sposób podawania.** *Sedacja dorosłych pacjentów w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM) wymagających poziomu sedacji nie głębszego niż pobudzenie w reakcji na głos (poziom od 0 do -3 w skali Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)).* Wyłącznie do stosowania w warunkach szpitalnych. Produkt leczniczy Dexmedetomidine Kalceks powinien podawać pracownik opieki medycznej wyspecjalizowany w leczeniu pacjentów wymagających intensywnej opieki. Dawkowanie U pacjentów już zaintubowanych i znieczulonych można rozpocząć stosowanie deksmedetomidyny w początkowej dawce dożyłnej 0,7 mikrogramów/kg m.c./h i stopniowo ją dostosowywać, w zakresie dawek od 0,2 do 1,4 mikrogramów/kg m.c./h w zależności od reakcji pacjenta na lek, w celu osiągnięcia pożądanego poziomu sedacji. U pacjentów ostatecznych należy brać pod uwagę mniejszą dawkę początkową. Deksmetomidyna jest bardzo silnym lekiem i szybkość infuzji podano w dawce na godzinę. Po dostosowaniu dawki, uzyskanie na nowo stabilnego poziomu sedacji u pacjenta może trwać nawet godzinę. *Dawka maksymalna* Nie należy przekraczać dawki 1,4 mikrogramów/kg m.c./h. Pacjentom, u których nie udało się uzyskać odpowiedniego poziomu sedacji po podaniu maksymalnej dawki deksmedetomidyny, należy podać inny środek do sedacji. Nie zaleca się stosowania dawki wysycającej deksmedetomidyny do sedacji w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej, ponieważ jej stosowanie wiąże się ze zwiększeniem działań niepożądanych. W razie potrzeby można podać propofol lub midazolam do czasu, aż deksmedetomidyna zacznie działać. *Okres stosowania* Nie ma doświadczenia w stosowaniu deksmedetomidyny dłużej niż 14 dni. Stosowanie produktu Dexmedetomidine Kalceks dłużej niż przez taki okres wymaga regularnych ponownych ocen. *Sedacja niezaintubowanych pacjentów przed i (lub) podczas procedur diagnostycznych lub zabiegów chirurgicznych wymagających sedacji, np. sedacji proceduralnej/z zachowaniem świadomości.* Deksmetomidyna może być podawana tylko przez personel medyczny przeszkolony w opiece anestezyjologicznej nad pacjentami w sali operacyjnej lub podczas procedur diagnostycznych. Jeśli deksmedetomidyna jest poddawana do wywołania sedacji z zachowaną świadomością, pacjent powinien być w sposób ciągły monitorowany przez osobę, która nie jest zaangażowana w procedurę diagnostyczną, ani zabieg chirurgiczny. Pacjenta należy w ciągły sposób monitorować, czy nie występują wczesne objawy niedociśnienia, nadciśnienia, bradykardii, depresji oddechowej, niedrożności dróg oddechowych, bezdechu, duszności i (lub) desaturacji krwi tlenem. Powinien być dostępny tlen do natychmiastowego podania, w razie wskazania. Należy monitorować wysycenie krwi tlenem za pomocą pulsoksymetrii. Deksmetomidyna jest podawana w infuzji nasycającej, a następnie w infuzji podtrzymującej. W zależności od zabiegu można zastosować jednocześnie miejscowe znieczulenie lub analgezję, w celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego. W przypadku bolesnych zabiegów lub gdy konieczne jest głębokie uspokojenie, zaleca się zastosowanie dodatkowego leku przeciwbólowego lub sedatywnego (na przykład opioidy, midazolam lub propofol). Szacuje się, że farmakokinetyczny okres półtrwania deksmedetomidyny w fazie dystrybucji wynosi około 6 minut, co należy wziąć pod uwagę przy ocenie właściwego czasu dostosowania dawki, uwzględniając działanie innych podawanych leków, w celu uzyskania pożądanego efektu klinicznego deksmedetomidyny. *Rozpoczynanie sedacji proceduralnej* Podanie w infuzji nasycającej dawki 1 mikrograma/kg m.c. przez 10 minut. W przypadku mniej inwazyjnych procedur, takich jak zabiegi okulistyczne, może wystarczyć dawka 0,5 mikrograma/kg m.c. przez 10 minut *Podtrzymanie sedacji proceduralnej* Infuzję podtrzymującą rozpoczyna się zazwyczaj od dawki 0,6 - 0,7 mikrograma/kg m.c./h i stopniowo dostosowuje do uzyskania wymaganego działania klinicznego, w zakresie dawek od 0,2 mikrograma/kg m.c./h do 1 mikrograma/kg m.c./h. Szybkość infuzji podtrzymującej należy dostosować do docelowego poziomu sedacji. Specjalne grupy pacjentów *Pacjenci w podeszłym wieku* Zazwyczaj nie jest konieczne

dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Wydaje się, iż ryzyko wystąpienia niedociśnienia jest większe u pacjentów w podeszłym wieku, niemniej jednak ograniczone dane dotyczące sedacji proceduralnej nie wskazują wyraźnej zależności od dawki. *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek* U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki. *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby* Deksmedetomidyna jest metabolizowana w wątrobie i należy stosować ją ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Można rozważyć stosowanie zmniejszonej dawki podtrzymującej. *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności deksmedetomidyny u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Obecnie dostępne dane przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego, ale nie jest możliwe podanie zaleceń dawkowania. Sposób podawania Produkt leczniczy Dexmedetomidine Kalceks należy podawać wyłącznie jako rozcieńczoną infuzję dożylną za pomocą zestawu do kontrolowanej infuzji. Instrukcje dotyczące rozcieńczenia leku przed podaniem znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego. **Przeciwwskazania.** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Zaawansowany blok serca (2 lub 3 stopnia), jeśli nie jest stosowana stymulacja serca. Niekontrolowane niedociśnienie tętnicze. Ostre choroby naczyniowo-mózgowe. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Monitorowanie Produkt leczniczy Dexmedetomidine Kalceks jest przeznaczony do podawania na oddziale intensywnej opieki medycznej, w sali operacyjnej lub na sali zabiegowej i nie zaleca się stosowania go w innych warunkach. Podczas infuzji deksmedetomidyny u wszystkich pacjentów należy prowadzić ciągłe monitorowanie pracy serca. U pacjentów bez zastosowanej intubacji należy monitorować oddychanie w związku z ryzykiem wystąpienia depresji oddechowej oraz, w niektórych przypadkach, bezdechu. Całkowite ustąpienie działania deksmedetomidyny występuje zazwyczaj po około jednej godzinie po podaniu produktu leczniczego. Jeśli produkt leczniczy użyto w warunkach ambulatoryjnych, konieczne jest dla bezpieczeństwa pacjenta kontynuowanie ścisłego monitorowania jeszcze przez przynajmniej godzinę (lub dłużej, w zależności od jego stanu). Ogólne środki ostrożności Deksmedetomidyny nie należy podawać w bolusie. Nie zaleca się również podawania produktu w dawce nasycającej w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej. Użytkownicy powinni być przygotowani do wdrożenia innego rodzaju sedacji do kontroli ostrego pobudzenia lub podczas zabiegów, szczególnie przez pierwsze godziny ich trwania. Jeśli podczas sedacji proceduralnej konieczne jest szybkie zwiększenie poziomu sedacji, można podać inny środek o działaniu uspokajającym w małym bolusie. Zauważono, że niektórzy pacjenci otrzymujący deksmedetomidynę po stymulacji byli pobudzeni i przytomni. Sam ten fakt, gdy brak innych klinicznych oznak i objawów, nie dowodzi nieskuteczności leku. Deksmedetomidyna zwykle nie wywołuje głębokiej sedacji i pacjentów można łatwo wybudzić. Dlatego deksmedetomidyna nie jest odpowiednia u pacjentów, którzy nie będą tolerować takiego profilu działania, na przykład u pacjentów wymagających ciągłej głębokiej sedacji. Nie należy stosować deksmedetomidyny jako środka do znieczulenia ogólnego, indukującego intubację, ani w celu osiągnięcia sedacji podczas stosowania środka zwiotczającego mięśnie. Deksmedetomidyna nie ma działania przeciwdrgawkowego, jak niektóre inne leki sedacyjne, dlatego nie będzie hamowała pierwotnych napadów drgawkowych. Należy zachować ostrożność podczas stosowania deksmedetomidyny w skojarzeniu z innymi substancjami uspokajającymi lub na układ krążenia, ponieważ może wystąpić efekt addycyjny. Nie zaleca się stosowania deksmedetomidyny w sedacji kontrolowanej przez pacjenta. Nie ma dostępnych odpowiednich danych. Jeśli deksmedetomidyna podawana jest w warunkach ambulatoryjnych, wymagana jest obecność osoby towarzyszącej pacjentowi podczas opuszczania przez niego miejsca, w którym podano lek. Pacjentom należy zalecić, aby powstrzymali się od prowadzenia pojazdów lub wykonywania innych niebezpiecznych czynności oraz, w miarę możliwości, unikali stosowania innych środków, które mogą mieć działanie uspokajające (np. benzodiazepiny, opioidy, alkohol) przez odpowiedni czas. Należy wziąć pod uwagę działanie deksmedetomidyny, rodzaj zabiegu, jednocześnie podawane leki, wiek i stan ogólny pacjenta. Należy zachować ostrożność podczas podawania deksmedetomidyny pacjentom w podeszłym wieku. Pacjenci w podeszłym wieku, powyżej 65 lat, są bardziej podatni na hipotonię podczas podawania deksmedetomidyny, w tym w dawce wysycającej, w celu wykonania zabiegu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki. Wpływ na układ krążenia i środki ostrożności Deksmedetomidyna zmniejsza częstość akcji serca i obniża ciśnienie krwi za pośrednictwem centralnej sympatolizy, ale w większym stężeniu powoduje wężenie naczyń obwodowych, co prowadzi do nadciśnienia. Dlatego deksmedetomidyna nie jest odpowiednia u pacjentów z ciężką niestabilnością sercowo-naczyniową. Należy zachować ostrożność w wypadku podawania deksmedetomidyny pacjentom z wcześniej występującą bradykardią. Dane dotyczące działania deksmedetomidyny u pacjentów, których częstość skurczów serca wynosi <60, są bardzo ograniczone i należy zachować szczególną ostrożność u takich

osób. Zazwyczaj bradykardia nie wymaga leczenia, ale w razie konieczności powinna zareagować na podanie leków przeciwocholinergicznych lub zmniejszenie dawki produktu Dexmedetomidine Kalceks. Pacjenci o dużej sprawności fizycznej i spowolnionej częstości spoczynkowej skurczów serca mogą być szczególnie wrażliwi na bradykardiogenne działanie agonistów receptorów alfa 2 i zgłaszano przypadki przemijającego zahamowania zatokowego. Zgłaszano również przypadki zatrzymania akcji serca, często poprzedzone bradykardią lub blokiem przedsionkowo-komorowym. Działanie deksmedetomidyny obniżające ciśnienie krwi może mieć duże znaczenie u pacjentów z wcześniej występującym niskim ciśnieniem krwi (szczególnie, jeśli nie ustępuje po podaniu leków wazopresyjnych), hipowolemią, przewlekłym niedociśnieniem krwi lub zmniejszoną rezerwą czynnościową serca, jak u pacjentów z ciężką dysfunkcją komorową i pacjentów w podeszłym wieku; w takich wypadkach uzasadnione jest zachowanie szczególnej ostrożności. Zazwyczaj niedociśnienie nie wymaga specjalnego leczenia, ale w razie potrzeby należy być przygotowanym na interwencję polegającą na zmniejszeniu dawki, podaniu płynów i/lub leków zwężających naczynia krwionośne. U pacjentów z zaburzeniami obwodowej aktywności autonomicznej (np. w związku z urazem rdzenia kręgowego) zmiany hemodynamiczne po rozpoczęciu podawania deksmedetomidyny mogą być bardziej nasilone. Należy zachować ostrożność lecząc takich pacjentów. Przemijające nadciśnienie obserwowano głównie podczas podawania dawki wysycającej w związku z działaniem deksmedetomidyny zwężającym obwodowe naczynia krwionośne; nie zaleca się stosowania dawki wysycającej podczas sedacji w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej. Leczenie nadciśnienia na ogół nie było konieczne, ale wskazane może być zmniejszenie szybkości ciągłej infuzji. Miejscowe zwężenie naczyń krwionośnych przy większym stężeniu może mieć szczególne znaczenie u pacjentów z chorobą niedokrwienią serca lub ciężką chorobą mózgowo-naczyniową. Chorych tych należy objąć ścisłą obserwacją. Jeśli u pacjentów pojawiają się objawy choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego lub mózgu, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania produktu. Należy zachować ostrożność w wypadku podawania deksmedetomidyny podczas znieczulenia podopajęczynówkowego lub zewnątrzoponowego, z uwagi na możliwe zwiększone ryzyko niedociśnienia lub bradykardii. *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby* Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ zwiększenie dawki może zwiększać ryzyko działań niepożądanych, nadmiernej sedacji lub przedłużonego działania produktu ze względu na zmniejszony klirens deksmedetomidyny u takich pacjentów. *Pacjenci z zaburzeniami neurologicznymi* Doświadczenie dotyczące stosowania deksmedetomidyny w ciężkich zaburzeniach neurologicznych, takich jak urazy głowy i po operacji neurochirurgicznej, jest ograniczone. W takich przypadkach produkt należy stosować ostrożnie, zwłaszcza jeśli wymagana jest głęboka sedacja. Deksmedetomidyna może zmniejszać przepływ krwi w mózgu oraz ciśnienie wewnątrzczaszkowe, co należy brać pod uwagę podczas wyboru leku. *Inne* Po nagłym odstawieniu długotrwale stosowanych agonistów receptorów alfa 2 rzadko występował zespół odstawienia. Należy brać taką możliwość pod uwagę, jeśli u pacjenta występuje pobudzenie i nadciśnienie wkrótce po przerwaniu podawania deksmedetomidyny. Deksmedetomidyna może wywoływać hipertermię, która może być odporna na tradycyjne metody chłodzenia. Należy przerwać stosowanie deksmedetomidyny w razie uporczywej niewyjaśnionej gorączki i nie należy stosować produktu u pacjentów wrażliwych na hipertermię złośliwą. W związku z leczeniem deksmedetomidyną zgłaszano występowanie moczołki prostej. W razie wystąpienia wielomoczu zaleca się przerwanie stosowania deksmedetomidyny i zbadanie stężenia sodu w surowicy oraz osmolalności moczu. Produkt leczniczy Dexmedetomidine Kalceks zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 ml, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane.** *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Sedacja dorosłych pacjentów w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM)* Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych po podaniu deksmedetomidyny w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej należą niedociśnienie, nadciśnienie i bradykardia, występujące odpowiednio u 25%, 15% i 13% pacjentów. Niedociśnienie i bradykardia są również najczęstszymi ciężkimi działaniami związanymi z deksmedetomidyną występującymi odpowiednio u 1,7% i 0,9% losowo wybranych pacjentów Oddziału Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM). *Sedacja proceduralna/z zachowaniem świadomości* Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych po zastosowaniu deksmedetomidyny do sedacji proceduralnej należą: - niedociśnienie tętnicze (55% w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę vs. 30% w grupie otrzymującej placebo); - depresja oddechowa (38% w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę vs. 35% w grupie otrzymującej placebo); - bradykardia (14% w grupie pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę vs. 4% w grupie otrzymującej placebo). Działania niepożądane podane poniżej pochodzą z zebranych danych z badań klinicznych przeprowadzonych w oddziałach intensywnej opieki medycznej. Działania niepożądane podano zgodnie z częstością występowania,

od najczęstszych, zgodnie z następującą klasyfikacją: 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 ($< 1/10\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Działania niepożądane**
Zaburzenia endokrynologiczne Częstość nieznaną: moczówka prosta. **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** Często: hiperglikemia, hipoglikemia; Niezbyt często: kwasica metaboliczna, hipoałbuminemia. **Zaburzenia psychiczne** Często: pobudzenie; Niezbyt często: omamy. **Zaburzenia serca** Bardzo często: bradykardia^{1,2}; Często: choroba niedokrwienna serca lub zawał, tachykardia; Niezbyt często: blok przedsionkowo-komorowy¹, zmniejszenie pojemności minutowej serca, zatrzymanie akcji serca¹. **Zaburzenia naczyniowe** Bardzo często: niedociśnienie^{1,2}, nadciśnienie^{1,2}. **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** Bardzo często: depresja oddechowa^{2,3}; Niezbyt często: duszność, bezdech. **Zaburzenia żołądka i jelit** Często: nudności², wymioty, suchość w jamie ustnej²; Niezbyt często: wzdęcie brzucha. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** Często: zespół odstawienia, hipertermia; Niezbyt często: nieskuteczność leku, pragnienie. ¹ Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”.² Działania niepożądane obserwowane także w badaniach dotyczących sedacji proceduralnej. ³ Częstość występowania „Często” w badaniach dotyczących sedacji w OIOM. **Opis wybranych działań niepożądanych** Niedociśnienie lub bradykardia o znaczeniu klinicznym powinny być leczone zgodnie z opisem znajdującym się w Charakterystyce Produktu Leczniczego. U stosunkowo zdrowych uczestników badania nieleczonych na OIOM, którym podawano deksmedetomidynę, bradykardia rzadko prowadziła do zahamowania zatokowego lub pauzy. Objawy ustępowały po podniesieniu kończyn dolnych lub podaniu leków przeciwcholinergicznym, takich jak atropina lub glikopirolan. W odosobnionych przypadkach, u pacjentów z wcześniejszą bradykardią, nastąpiła progresja bradykardii do okresów asystolii. Zgłaszano również przypadki zatrzymania akcji serca, często poprzedzone bradykardią lub blokiem przedsionkowo-komorowym. Nadciśnienie było związane ze stosowaniem dawki wysycającej i takie działanie można zminimalizować, unikając podawania takiej dawki lub zmniejszając szybkości infuzji, lub wielkość dawki wysycającej. **Dzieci i młodzież** U dzieci > 1 miesiąca życia, głównie w okresie pooperacyjnym, obserwowanych w okresie do 24 godzin na OIOM, wykazano podobny profil bezpieczeństwa, jak u dorosłych. Dane dotyczące noworodków (28-44 tydzień ciąży) są bardzo nieliczne i ograniczone do dawki podtrzymującej $\leq 0,2$ mcg/kg m.c./h. W piśmiennictwie omówiono pojedynczy przypadek bradykardii hipotermicznej u noworodka. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS KALCEKS, Krustpils iela 71E, 1057 Rīga, Łotwa, tel.: +371 67083320, e-mail: kalceks@kalceks.lv. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 25395 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania - Rpz.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Midazolam Kalceks, 1 mg/ml i 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji. Przejrzysty, bezbarwny roztwór. pH 2,9-3,7. Osmolalność 275-305 mOsmol/kg.

Skład jakościowy i ilościowy. *Midazolam Kalceks, 1 mg/ml* 1 ml roztworu zawiera 1 mg midazolamu (w postaci chlorowodoru). Jedna ampułka z 5 ml roztworu zawiera 5 mg midazolamu. *Midazolam Kalceks, 5 mg/ml* 1 ml roztworu zawiera 5 mg midazolamu (w postaci chlorowodoru). Jedna ampułka z 1 ml roztworu zawiera 5 mg midazolamu. Jedna ampułka z 3 ml roztworu zawiera 15 mg midazolamu. Jedna ampułka z 10 ml roztworu zawiera 50 mg midazolamu. **Substancja pomocnicza o znanym działaniu** *Midazolam Kalceks, 1 mg/ml* Każdy ml roztworu zawiera 3,5 mg sodu. *Midazolam Kalceks, 5 mg/ml* Każdy ml roztworu zawiera 3,15 mg sodu. **Wskazania do stosowania.** Midazolam Kalceks jest krótko działającym nasennym produktem leczniczym, który jest wskazany do stosowania: U dorosłych - do wywoływania SEDACJI PŁYTKIEJ przed zabiegami diagnostycznymi lub terapeutycznymi i w trakcie takich zabiegów wykonywanych w znieczuleniu miejscowym lub bez znieczulenia miejscowego; - w ZNIECZULENIU: - w premedykacji przed indukcją znieczulenia, - w indukcji znieczulenia, - jako składnik o działaniu sedacyjnym w utrzymaniu znieczulenia; - w SEDACJI pacjentów leczonych na ODDZIALE INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ. U dzieci - do wywoływania SEDACJI PŁYTKIEJ przed zabiegami diagnostycznymi lub terapeutycznymi i w trakcie takich zabiegów wykonywanych w znieczuleniu miejscowym lub bez znieczulenia miejscowego; - w ZNIECZULENIU: w premedykacji przed indukcją znieczulenia; - w SEDACJI pacjentów leczonych na ODDZIALE INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ. **Dawkowanie i sposób podawania.** Dawkowanie DAWKOWANIE STANDARDOWE Midazolam jest silnie działającym lekiem uspokajającym, który wymaga stopniowego zwiększania dawki i powolnego podawania. Bez względu na zaleca się stopniowe zwiększanie dawki w celu bezpiecznego uzyskania pożądanego poziomu sedacji, właściwego dla potrzeb klinicznych, stanu fizycznego pacjenta, jego wieku i jednocześnie stosowanego leczenia. U dorosłych w wieku powyżej 60 lat, u osób wyniszczonych lub przewlekle chorych oraz u dzieci i młodzieży dawkę należy ustalać ostrożnie, uwzględniając indywidualne czynniki ryzyka. Standardowe dawkowanie przedstawiono poniżej. Wskazanie: Płytki sedacja; Dorosli < 60 lat Podanie dożylnie: Dawka początkowa: 2-2,5 mg, Jednorazowa dawka dodatkowa: 1 mg, Dawka całkowita: 3,5-7,5 mg. Dorosli ≥60 lat / pacjenci wyniszczeni lub przewlekle chorzy Podanie dożylnie: Dawka początkowa: 0,5-1 mg, Jednorazowa dawka dodatkowa: 0,5-1 mg, Dawka całkowita: <3,5 mg. Dzieci Podanie dożylnie u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 5 lat: Dawka początkowa: 0,05-0,1 mg/kg mc., Dawka całkowita: <6 mg. Podanie dożylnie u pacjentów w wieku od 6 do 12 lat: Dawka początkowa: 0,025-0,05 mg/kg mc., Dawka całkowita: <10 mg. Podanie dożylnie u pacjentów w wieku >6 miesięcy: 0,3-0,5 mg/kg mc. Podanie domięśniowe u pacjentów w wieku od 1 roku do 15 lat: 0,05-0,15 mg/kg mc. Wskazanie: Premedykacja przed znieczuleniem; Dorosli < 60lat Podanie dożylnie: 1-2 mg w dawkach powtarzanych, Podanie domięśniowe: 0,07-0,1 mg/kg mc. Dorosli ≥60 lat / pacjenci wyniszczeni lub przewlekle chorzy Podanie dożylnie: Dawka początkowa: 0,5 mg, jeśli konieczne, dawkę można powoli zwiększać, Podanie domięśniowe: 0,025-0,05 mg/kg mc. Dzieci Podanie dożylnie u pacjentów w wieku > 6 miesięcy: 0,3-0,5 mg/kg mc. Podanie domięśniowe u pacjentów w wieku od 1 roku do 15 lat: 0,08-0,2 mg/kg mc. Wskazanie: Indukcja znieczulenia Dorosli < 60lat Podanie dożylnie: 0,15-0,2 mg/kg mc. (0,3-0,35 mg/kg mc. bez premedykacji). Dorosli ≥60 lat / pacjenci wyniszczeni lub przewlekle chorzy Podanie dożylnie: 0,05-0,15 mg/kg mc. (0,15-0,3 mg/kg mc. bez premedykacji). Wskazanie: Jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu skojarzonym Dorosli < 60lat Podanie dożylnie: dawki przerywane, 0,03-0,1 mg/kg mc. lub wlew ciągły w dawce 0,03-0,1 mg/kg mc./godz. Dorosli ≥60 lat / pacjenci wyniszczeni lub przewlekle chorzy Podanie dożylnie: mniejsze dawki niż dawki zalecane dla dorosłych w wieku <60 lat. Wskazanie: Sedacja na oddziale intensywnej opieki medycznej Dorosli Podanie dożylnie: Dawka nasycająca: 0,03-0,3 mg/kg mc. podawana po 1-2,5 mg; Dawka podtrzymująca: 0,03-0,2 mg/kg mc./godz. Dzieci Podanie dożylnie u wcześniaków urodzonych przed 32 tygodniem ciąży: 0,03 mg/kg mc./godz. Podanie dożylnie u noworodków urodzonych po 32 tygodniu ciąży oraz u dzieci w wieku do 6 miesięcy: 0,06 mg/kg mc./godz. Podanie dożylnie u pacjentów w wieku >6 miesięcy: Dawka nasycająca: 0,05-0,2 mg/kg mc. Dawka podtrzymująca: 0,06-0,12 mg/kg mc./godz. DAWKOWANIE W SEDACJI PŁYTKIEJ W celu uzyskania sedacji płytkiej przed interwencją diagnostyczną lub chirurgiczną midazolam podawany jest dożylnie. Dawka musi być indywidualnie dobrana. Nie należy podawać jej szybko ani w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), lecz stopniowo zwiększając dawkę. Początek działania sedacyjnego może wystąpić w różnym czasie po podaniu, zależnie od stanu fizycznego pacjenta i szczególnych warunków dawkowania (np. szybkości podania, wielkości dawki). Jeśli to konieczne, można podać kolejne dawki leku zależnie od indywidualnych potrzeb. Produkt leczniczy zaczyna działać po upływie około 2 minut od wstrzyknięcia. Maksymalne działanie uzyskiwane jest w ciągu około 5 do 10 minut. Dorosli Midazolam we wstrzyknięciu dożylnym należy podawać powoli, z szybkością około 1 mg na 30 sekund. U dorosłych w wieku poniżej 60 lat dawka początkowa wynosi od 2 do 2,5 mg podawanych na 5 do 10 minut

przed rozpoczęciem zabiegu. W razie konieczności można podawać kolejne dawki po 1 mg. Średnia dawka całkowita mieści się w zakresie od 3,5 do 7,5 mg. Dawka całkowita większa niż 5 mg nie jest zwykle konieczna. U dorosłych w wieku powyżej 60 lat, u pacjentów wyniszczonych lub przewlekle chorych dawka początkowa wynosi od 0,5 do 1,0 mg podawanych na 5 do 10 minut przed rozpoczęciem zabiegu. W razie konieczności można podawać kolejne dawki po 0,5 do 1 mg. Ponieważ u tych pacjentów maksymalne działanie może być osiągnięte wolniej, dodatkowe dawki midazolamu należy podawać bardzo wolno i z zachowaniem ostrożności. Dawka całkowita większa niż 3,5 mg nie jest zwykle konieczna. *Dzieci i młodzież* **Podanie dożylnie:** dawki midazolamu należy zwiększać powoli, aż do uzyskania oczekiwanego skutku klinicznego. Dawkę początkową midazolamu należy podawać przez 2 do 3 minut. Z oceną pełnego działania sedacyjnego przed rozpoczęciem zabiegu lub podaniem kolejnej dawki należy odczekać dodatkowe 2 do 5 minut. Jeśli konieczna jest głębsza sedacja, należy zwiększać dawkę o małe wartości, aż do osiągnięcia odpowiedniego poziomu sedacji. Niemowlęta i dzieci w wieku poniżej 5 lat mogą wymagać znacznie większych dawek (w mg/kg mc.) niż dzieci starsze i młodzież. - Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy: dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy są szczególnie podatne na obturację dróg oddechowych i hipowentylację. Dlatego nie zaleca się stosowania midazolamu w sedacji płytkiej u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy. - Pacjenci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat: dawka początkowa wynosi od 0,05 do 0,1 mg/kg mc. W celu uzyskania pożądanego działania może być konieczne zastosowanie dawki całkowitej do 0,6 mg/kg mc. Jednak, dawka całkowita nie powinna przekraczać 6 mg. Stosowanie większych dawek może wiązać się z przedłużeniem sedacji i ryzykiem hipowentylacji. - Dzieci w wieku od 6 do 12 lat: dawka początkowa wynosi od 0,025 do 0,05 mg/kg mc. Może być konieczne zastosowanie dawki całkowitej do 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie do 10 mg). Stosowanie większych dawek może wiązać się z przedłużeniem sedacji i ryzykiem hipowentylacji. - Młodzież w wieku od 12 do 16 lat: dawkowanie jak u dorosłych. **Podanie doodbytnicze:** dawka całkowita midazolamu wynosi zazwyczaj od 0,3 do 0,5 mg/kg mc. Podanie doodbytnicze roztworu z ampułki wykonuje się z użyciem plastikowego aplikatora zamocowanego do strzykawki. Jeśli objętość roztworu, który ma zostać podany, jest za mała, można rozcieńczyć go wodą do łącznej objętości 10 ml. Dawkę całkowitą należy podać jednorazowo. Należy unikać powtórnego podania doodbytniczego. Nie zaleca się podawania doodbytniczego u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy, gdyż dostępne dane dotyczące tej populacji są ograniczone. **Podanie domięśniowe:** dawki zazwyczaj od 0,05 do 0,15 mg/kg mc. Zwykle nie jest konieczne zastosowanie dawki całkowitej większej niż 10,0 mg. Drogę domięśniową należy stosować tylko w wyjątkowych przypadkach. Preferowane jest podanie doodbytnicze, gdyż podanie domięśniowe jest bolesne. U dzieci o masie ciała mniejszej niż 15 kg nie zaleca się stosowania roztworów midazolamu o stężeniu większym niż 1 mg/ml. Wyższe stężenia należy rozcieńczyć do stężenia 1 mg/ml. **DAWKOWANIE W ZNIECZULENIU, PREMEDYKACJA** Podawanie midazolamu na krótko przed zabiegiem wywołuje sedację (działanie nasenne lub znieczulające i obniżony poziom świadomości) oraz zaburzenia pamięci w okresie przedoperacyjnym. Midazolam może być też podawany w skojarzeniu z lekami o działaniu przeciwcholinergicznym. W tym przypadku midazolam należy podawać dożylnie lub domięśniowo (w postaci głębokiego wstrzyknięcia w duży mięsień, 20 do 60 minut przed indukcją znieczulenia), przy czym u dzieci preferowaną drogą podawania jest droga doodbytnicza (patrz niżej). Po zastosowaniu premedykacji obowiązkowe jest ścisłe i ciągłe monitorowanie stanu pacjenta, gdyż wrażliwość na lek jest osobniczo zmienna i mogą wystąpić objawy przedawkowania. **Dorośli** Zalecana dawka stosowana w sedacji przedoperacyjnej oraz w celu uzyskania niepamięci zdarzeń w okresie przedoperacyjnym u pacjentów z klasy I i II wydolności fizycznej wg ASA i pacjentów w wieku poniżej 60 lat wynosi 1 do 2 mg dożylnie, powtarzana w razie konieczności, lub 0,07 do 0,1 mg/kg mc. domięśniowo. Dawkę tę należy zmniejszyć i dopasować indywidualnie, jeśli midazolam podawany jest pacjentom w wieku powyżej 60 lat, pacjentom wyniszczonym lub przewlekle chorym. Zalecana dawka początkowa podawana dożylnie wynosi 0,5 mg i należy ją powoli zwiększać w razie konieczności. Zalecana dawka początkowa podawana domięśniowo wynosi 0,025 do 0,05 mg/kg mc. W przypadku jednoczesnego podawania leków opioidowych, dawkę midazolamu należy zmniejszyć. Zwykle stosowana dawka wynosi 2 do 3 mg. *Dzieci i młodzież* Noworodki i dzieci w wieku do 6 miesięcy: Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych danych. *Dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy* **Podanie doodbytnicze:** dawkę całkowitą midazolamu (zazwyczaj w zakresie od 0,3 do 0,5 mg/kg mc.) należy podać na 15 do 30 minut przed indukcją znieczulenia. Roztwór zawarty w ampułce podaje się doodbytniczo z użyciem plastikowego aplikatora zamocowanego do strzykawki. Jeśli objętość roztworu, który ma zostać podany, jest za mała, można dodać wodę do łącznej objętości 10 ml. **Podanie domięśniowe:** ponieważ podanie domięśniowe jest bolesne, ten sposób podawania należy stosować jedynie w wyjątkowych przypadkach. Preferowane jest podanie doodbytnicze. Udowodniony i bezpieczny zakres dawek w podaniu domięśniowym wynosi od 0,08 do 0,2 mg/kg mc. U dzieci w wieku od 1 roku do 15 lat konieczne jest

stosowanie proporcjonalnie większych dawek niż u dorosłych w przeliczeniu na masę ciała. U dzieci o masie ciała mniejszej niż 15 kg nie zaleca się stosowania roztworów midazolamu o stężeniu większym niż 1 mg/ml. Roztwory o większym stężeniu należy rozcieńczyć do stężenia 1 mg/ml. **INDUKCJA Dorosli** Jeśli midazolam jest stosowany do indukcji znieczulenia przed podaniem innych środków znieczulających, reakcja pacjentów jest osobniczo zmienna. Dawkę należy stopniowo zwiększać do uzyskania oczekiwanego skutku. Dawkę należy zwiększać zależnie od wieku i stanu klinicznego pacjenta. Jeśli midazolam stosowany jest przed innymi dożylnymi lub wziewnymi środkami do indukcji znieczulenia lub w skojarzeniu z nimi, dawkę początkową każdego z nich należy znacznie zmniejszyć, czasami nawet do 25% zwykle stosowanej dawki początkowej. Oczekiwaną głębokość znieczulenia uzyskuje się stopniowym zwiększaniem dawki. Do dożylnej indukcji znieczulenia midazolam należy podawać powoli, małymi porcjami. Każdą dawkę zwiększoną o nie więcej niż 5 mg należy wstrzykiwać przez 20 do 30 sekund z dwuminutowymi przerwami między kolejnymi dawkami. - U poddawanych premedykacji dorosłych w wieku poniżej 60 lat zazwyczaj dawka dożylna 0,15 do 0,2 mg/kg mc. jest wystarczająca. - U niepoddawanych premedykacji dorosłych w wieku poniżej 60 lat mogą być stosowane większe dawki (0,3 do 0,35 mg/kg mc. dożylnie). Jeśli wymagana jest pełna indukcja, dodatkowe dawki mogą stanowić około 25% początkowej dawki pacjenta. Indukcję można również przeprowadzić za pomocą znieczulenia wziewnego. W przypadkach opornych na indukcję można zastosować całkowitą dawkę do 0,6 mg/ kg mc., ale takie duże dawki mogą spowodować wydłużenie procesu wybudzania. - U poddawanych premedykacji dorosłych w wieku powyżej 60 lat, wyniszczonych lub przewlekle chorych dawkę należy znacznie zmniejszyć, np. do dawki od 0,05 do 0,15 mg/kg mc. podawanej dożylnie przez 20 do 30 sekund, z oczekaniem 2 minut na działanie. - U niepoddawanych premedykacji dorosłych w wieku powyżej 60 lat zwykle konieczne jest zastosowanie większej dawki midazolamu do wywołania indukcji znieczulenia: zalecana dawka początkowa wynosi od 0,15 do 0,3 mg/kg mc. U niepoddawanych premedykacji wyniszczonych pacjentów lub pacjentów z ciężkimi chorobami układowymi zwykle podawana jest mniejsza dawka midazolamu do osiągnięcia indukcji znieczulenia. Dawka początkowa wynosząca od 0,15 do 0,25 mg/kg mc. jest zwykle wystarczająca. **SKŁADNIK O DZIAŁANIU SEDACYJNYM W ZNIECZULENIU SKOJARZONYM Dorosli** Midazolam można stosować jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu skojarzonym albo w postaci niewielkich dawek dożylnych (w zakresie od 0,03 do 0,1 mg/kg mc.), albo w postaci ciągłej infuzji (w zakresie od 0,03 do 0,1 mg/kg mc./godz.), z reguły w skojarzeniu z lekami przeciwbólowymi. Dawka i odstęp między dawkami zależy od indywidualnej reakcji pacjenta. U dorosłych w wieku powyżej 60 lat, u pacjentów wyniszczonych lub przewlekle chorych konieczne będzie zastosowanie mniejszych dawek podtrzymujących. **SEDACJA NA ODDZIALE INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ** Oczekiwany poziom sedacji osiąga się stopniowo zwiększając dawkę midazolamu, a następnie poprzez ciągłą infuzję, albo powtarzany bolus. Midazolam jest podawany zależnie od potrzeb klinicznych, stanu pacjenta, wieku oraz jednocześnie stosowanego leczenia. **Dorosli** Dożylna dawka nasycająca: 0,03 do 0,3 mg/kg mc. podawana powoli w dawkach podzielonych. Każdą dawkę od 1 do 2,5 mg należy podawać przez 20 do 30 sekund z dwuminutową przerwą przed podaniem następnej dawki. U pacjentów z hipowolemią, skurczem naczyń lub hipotermią dawkę wysycającą należy zmniejszyć lub pominąć. Jeśli midazolam podawany jest razem z silnie działającymi lekami przeciwbólowymi, leki te należy podać jako pierwsze. Umożliwia to bezpieczne nakładanie się uspokajającego działania midazolamu, na sedację wywołaną przez leki przeciwbólowe. Podtrzymująca dawka dożylna: począwszy od 0,03 do 0,2 mg/kg mc./godz. U pacjentów z hipowolemią, skurczem naczyń lub hipotermią dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć. Poziom sedacji należy oceniać regularnie. Podczas długotrwałej sedacji może rozwinąć się tolerancja wymagająca zwiększenia dawki. **Dzieci i młodzież Noworodki i dzieci w wieku do 6 miesięcy:** Midazolam należy podawać w ciągłej infuzji dożylniej. Dawka początkowa u wcześniaków urodzonych przed 32 tygodniem ciąży wynosi 0,03 mg/kg mc./godz. (0,5 µg/kg mc./min), a u noworodków urodzonych po 32 tygodniu ciąży i dzieci do 6 miesiąca życia wynosi 0,06 mg/kg mc./godz. (1 µg/kg mc./min). U wcześniaków, noworodków i dzieci do 6 miesiąca życia nie zaleca się stosowania dożylnych dawek nasycających; zamiast tego infuzję można podawać szybciej przez pierwsze kilka godzin w celu uzyskania terapeutycznego stężenia leku w osoczu. Szybkość infuzji należy uważnie i często kontrolować, zwłaszcza po pierwszych 24 godzinach, w celu podawania możliwie najmniejszej skutecznej dawki i zmniejszenia ryzyka kumulacji leku w organizmie. Konieczne jest uważne monitorowanie częstości oddechów i wysycenia hemoglobiny tlenem. **Dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy:** Zaintubowanym i wentylowanym mechanicznie dzieciom należy powoli podawać dożylną dawkę wysycającą od 0,05 do 0,2 mg/kg mc. przez 2 do 3 minut, w celu uzyskania pożądanego efektu klinicznego. Midazolamu nie należy podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego. Po podaniu dawki wysycającej, midazolam należy podawać w ciągłej infuzji w dawce od 0,06 do 0,12 mg/kg mc./godz. (1 do 2 µg/kg mc./min). W razie konieczności szybkość infuzji można zwiększać lub zmniejszać (zazwyczaj o 25% szybkości początkowej lub kolejnej), bądź podać

dotatkowe dawki dożylny midazolamu w celu utrzymania lub zwiększenia oczekiwanego działania. Jeśli infuzja midazolamu jest rozpoczynana u hemodynamicznie niewydolnych pacjentów zwykle stosowaną dawkę wysycającą należy stopniowo zwiększać w niewielkich dawkach, a pacjenta monitorować na wypadek wystąpienia objawów destabilizacji hemodynamicznej (np. niedociśnienia tętniczego). Pacjenci ci są również bardziej podatni na wywołaną przez midazolam depresję oddechową i wymagają uważnego monitorowania częstości oddechów oraz stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem. U wcześniaków, noworodków i dzieci o masie ciała mniejszej niż 15 kg nie zaleca się stosowania roztworów midazolamu o stężeniu większym niż 1 mg/ml. Roztwory o większym stężeniu należy rozcieńczyć do stężenia 1 mg/ml. **Szczególne grupy pacjentów**

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) podaniu midazolamu może towarzyszyć bardziej wyraźna i długotrwała sedacja, w tym prawdopodobnie klinicznie istotna depresja oddechowa i sercowo-naczyniowa. Midazolam należy zatem ostrożnie dawkować w tej grupie pacjentów oraz stopniowo dostosowywać dawkę w celu uzyskania pożądanego efektu. U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) farmakokinetyka niezwiązanego midazolamu po jednorazowym podaniu dożylnym jest podobna do farmakokinetyki u zdrowych ochotników. Jednak po długotrwałej infuzji u pacjentów przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM), średni czas działania sedacyjnego u chorych z zaburzeniami czynności nerek był znacznie dłuższy, najprawdopodobniej na skutek kumulacji glukuronidu 1'-hydroksymidazolamu. **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby** Zaburzenia czynności wątroby zmniejszają klirens podanego dożylnie midazolamu i wydłużają okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji. Dlatego możliwe jest nasilenie i wydłużenie klinicznych skutków działania leku. Wymaganą dawkę midazolamu można zmniejszyć i odpowiednio monitorować parametry życiowe pacjenta. **Dzieci i młodzież** Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego. **Sposób podawania** Do podawania dożylnego, domięśniowego i doodbytniczego. Sposób rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Przeciwwskazania. Nadwrażliwość na midazolam, benzodiazepiny lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Sedacja płytka u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową lub ostrą depresją oddechową.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. Midazolam powinien być podawany wyłącznie przez doświadczonych lekarzy w placówce wyposażonej w sprzęt do monitorowania i wspomagania układu oddechowego i krążenia lub przez osoby przeszkolone w rozpoznawaniu i leczeniu zdarzeń niepożądanych, w tym w prowadzeniu resuscytacji oddechowo-krążeniowej. Opisywano ciężkie działania niepożądane dotyczące układu krążenia i oddechowego, w tym depresję oddechową, bezdech, zatrzymanie oddechu i (lub) krążenia. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego typu incydentów zagrażających życiu jest większe w razie zbyt szybkiego wstrzyknięcia lub stosowania dużych dawek. Nie zaleca się stosowania benzodiazepin w leczeniu podstawowym zaburzeń psychiatrycznych. Konieczna jest szczególna ostrożność podczas stosowania sedacji płytkiej u pacjentów z zaburzeniami czynności układu oddechowego. Niemowlęta poniżej 6 miesiąca życia są szczególnie podatne na obturację dróg oddechowych i hipowentylację. W związku z tym niezwykle istotne jest zwiększanie dawki małymi porcjami do osiągnięcia odpowiedniego działania klinicznego oraz uważne monitorowanie częstości oddechów i stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem. Po podaniu midazolamu w ramach premedykacji obowiązkowe jest odpowiednie monitorowanie stanu pacjenta, gdyż wrażliwość na lek jest osobniczo zmienna i mogą pojawić się objawy przedawkowania. Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania midazolamu pacjentom z grup dużego ryzyka: - dorosłych w wieku powyżej 60 lat, - pacjentów przewlekłe chorych lub wyniszczonych, np.: - pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową, - pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, - pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby benzodiazepiny mogą wywoływać lub nasilać encefalopatię), - pacjentów z zaburzeniami czynności serca, - dzieci i młodzieży, szczególnie u tych niestabilnych krążeniowo. Pacjenci należący do grup wysokiego ryzyka wymagają stosowania mniejszych dawek i powinni być w nieustannie monitorowani w celu wykrycia wczesnych objawów zaburzenia czynności życiowych. Tak jak w przypadku wszystkich substancji o potencjalnym działaniu depresyjnym na OUN i (lub) zwiotczającym mięśnie szkieletowe, należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania midazolamu chorym z miastenią. **Tolerancja** Opisywano zmniejszenie skuteczności midazolamu, gdy stosowany był do długotrwałej sedacji w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej. **Uzależnienie** Należy pamiętać, że midazolam stosowany do długotrwałej sedacji u pacjentów przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej, może spowodować rozwój uzależnienia fizycznego. Ryzyko rozwoju uzależnienia zwiększa się wraz z dawką i trwaniem leczenia; jest również większe u pacjentów nadużywających alkohol i (lub) leki w wywiadzie. **Objawy odstawienia** Podczas długotrwałego stosowania midazolamu u pacjentów przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej może rozwinąć się uzależnienie fizyczne. Z tego powodu nagłe przerwanie leczenia prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Mogą wystąpić następujące objawy: ból głowy, biegunka, bóle mięśni,

lęk, napięcie, niepokój psychoruchowy, dezorientacja, drażliwość, zaburzenia snu, zmiany nastroju, omamy i drgawki. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: depersonalizacja, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny. Ponieważ ryzyko wystąpienia objawów odstawienia jest większe w przypadku nagłego przerwania leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki. *Niepamięć* Po podaniu dawek terapeutycznych może wystąpić niepamięć następcza, przy czym ryzyko wzrasta przy większych dawkach (w niektórych sytuacjach działanie to jest bardzo pożądane, głównie przed lub w trakcie zabiegów chirurgicznych i procedur diagnostycznych), której czas utrzymywania się jest bezpośrednio związany z podaną dawką. Przedłużająca się niepamięć może stanowić problem w przypadku pacjentów ambulatoryjnych, których wypisuje się zaraz po zabiegu. Po pozajelitowym podaniu midazolamu, pacjent powinien być wypisany ze szpitala lub wysłany do pokoju konsultacyjnego wyłącznie w towarzystwie opiekuna. *Reakcje paradoksalne* Istnieją doniesienia o reakcjach paradoksalnych po podaniu midazolamu, takich jak niepokój ruchowy, pobudzenie psychoruchowe, drażliwość, ruchy mimowolne (w tym drgawki toniczno-kloniczne i drżenie mięśniowe), hiperaktywność, wrogość, urojenia, złość, agresja, lęk, koszmary senne, omamy, psychozy, niewłaściwe zachowanie i inne niekorzystne efekty behawioralne, napadowe pobudzenie i akty przemocy. Reakcje te mogą występować po dużych dawkach i (lub) w przypadku szybkiego wstrzyknięcia leku. Takie reakcje są bardziej rozpowszechnione wśród dzieci i osób w podeszłym wieku. W razie ich wystąpienia należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego. *Zmieniona eliminacja midazolam* Zmieniona eliminacja midazolamu może być spowodowana przez związki hamujące lub indukujące izoenzym CYP3A4, dlatego może być konieczne odpowiednie dostosowanie dawki midazolamu. Eliminacja midazolamu może być też opóźniona u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, zmniejszoną pojemnością minutową serca oraz u noworodków. *Bezdech senny* Midazolam do podawania pozajelitowego należy stosować z wielką ostrożnością u pacjentów z zespołem bezdechu sennego i regularnie kontrolować ich stan. *Wcześniaki i noworodki* Ze względu na zwiększone ryzyko bezdechu zaleca się szczególną ostrożność podczas sedacji niezaintubowanych wcześniaków i noworodków urodzonych przedwcześnie już bez cech wcześniactwa. Konieczne jest uważne monitorowanie częstości oddechów i stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem. U noworodków należy unikać szybkiego wstrzykiwania leku. Noworodki charakteryzują się niedojrzałą i (lub) zmniejszoną czynnością narządów i są bardziej wrażliwe na zbyt silne i (lub) przedłużające się oddziaływanie midazolamu na drogi oddechowe. U niestabilnych krążeniowo dzieci obserwowano zdarzenia niepożądane dotyczące układu krążenia; w związku z czym powinno się unikać szybkiego podawania dożylnego u tych pacjentów. *Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy* U tych pacjentów, midazolam jest wskazany do sedacji wyłącznie w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej. Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy są szczególnie podatne na obturację dróg oddechowych i hipowentylację. Dlatego wymagane jest zwiększenie dawki o małe porcje, aż do osiągnięcia odpowiedniego działania klinicznego oraz uważne monitorowanie częstości oddechów i wysycenia hemoglobiny tlenem. *Jednoczesne stosowanie alkoholu / substancji wpływających depresyjnie na OUN* Należy unikać jednoczesnego stosowania midazolamu z alkoholem i (lub) substancjami wpływającymi depresyjnie na OUN. Jednoczesne stosowanie może nasilać kliniczne efekty działania midazolamu, powodując nasiloną sedację, która może prowadzić do śpiączki lub zgonu, lub klinicznie istotną depresję oddechową. *Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem opioidów* Jednoczesne stosowanie Midazolam Kalceks i opioidów może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i śmierć. Z uwagi na te zagrożenia, jednoczesne przepisywanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki pokrewne, takie jak Midazolam Kalceks z opioidami, powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których nie są możliwe alternatywne opcje leczenia. W przypadku podjęcia decyzji o przepisaniu produktu Midazolam Kalceks jednocześnie z opioidami, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy. Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów (w stosownych przypadkach), aby byli świadomi tych objawów. *Nadużywanie alkoholu lub leków w wywiadzie* Należy unikać stosowania midazolamu, tak jak innych benzodiazepin, u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nadużywania alkoholu lub leków. *Kryteria wypisania pacjenta do domu* Po otrzymaniu midazolamu, pacjent może opuścić szpital lub być wysłany do pokoju konsultacyjnego dopiero wtedy, gdy tak zdecyduje lekarz prowadzący i tylko w towarzystwie opiekuna. Pacjent nie powinien pozostawać bez opieki po wypisaniu ze szpitala. *Substancje pomocnicze* Midazolam Kalceks 1 mg/ml W dawce dobowej do 6,5 ml ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. Jeśli podawana dawka dobowa wynosi 6,6 ml lub więcej (co odpowiada więcej niż 1 mmol sodu) należy wziąć pod uwagę następujące: Produkt leczniczy zawiera 3,5 mg sodu w każdym ml roztworu, co odpowiada 0,18% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. *Midazolam Kalceks 5 mg/ml* W dawce

dobowej do 7,3 ml ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. Jeśli podawana dawka dobową wynosi 7,4 ml lub więcej (co odpowiada więcej niż 1 mmol sodu) należy wziąć pod uwagę następujące: Produkt leczniczy zawiera 3,15 mg sodu w każdym ml roztworu, co odpowiada 0,16% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. **Działania niepożądane.** Kategorie częstości występowania działań niepożądanych (zgodnie z konwencją MedDRA) są następujące: bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$; częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych. Po podaniu midazolamu stwierdzono występowanie następujących działań niepożądanych: *Zaburzenia układu immunologicznego* Częstość nieznana: nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny. *Zaburzenia psychiczne* Częstość nieznana: stan splątania, dezorientacja, zaburzenia emocjonalne i nastroju, zmiany libido, reakcje paradoksalne* włączając w to niepokój ruchowy, pobudzenie, drażliwość, nerwowość, wrogość, złość, agresję, lęk, koszmary senne, nietypowe sny, omamy, psychozy, niewłaściwe zachowanie i inne niekorzystne efekty behawioralne, napadowe pobudzenie, uzależnienie fizyczne od leku oraz zespół odstawienia, nadużywanie. *Zaburzenia układu nerwowego* Częstość nieznana: ruchy mimowolne (w tym drgawki toniczno-kloniczne i drżenie mięśniowe)*, hiperaktywność*, sedacja (przedłużająca się i pooperacyjna), obniżony poziom czuwania, senność, ból głowy, zawroty głowy, nieborność, niepamięć następcza**, których czas utrzymywania się jest wprost proporcjonalny do podanej dawki, u wcześniaków i noworodków urodzonych o czasie obserwowano drgawki, drgawki związane z odstawieniem leku. *Zaburzenia serca* Częstość nieznana: zatrzymanie akcji serca, bradykardia. *Zaburzenia naczyniowe* Częstość nieznana: niedociśnienie, rozszerzenie naczyń, zakrzepowe, zapalenie żył, zakrzepica. *Zaburzenia układu oddechowego* Częstość nieznana: depresja oddechowa, bezdech, zatrzymanie oddychania, duszność, skurcz krtani, czkawka. *Zaburzenia żołądka i jelit* Częstość nieznana: nudności, wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* Częstość nieznana: wysypka, pokrzywka, świąd. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* Częstość nieznana: zmęczenie, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia. *Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach* Częstość nieznana: upadki, złamania***. *Uwarunkowania społeczne* Częstość nieznana: akty przemocy*. * Paradoksalne działanie leku obserwowano zwłaszcza u dzieci i osób w podeszłym wieku. ** Niepamięć następcza może utrzymywać się do czasu zakończenia zabiegu, w kilku przypadkach obserwowano przedłużającą się niepamięć. *** Istnieją doniesienia o upadkach i złamaniach u osób stosujących benzodiazepiny. Ryzyko upadków i złamań kości jest zwiększone u osób przyjmujących jednocześnie inne środki uspokajające (w tym napoje alkoholowe) i u osób w podeszłym wieku. Zaburzenia czynności nerek: Istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Uzależnienie: midazolam może powodować rozwój uzależnienia fizycznego, nawet jeśli stosowany jest w dawkach terapeutycznych. Przerwanie (zwłaszcza nagle przerwanie) leczenia po długotrwałym podawaniu dożylnym może wywołać objawy odstawienia, w tym drgawki z odstawienia. Zgłaszano przypadki nadużywania leku. Opisywano poważne zdarzenia niepożądane dotyczące układu krążenia i oddechowego. Zagrożające życiu incydenty z większym prawdopodobieństwem występują u dorosłych w wieku powyżej 60 lat oraz osób z niewydolnością oddechową lub zaburzoną czynnością mięśnia sercowego, zwłaszcza jeśli produkt wstrzykiwany jest zbyt szybko lub w zbyt dużej dawce. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222, Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS KALCEKS, Krustpils iela 71E, 1057 Rīga, Łotwa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 25042, 27320 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym - Lz.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Rocuronium Kalceks, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań /do infuzji. Klarowny, bezbarwny lub żółtawy roztwór, wolny od widocznych cząstek. pH roztworu: 3,8-4,2. Osmolalność wynosi około 280 mOsmol/kg. **Skład jakościowy i ilościowy.** 1 ml produktu leczniczego Rocuronium Kalceks zawiera 10 mg bromku rokuronium (*Rocuronii bromidum*). Każda fiołka o pojemności 5 ml zawiera 50 mg bromku rokuronium. **Substancja pomocnicza o znanym działaniu:** 1,64 mg sodu w 1 ml. **Wskazania do stosowania.** Rocuronium Kalceks jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży (zarówno doroszonych noworodków, jak i młodzieży [od 0 do < 18 lat]), jako produkt pomocniczy w znieczuleniu ogólnym ułatwiający intubację dotchawiczą podczas rutynowego wprowadzenia do znieczulenia oraz w celu uzyskania zwiótczenia mięśni szkieletowych podczas zabiegów chirurgicznych. U dorosłych produkt leczniczy Rocuronium Kalceks wskazany jest również do ułatwienia intubacji dotchawiczej podczas szybkiego wprowadzenia do znieczulenia oraz jako produkt uzupełniający stosowany w oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIOM) w celu ułatwienia intubacji oraz mechanicznej wentylacji. **Dawkowanie i sposób podawania.** **Dawkowanie** Tak jak inne produkty lecznicze blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, produkt leczniczy Rocuronium Kalceks powinien być podawany wyłącznie przez, lub pod nadzorem doświadczonych klinicystów, zaznajomionych z działaniem i stosowaniem tych produktów leczniczych. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, dawkę produktu leczniczego Rocuronium Kalceks należy ustalać indywidualnie u poszczególnych pacjentów. W czasie ustalania dawki należy uwzględnić metodę znieczulenia, spodziewany czas trwania zabiegu chirurgicznego, sposób uspiania oraz spodziewany czas trwania mechanicznej wentylacji, możliwe interakcje z innymi produktami leczniczymi podanymi przed lub w czasie trwania znieczulenia oraz stan pacjenta. Zaleca się właściwe monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, aby ocenić stopień bloku nerwowo-mięśniowego oraz jego ustępowanie. Wziewne leki znieczulające zwiększają działanie zwiótczające bromku rokuronium. Działanie to nabiera klinicznego znaczenia wraz z trwaniem znieczulenia, kiedy związki lotne osiągną takie stężenie w tkankach, które wywoła interakcję z bromkiem rokuronium. Dlatego podczas długotrwałych znieczuleń (dłuższych niż 1 godzina) z użyciem leków wziewnych, należy modyfikować dawkowanie produktu leczniczego Rocuronium Kalceks, podając rzadziej mniejsze dawki podtrzymujące lub zmniejszając szybkość podawania produktu we wlewie dożylnym. Podane poniżej zalecane dawki produktu leczniczego Rocuronium Kalceks służą, jako ogólne wytyczne do intubacji dotchawiczej oraz zwiótczenia mięśni w krótko- i długotrwałych zabiegach chirurgicznych oraz do stosowania w Oddziałach Intensywnej Opieki Medycznej u pacjentów dorosłych. **Zabiegi chirurgiczne** Intubacja dotchawicza Standardową dawką do intubacji w przebiegu rutynowego znieczulenia jest 0,6 mg/kg mc. bromku rokuronium. Odpowiednie warunki do wykonania intubacji osiąga się w ciągu 60 sekund od podania u większości pacjentów. W przebiegu indukcji znieczulenia w stanach nagłych zaleca się stosowanie dawki 1,0 mg/kg mc. bromku rokuronium, co zapewnia odpowiednie warunki do intubacji również w ciągu 60 sekund u niemal wszystkich pacjentów. Stosując dawkę 0,6 mg/kg mc. bromku rokuronium, podczas indukcji znieczulenia w stanach nagłych, zaleca się intubację pacjenta po upływie 90 sekund od podania produktu leczniczego. W Charakterystyce Produktu Leczniczego znajduje się odniesienie do stosowaniu bromku rokuronium podczas szybkiej sekwencji wprowadzania do znieczulenia u pacjentek, u których wykonywane jest cięcie cesarskie. **Większe dawki** W razie konieczności zastosowania większych dawek u poszczególnych pacjentów podczas zabiegów chirurgicznych, podawano dawki początkowe do 2 mg/kg bromku rokuronium, po których nie stwierdzano działań niepożądanych dotyczących serca i naczyń. Stosowanie większych dawek bromku rokuronium przyspiesza wystąpienie działania produktu leczniczego i wydłuża okres jego działania terapeutycznego. **Dawki podtrzymujące** Zalecaną dawką podtrzymującą jest 0,15 mg/kg mc. bromku rokuronium. Podczas długotrwałego znieczulenia lekami wziewnymi dawkę należy zmniejszyć do 0,075-0,1 mg/kg mc. bromku rokuronium. Dawki podtrzymujące należy podawać, gdy reakcja skurczowa na bodziec powraca do 25% wartości kontrolnej lub gdy występują dwie lub trzy odpowiedzi na bodziec w ciągu czterech impulsów. **Infuzja ciągła** Jeżeli bromek rokuronium podawany jest w ciągłym wlewie, zalecane jest podanie początkowej dawki 0,6 mg/kg mc. bromku rokuronium, a gdy zaczyna ustępować blokada nerwowo-mięśniowa, należy rozpocząć podawanie produktu we wlewie. Szybkość wlewu należy tak ustalić, aby wartość reakcji skurczowej na bodziec wynosiła 10% wartości kontrolnej lub aby utrzymać jedną lub dwie odpowiedzi w ciągu czterech impulsów. U dorosłych, podczas znieczulenia dożylnego, szybkość wlewu wymagana do utrzymania bloku nerwowo-mięśniowego na tym poziomie wynosi od 0,3 do 0,6 mg/kg mc./h, a u pacjentów znieczulanych lekami wziewnymi szybkość wlewu wynosi od 0,3 do 0,4 mg/kg mc./h. Zaleca się ciągłe monitorowanie bloku nerwowo-mięśniowego ze względu na różnice indywidualne oraz zastosowane środki i metody znieczulenia ogólnego. **Dzieci i młodzież** U noworodków (0-27 dni), niemowląt (28 dni do 2 miesięcy), małych dzieci (3 do 23 miesięcy), dzieci (2 do 11 lat) i młodzieży (12 do 17 lat), zalecana dawka intubacyjna podczas rutynowego znieczulenia oraz dawka podtrzymująca są podobne do tych u dorosłych. Działanie jednej dawki intubacyjnej utrzymuje się jednak dłużej u noworodków i niemowląt niż u dzieci.

Szybkość wlewów ciągłych u młodzieży jest taka sama, jak u dorosłych, natomiast u dzieci (2-11 lat) konieczne mogą być większe szybkości wlewów. U dzieci w wieku 2-11 lat zaleca się zatem początkowo taką samą szybkość wlewu, co u dorosłych, a następnie należy ją dostosować tak, aby podczas zabiegu wartość reakcji skurczowej na bodziec wynosiła 10% wartości kontrolnej lub utrzymać jedną lub dwie odpowiedzi na ciąg czterech impulsów. Doświadczenie związane ze stosowaniem bromku rokuronium w szybkiej sekwencji wprowadzania do znieczulenia u dzieci i młodzieży jest ograniczone. Dlatego nie zaleca się stosowania bromku rokuronium w celu ułatwienia warunków intubacji dotchawiczej w stanach nagłych wprowadzania do znieczulenia u dzieci i młodzieży. Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) dróg żółciowych i (lub) niewydolnością nerek Standardowa dawka do intubacji pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z chorobami wątroby i (lub) dróg żółciowych i (lub) niewydolnością nerek wynosi 0,6 mg/kg mc. bromku rokuronium. W przypadku indukcji znieczulenia w stanach nagłych u pacjentów, w których można spodziewać się przedłużonego działania produktu leczniczego, należy rozważyć dawkę 0,6 mg/kg mc. Niezależnie od stosowanej metody znieczulenia, zalecaną dawką podtrzymującą u tych pacjentów jest dawka 0,075-0,1 mg/kg mc. bromku rokuronium, a zalecaną szybkością wlewu jest 0,3 do 0,4 mg/kg mc./h. Dawkowanie u pacjentów z nadwagą i otyłych U pacjentów z nadwagą lub otyłych (wg definicji, u których masa ciała jest o 30% lub więcej większa od należytej masy ciała) dawki należy zmniejszyć, mając na względzie beztuszczową masę ciała. Zabiegi wykonywane w Oddziałach Intensywnej Opieki Medycznej Intubacja dotchawicza Do intubacji dotchawiczej stosuje się te same dawki, jak opisano powyżej podczas wykonywania zabiegów chirurgicznych. Dawkowanie w celu ułatwienia mechanicznej wentylacji Zalecane jest stosowanie dawki początkowej 0,6 mg/kg mc. bromku rokuronium, a gdy wartość reakcji skurczowej na bodziec powróci do 10% wartości początkowej lub wystąpią 1 do 2 odpowiedzi na ciąg czterech impulsów, należy rozpocząć ciągły wlew. Dawkowanie należy zawsze dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta. Zalecana początkowa szybkość wlewu do utrzymania bloku nerwowo-mięśniowego na poziomie 80 do 90% (1 do 2 odpowiedzi na ciąg czterech impulsów) u dorosłych pacjentów wynosi od 0,3 do 0,6 mg/kg mc./h w pierwszej godzinie podawania. W ciągu następnych 6 do 12 godzin szybkość wlewu należy zmniejszyć zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta na produkt leczniczy. Później indywidualne zapotrzebowanie pozostaje względnie stałe. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono występowanie znacznej zmienności dotyczącej szybkości wlewu u poszczególnych pacjentów, przy czym średnia godzinna szybkość wlewu wynosi od 0,2 do 0,5 mg/kg mc./h, w zależności od rodzaju i stopnia niewydolności narządu, stosowanych równocześnie produktów leczniczych oraz cech indywidualnych danego pacjenta. Aby uzyskać optymalną kontrolę pacjenta, zalecane jest monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Badano podawanie produktu przez okres do siedmiu dni. Szczególne grupy pacjentów Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rocuronium Kalceks w celu ułatwienia mechanicznej wentylacji w oddziałach intensywnej opieki medycznej u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania. Sposób podawania Produkt leczniczy Rocuronium Kalceks podaje się dożylnie w szybkim wstrzyknięciu lub w infuzji ciągłej.

Przeciwwskazania. Nadwrażliwość na rokuronium, jon bromkowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Rocuronium Kalceks powoduje zwiózczenie mięśni oddechowych. U pacjentów, którym jest podawany konieczne jest stosowanie mechanicznej wentylacji, do momentu powrotu własnej czynności oddechowej. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowomięśniowe, ważne aby przewidzieć ewentualne trudności związane z intubacją, zwłaszcza, gdy produkt leczniczy stosowany jest w indukcji znieczulenia w stanach nagłych. Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, w przypadku bromku rokuronium opisano resztkową kuraryzację. W celu zapobiegania powikłaniom, wynikającym z resztkowej kuraryzacji, zaleca się ekstubację pacjenta dopiero, gdy blokada nerwowo-mięśniowa przeminie. U pacjentów w podeszłym wieku (65 lat lub starszych) może występować zwiększone ryzyko resztkowej blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Należy także uwzględnić inne czynniki mogące powodować resztkową kuraryzację po ekstubacji w fazie pooperacyjnej (takie jak interakcje lekowe lub stan pacjenta). Jeżeli produkt leczniczy nie jest stosowany w ramach standardowej praktyki klinicznej, należy rozważyć zastosowanie produktu leczniczego odwracającego blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (jak sugammadeks lub inhibitory acetylocholinoesterazy), zwłaszcza w tych przypadkach, w których resztkowa kuraryzacja jest bardziej prawdopodobna. Po zastosowaniu produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne. Należy zawsze być przygotowanym do ich opanowania. Szczególne środki ostrożności należy przedsięwziąć zwłaszcza w przypadku pacjentów, u których już wcześniej występowały reakcje anafilaktyczne na produkty lecznicze blokujące przewodnictwo nerwowomięśniowe, krzyżowe reakcje alergiczne na produkty lecznicze blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Rocuronium może przyspieszać czynność serca. Zasadniczo, po długotrwałym stosowaniu produktów leczniczych zwiótczających mięśnie w oddziałach

intensywnej opieki medycznej, notowano przypadki przedłużonego zwiotczenia i (lub) osłabienia mięśni szkieletowych. W celu wykluczenia możliwego przedłużenia bloku nerwowo-mięśniowego i (lub) przedawkowania, zdecydowanie zaleca się monitorowanie przewodnictwa nerwowomięśniowego. Ponadto, pacjenci powinni być poddani odpowiedniej analgezji i sedacji. Środki zwiotczające powinien podawać lub nadzorować podawanie doświadczony lekarz, znający działanie produktu i odpowiednie metody monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, w taki sposób, aby osiągnąć określony stopień zwiotczenia u danego pacjenta. Regularnie opisywano występowanie miopatii po długotrwałym stosowaniu innych niedepolaryzujących produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe w oddziałach intensywnej opieki medycznej, w połączeniu z terapią kortykosteroidową. Dlatego, u pacjentów otrzymujących zarówno produkty lecznicze blokujące przewodnictwo nerwowomięśniowe, jak i kortykosteroidy, czas stosowania produktu leczniczego blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe powinien być ograniczony do minimum. Jeżeli do intubacji stosuje się sukcynylocholinę, brome rokuronium można podać tylko wtedy, gdy u pacjenta ustąpią kliniczne objawy blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanej sukcynylocholiną. Z uwagi na stosowanie bromku rokuronium zawsze w połączeniu z innymi produktami leczniczymi oraz ryzyko wystąpienia hipertermii złośliwej podczas znieczulenia, nawet jeśli nie stosuje się produktów leczniczych o znanym działaniu wywołujących tę reakcję, lekarze powinni być zaznajomieni z wczesnymi objawami, rozpoznaniem oraz leczeniem hipertermii złośliwej przed przystąpieniem do znieczulenia. Badania na zwierzętach wykazały, że bromek rokuronium nie jest czynnikiem wywołującym hipertermię złośliwą. W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano rzadkie przypadki hipertermii złośliwej po zastosowaniu bromku rokuronium; jednakże związek przyczynowy nie został udowodniony. Na parametry farmakokinetyczne i (lub) farmakodynamiczne bromku rokuronium wpływ mogą mieć następujące czynniki: Choroby wątroby i (lub) dróg żółciowych oraz niewydolność nerek Bromek rokuronium wydalany jest w moczu i z żółcią. Produkt leczniczy należy ostrożnie stosować u pacjentów z klinicznie istotnymi chorobami wątroby i (lub) dróg żółciowych i (lub) niewydolnością nerek. U tych pacjentów obserwowano przedłużone działanie produktu leczniczego po podaniu dawki 0,6 mg/kg mc. bromku rokuronium. Spowolniony przepływ krwi Stany chorobowe związane ze spowolnionym przepływem krwi, takie jak: choroby serca i naczyń, podeszły wiek, stany obrzękowe powodujące zwiększenie objętości dystrybucji, mogą opóźnić wystąpienie działania produktu leczniczego. Czas trwania działania także może być przedłużony, ze względu na zmniejszony klirens osoczowy. Zaburzenia mięśniowe i układu nerwowego Bromek rokuronium, podobnie jak inne produkty lecznicze blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, powinien być stosowany z maksymalną ostrożnością u pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi lub po przebytych zapaleniu substancji szarej rdzenia (*Poliomyelitis*), ponieważ u tych pacjentów reakcja na jego podanie może być znacznie zmieniona. Natężenie i rodzaje tych zmian mogą być bardzo różne. U pacjentów z *Myasthenia gravis* lub zespołem miastenicznym Eaton-Lamberta nawet małe dawki bromku rokuronium mogą działać silniej, dlatego dawkowanie należy dostosować do mierzonego napięcia mięśni. Hipotermia Podczas wykonywania zabiegów chirurgicznych w obniżonej temperaturze działanie blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe bromku rokuronium jest zwiększone, a okres działania wydłużony. Otyłość Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, bromek rokuronium może wydłużać czas działania blokującego połączenia nerwowo-mięśniowe i czas spontanicznego powrotu przewodnictwa u osób otyłych, jeżeli podawane dawki zostały ustalone w oparciu o rzeczywistą masę ciała. Oparzenia Wiadomo, że u pacjentów z oparzeniami rozwija się oporność na niedepolaryzujące produkty lecznicze blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. W takich przypadkach zaleca się dostosowanie indywidualnej dawki. Czynniki mogące nasilać działanie bromku rokuronium Hipokaliemia (np. po ciężkich wymiotach, bieguncie, lekach moczopędnych), hipermagnezemia, hipokalcemia (po licznych przetoczeniach krwi), hipoproteinemia, odwodnienie, kwasica, hiperkapnia, wyniszczenie. Należy zatem, o ile jest to możliwe, wyrównać ciężkie zaburzenia elektrolitowe, nieprawidłowe pH krwi lub odwodnienie przed zastosowaniem produktu leczniczego Rocuronium Kalceks. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 1 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Działania niepożądane. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Najczęściej występujące działania niepożądane obejmują ból lub reakcję w miejscu wstrzyknięcia, zmiany w czynnościach życiowych oraz przedłużony czas trwania bloku nerwowo-mięśniowego. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne oraz objawy z nimi związane. Patrz również wyjaśnienia poniżej. Częstości występowania określa się w następujący sposób: 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). Lista działań niepożądanych Preferowany termin¹: Niezbyt często / rzadko²; Bardzo rzadko; Częstość nieznana Zaburzenia układu immunologicznego Bardzo rzadko: nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktoidalna, wstrząs anafilaktyczny, wstrząs anafilaktoidalny. Zaburzenia układu nerwowego Bardzo rzadko: porażenie wiotkie. Zaburzenia oka Częstość

nieznana: rozszerzenie źrenic³, źrenice nieruchome³. *Zaburzenia serca* Niezbyt często / rzadko²: tachykardia; Częstość nieznana: zespół Kounisa. *Zaburzenia naczyniowe* Niezbyt często / rzadko²: Hipotensja; Bardzo rzadko: zapaść krążeniowa i wstrząs, nagłe zaczerwienienie skóry. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, wysypka rumieniowa. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej* Bardzo rzadko: osłabienie mięśni⁴, miopatia steroidowa⁴. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* Niezbyt często / rzadko²: produkt leczniczy nie działa, zmniejszenie działania, produktu leczniczego/ odpowiedzi terapeutycznej, zwiększenie działania produktu leczniczego/ odpowiedzi terapeutycznej, ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia; Bardzo rzadko: obrzęk twarzy. *Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach* Niezbyt często / rzadko²: przedłużony blok nerwowo-mięśniowy, opóźnienie wychodzenia ze znieczulenia; Bardzo rzadko: powikłania znieczulenia związane z drogami oddechowymi.

¹ Częstości oszacowano na podstawie raportów z obserwacji po wprowadzeniu na rynek oraz danych z piśmiennictwa ogólnego. ² Z obserwacji po wprowadzeniu na rynek nie można określić dokładnych wartości liczbowych dotyczących częstości występowania. Z tego względu, częstość zgłaszania podzielono na dwie zamiast na pięć kategorii. ³ W kontekście potencjalnego wzrostu przepuszczalności lub naruszenia integralności bariery krew-mózg (ang. *Blood-Brain Barrier*). ⁴ Po przewlekłym stosowaniu w oddziałach intensywnej opieki medycznej. **Reakcje anafilaktyczne** Odnotowano bardzo rzadkie występowanie ciężkich reakcji anafilaktycznych po zastosowaniu produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, w tym bromku rokuronium. Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne obejmują: skurcz oskrzeli, zaburzenia sercowo-naczyniowe (np. hipotensja, tachykardia, zapaść krążeniowa - wstrząs), i zaburzenia skóry (np. obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka). W niektórych przypadkach reakcje te prowadziły do zgonu. Ze względu na możliwe nasilenie tych reakcji, należy zastosować odpowiednie środki zaradcze. Produkty lecznicze blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe mogą powodować uwalnianie histaminy zarówno miejscowo w miejscu wstrzyknięcia, jak i ogólnoustrojowo. Podczas stosowania tych produktów leczniczych należy zawsze uwzględnić możliwość wystąpienia świądu i reakcji rumieniowych w miejscu wstrzyknięcia i (lub) uogólnionych reakcji histaminopodobnych (anafilaktoidalnych). W badaniach klinicznych po podaniu 0,3 do 0,9 mg/kg mc. bromku rokuronium w szybkim wstrzyknięciu dożylnym obserwowano jedynie nieznaczne zwiększenie średniego stężenia histaminy w osoczu. **Przedłużony blok mięśniowo-nerwowy** Najczęstszym działaniem niepożądanym wywołanym w wyniku zastosowania niedepolaryzujących leków blokujących, jako klasy leków, jest przedłużenie farmakologicznego działania produktu leczniczego poza potrzebny okres czasu. Może ona przejawiać się, jako osłabienie mięśni szkieletowych, aż do głębokiego i przedłużonego porażenia mięśni szkieletowych, skutkującego niewydolnością oddechową lub bezdechem. **Miopatia** Po zastosowaniu różnych produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe w oddziałach intensywnej opieki medycznej w połączeniu z kortykosteroidami odnotowano miopatię. **Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia** Podczas indukcji znieczulenia w stanach nagłych może wystąpić ból w miejscu wykonania wstrzyknięcia zanim pacjent utraci świadomość, a także, gdy jako środek wprowadzający zastosowano propofol. W badaniach klinicznych ból w miejscu podania obserwowano u 16% pacjentów, którzy wprowadzani byli w trybie pilnym do znieczulenia z zastosowaniem propofolu oraz u mniej niż 0,5% pacjentów, którzy wprowadzani byli w trybie pilnym do znieczulenia z użyciem fentanylu i tiopentalu. **Dzieci i młodzież** Metaanaliza 11 badań klinicznych u dzieci i młodzieży (n=704) z zastosowaniem bromku rokuronium (do 1 mg/kg mc.) wykazała, że tachykardia, jako zdarzenie niepożądane, występowała z częstością 1,4%. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS KALCEKS, Krustpils iela 71E, 1057 Rīga, Łotwa, tel.: +371 67083320, e-mail: kalceks@kalceks.lv. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 25239 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym- LZ.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Scopolamine butylbromide Kalceks, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań). Przezroczysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór wolny od widocznych cząstek. pH roztworu wynosi od 3,7 do 5,5. **Skład jakościowy i ilościowy.** Każda ampułka (1 ml) zawiera 20 mg hioscyny butylobromku. **Wskazania do stosowania.** Ostry skurcz przewodu pokarmowego, dróg żółciowych, trzustki i układu moczowo-płciowego. Zastosowanie hioscyny butylobromku jako środka spazmolitycznego podczas badań radiologicznych. **Dawkowanie i sposób podawania.** Dawkowanie Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat Dawka wynosi 20 - 40 mg (1 - 2 ampułki) podawana dożylnie powoli, domięśniowo lub podskórnie. Maksymalna dawka dobową to 100 mg (5 ampułek). Dzieci i młodzież W ciężkich przypadkach, u niemowląt i dzieci można podać dawkę 0,3-0,6 mg/kg masy ciała, dożylnie powoli, domięśniowo lub podskórnie kilka razy na dobę. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 1,5 mg/kg masy ciała. Sposób podawania Do wstrzykiwań dożylnych, domięśniowych lub podskórnych. Hioscyny butylobromku nie należy podawać domięśniowo pacjentom leczonym lekami przeciwbakteryjowymi, ponieważ może wystąpić krwaki. Scopolamine butylbromide Kalceks można stosować w postaci rozcieńczonej. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Hioscyny butylobromku w postaci roztworu do wstrzykiwań nie należy stosować w sposób ciągły, codziennie lub długotrwale bez zbadania przyczyny bólu brzucha. **Przeciwwskazania.** - Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. - Jaskra z wąskim kątem przesączania. - Rozrost gruczołu krokowego z zatrzymaniem moczu. - Mechaniczne zwężenie przewodu pokarmowego. - Rozszerzenie okrężnicy. - Tachykardia. - *Myasthenia gravis*. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** W przypadku, gdy silny ból brzucha o nieznanych przyczynach utrzymuje się lub nasila, lub występuje wraz z objawami, takimi jak gorączka, nudności, wymioty, zmiany w wyróżnianiu, tkliwość brzucha, obniżone ciśnienie krwi, omdlenia, lub krew w stolcu, potrzebna jest odpowiednia diagnostyka w celu zbadania etiologii objawów. U pacjentów z niezdiagnozowaną, a zatem nieleczoną, jaskrą z wąskim kątem przesączania, podanie produktów leczniczych antycholinergicznymi, takich jak hioscyny butylobromku, może powodować podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Dlatego w przypadku wystąpienia bolesnego, zacerwienia oka z utratą wzroku po wstrzyknięciu hioscyny butylobromku pacjenci powinni pilnie zasięgnąć porady okulistycznej. Po pozajelitowym podaniu hioscyny butylobromku obserwowano przypadki anafilaksji, w tym epizody wstrząsu. Pacjenci otrzymujący hioscyny butylobromek powinni być pod obserwacją. Lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z atonią jelit i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, ponieważ hioscyny butylobromek zmniejsza motorykę przewodu pokarmowego, a zatem może zaostrzać te stany. Zaleca się ostrożność u pacjentów z refluksowym zapaleniem przełyku, ponieważ hioscyny butylobromek może rozluźniać dolny zwieracz przełyku. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, u pacjentów z nadczynnością tarczycy oraz u pacjentów z przewlekłym zapaleniem oskrzeli ze względu na zwiększoną lepkość wydzieliny oskrzelowej. Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami układu krążenia, leczonych pozajelitowo hioscyny butylobromkiem. Zaleca się monitorowanie tych pacjentów. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane.** Wiele z wymienionych działań niepożądanych można przypisać właściwościom antycholinergicznym hioscyny butylobromku. Antycholinergiczne działania niepożądane hioscyny butylobromku są zwykle łagodne i przemijające. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, stosując następującą klasyfikację częstości: Bardzo często $\geq 1/10$; Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$; Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$; Nieznana częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych. Zaburzenia układu immunologicznego Częstość nieznana: wstrząs anafilaktyczny* w tym przypadki zakończone zgonem, reakcje anafilaktyczne*, duszność*, reakcje skórne* (np. pokrzywka*, wysypka*, rumień*, świąd*), inne reakcje nadwrażliwości*. Zaburzenia psychiczne Częstość nieznana: splątanie u osób w podeszłym wieku, pobudliwość, drażliwość. Zaburzenia oka Częstość: zaburzenia akomodacji. Częstość nieznana: mydriaza*, zwiększone ciśnienie wewnątrz oka*, zmniejszenie wydzielania łez. Zaburzenia serca Częstość: tachykardia. Częstość nieznana: kołatanie serca. Zaburzenia naczyniowe Częstość: zawroty głowy. Częstość nieznana: obniżone ciśnienie krwi*, zacerwienie*. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Częstość nieznana: zągęszczenie wydzieliny oskrzelowej. Zaburzenia żołądka i jelit Częstość: suchochłonność błony śluzowej jamy ustnej. Częstość nieznana: zaparcia. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Częstość nieznana: dyshidroza*. Zaburzenia nerek i dróg moczowych Częstość nieznana: zatrzymanie moczu*. * = To działanie niepożądane obserwowano już po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Z pewnością wynoszącą 95% można stwierdzić,

że częstość występowania nie jest większa niż w kategorii „niezbyt często”, ale może być mniejsza. Dokładne oszacowanie częstości występowania nie jest możliwe, ponieważ dane działanie niepożądane nie znajduje się w bazie danych badań klinicznych obejmującej 185 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS KALCEKS, Krustpils iela 71E, LV-1057 Rīga, Łotwa, tel.: +371 67083320, e-mail: kalceks@kalceks.lv. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 26701 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks, 50 mg + 850 mg, 50 mg + 1000 mg, tabletki powlekane. Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks, 50 mg + 850 mg, tabletki powlekane: pomarańczowa, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana, z wytłoczeniem „SM85” po jednej stronie. Rozmiar tabletki to około 20 mm x 6,7 mm. Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks, 50 mg + 1000 mg, tabletki powlekane: brązowa, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana, z wytłoczeniem „SM100” po jednej stronie. Rozmiar tabletki to około 21 mm x 7,2 mm.

Skład jakościowy i ilościowy. Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks, 50 mg + 850 mg, tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera sytagliptyny chlorowodorek jednowodny, co odpowiada 50 mg sytagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru. Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks, 50 mg + 1000 mg, tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera sytagliptyny chlorowodorek jednowodny, co odpowiada 50 mg sytagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodoru. **Wskazania do stosowania.** U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2: Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks wskazany jest do stosowania, jako dodatek do diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii, lub u pacjentów już leczonych sytagliptyną w skojarzeniu z metforminą. Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), jako dodatek do diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonylomocznika. Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks jest wskazany w leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów typu gamma (PPAR γ) (np. tiazolidynedionem) jako dodatek do diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPAR γ . Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks jest także wskazany do stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), pomocniczo jako dodatek do diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. **Dawkowanie i sposób podawania.** Dawkowanie Dawkę przeciwcukrzycowego produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks należy każdorazowo dostosować na podstawie aktualnego schematu leczenia oraz skuteczności i tolerancji, przy czym nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 100 mg sytagliptyny. Dorośli z prawidłową czynnością nerek (GFR \geq 90 mL/min) Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią, stosujący maksymalne tolerowane dawki metforminy w monoterapii U pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania metforminy w monoterapii, zwykle stosowana dawka początkowa powinna zapewniać dostarczenie 50 mg sytagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz przyjmowanej już dawki metforminy. Pacjenci już przyjmujący jednocześnie sytagliptynę i metforminę W przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie sytagliptynę i metforminę, Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks powinien być włączany do leczenia w dawce odpowiadającej przyjmowanym już dawkom sytagliptyny i metforminy. Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i pochodną sulfonylomocznika Dawka powinna zapewniać dostarczenie 50 mg sytagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. W przypadku stosowania produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika, może być konieczne obniżenie dawki pochodnej sulfonylomocznika w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii. Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i agonisty receptora PPAR γ Dawka powinna zapewniać dostarczenie 50 mg sytagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia insuliną i maksymalną tolerowaną dawką metforminy Dawka powinna zapewniać dostarczenie 50 mg sytagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. W przypadku stosowania produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks w skojarzeniu z insuliną, może być konieczne obniżenie dawki insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii. Dla różnych dawek metforminy, Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks jest dostępny w tabletkach zawierających 50 mg sytagliptyny oraz 850 mg metforminy chlorowodoru lub 1000 mg metforminy chlorowodoru. Wszyscy pacjenci powinni kontynuować zalecaną dietę o odpowiednim rozkładzie spożycia węglowodanów w ciągu dnia. Szczególne populacje Zaburzenia czynności nerek Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. GFR) \geq 60 mL/min). Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym zawierającym metforminę, następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3-6 miesięcy. Maksymalna

dawka dobową metforminy powinna być optymalnie podzielona na 2-3 dawki na dobę. Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą u pacjentów z wartością GFR < 60 mL/min, należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej. Jeśli produkt leczniczy o odpowiedniej mocy Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks nie jest dostępny, należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast złożonego produktu leczniczego o ustalonej dawce. GFR mL/min: 60-89. **Metformina:** Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek. **Sytagliptyna:** Maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg. GFR mL/min: 45-59. **Metformina:** Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej. **Sytagliptyna:** Maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg. GFR mL/min: 30-44. **Metformina:** Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej. **Sytagliptyna:** Maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg. GFR mL/min: <30. **Metformina:** Metformina jest przeciwwskazana. **Sytagliptyna:** Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg. **Zaburzenia czynności wątroby** Nie wolno stosować produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. **Pacjenci w podeszłym wieku** Ponieważ metformina i sytagliptyna są wydalane przez nerki, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks u starszych pacjentów. Pomocniczo w zapobieganiu związanej z przyjmowaniem metforminy kwasicy mleczanowej, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, konieczne jest monitorowanie czynności nerek. **Dzieci i młodzież** Produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat ze względu na niewystarczającą skuteczność. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks u dzieci w wieku poniżej 10 lat. **Sposób podawania** Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks należy przyjmować dwa razy na dobę podczas posiłku, w celu ograniczenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, związanych z przyjmowaniem metforminy. **Przeciwwskazania.** Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks jest przeciwwskazany u pacjentów z: - nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - każdym rodzajem ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa); - cukrzycowym stanem przedśpiączkowym; - ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 mL/min); - ostrymi stanami mogącymi zmieniać czynność nerek, jak na przykład: - odwodnienie, - ciężkie zakażenie, - wstrząs, - donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod; - ostrą lub przewlekłą chorobą, która może spowodować niedotlenienie tkanek, taką jak: - niewydolność serca lub układu oddechowego, - niedawno przebyte zawal mięśnia sercowego, - wstrząs; - zaburzeniami czynności wątroby; - ostrym zatruciem alkoholowym, alkoholizmem; - karmiących piersią. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** **Ogólne** Nie należy stosować produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks u pacjentów z cukrzycą typu 1 i nie wolno go stosować w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy. **Ostre zapalenie trzustki** Stosowanie inhibitorów DPP-4 wiąże się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha. Po odstawieniu sytagliptyny (z leczeniem wspomagającym lub bez) zaobserwowano ustąpienie zapalenia trzustki, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) zgonu. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy odstawić produkt leczniczy Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks oraz inne potencjalnie budzące wątpliwości produkty lecznicze. W przypadku potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie. **Kwasica mleczanowa** Kwasica mleczanowa, rzadkie ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej. W przypadku odwodnienia (ciężkie wymioty, biegunka, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do lekarza. U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową. Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów

do pirogonianów. Czynność nerek Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu. Produkt leczniczy Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks jest przeciwwskazany u pacjentów z GFR < 30 mL/min i należy go tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek. Hipoglikemia U pacjentów przyjmujących Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną może wystąpić ryzyko hipoglikemii. Konieczne może być zatem zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny. Reakcje nadwrażliwości Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów leczonych sytagliptyną. Reakcje te obejmują anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy oraz złuszczone choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. Początek tych reakcji występował w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia sytagliptyną, a w przypadku kilku zgłoszeń po pierwszej dawce. W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks, ocenić czy możliwe inne przyczyny zdarzenia oraz zastosować alternatywną metodę leczenia cukrzycy. Pemfigoid pęcherzowy W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie pemfigoidu pęcherzowego u pacjentów przyjmujących inhibitory DPP-4, w tym sytagliptynę. W przypadku podejrzenia pemfigoidu pęcherzowego należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna. Podawanie środków kontrastowych zawierających jod Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować go przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna. Zmiana stanu klinicznego pacjentów z uprzednio kontrolowaną cukrzycą typu 2 Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio dobrze wyrównaną w wyniku stosowania produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks, u których wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub choroby kliniczne (zwłaszcza niesprecyzowane i słabo określone) powinni zostać niezwłocznie poddani badaniu na obecność oznak kwasicy ketonowej lub kwasicy mleczanowej. Badanie powinno obejmować stężenie elektrolitów i ketonów w surowicy, stężenie glukozy we krwi oraz, w przypadku wskazań, odczyn pH krwi i stężenia mleczanów, pirogonianów i metforminy. Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych dwóch rodzajów kwasicy, należy natychmiast odstawić leczenie i zastosować odpowiednie środki zaradcze. Sód Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. Działania niepożądane. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Nie prowadzono badań klinicznych produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks, tabletki powlekane, jednak wykazano biorównoważność obu substancji czynnych. Zgłaszano poważne działania niepożądane, w tym zapalenie trzustki i reakcje nadwrażliwości. Zgłaszano występowanie hipoglikemii w przypadku leczenia skojarzonego z pochodną sulfonilomocznika (13,8%) i insuliną (10,9%). Sytagliptyna i metformina Wykaz działań niepożądanych Działania niepożądane podano poniżej zgodnie z MedDRA, według klasyfikacji układów i narządów oraz całkowitej częstości występowania. Częstości występowania określono jako występujące: 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 ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Częstość występowania działań niepożądanych dla sytagliptyny i metforminy stosowanych w monoterapii w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu: Zaburzenia krwi i układu chłonnego: trombocytopenia. Częstość występowania działania niepożądanego: rzadko. Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości, w tym odpowiedzi anafilaktyczne*, †. Częstość występowania działania niepożądanego: częstość nieznana. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipoglikemia†. Częstość występowania działania niepożądanego: często. Zaburzenia układu nerwowego: sennność. Częstość występowania działania niepożądanego: niezbyt często. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: śródmiąższowa choroba płuc*. Częstość występowania działania niepożądanego: częstość nieznana. Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka; Częstość występowania działania niepożądanego: niezbyt często; nudności; Częstość występowania działania niepożądanego: często; wzdęcia; Częstość występowania działania niepożądanego: często; zaporcia; Częstość występowania działania niepożądanego: niezbyt często; ból w górnej części brzuch; Częstość występowania działania niepożądanego: niezbyt często; wymioty; Częstość występowania działania niepożądanego: często; ostre zapalenie trzustki*, †, ‡; Częstość występowania działania

niepożądanego: częstość nieznana; martwicze i krwotoczne zapalenie trzustki ze skutkiem śmiertelnym lub bez*; †; Częstość występowania działania niepożądanego: częstość nieznana. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*: świąd*; Częstość występowania działania niepożądanego: niezbyt często; obrzęk naczynioruchowy*; †; Częstość występowania działania niepożądanego: częstość nieznana; wysypka*; †; Częstość występowania działania niepożądanego: częstość nieznana; pokrzywka*; †; Częstość występowania działania niepożądanego: częstość nieznana; zapalenie naczyń skóry*; †; Częstość występowania działania niepożądanego: częstość nieznana; złuszczone choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona*; †; Częstość występowania działania niepożądanego: częstość nieznana; pemfigoid pęcherzowy*; Częstość występowania działania niepożądanego: częstość nieznana. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*: bóle stawów*; Częstość występowania działania niepożądanego: częstość nieznana; bóle mięśni*; Częstość występowania działania niepożądanego: częstość nieznana; ból kończyn*; Częstość występowania działania niepożądanego: częstość nieznana; Częstość występowania działania niepożądanego: ból pleców*; częstość nieznana; artropatia*; Częstość występowania działania niepożądanego: częstość nieznana. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*: zaburzenia czynności nerek*; Częstość występowania działania niepożądanego: częstość nieznana; ostra niewydolność nerek*; Częstość występowania działania niepożądanego: częstość nieznana. * Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. † Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego. ‡ Patrz Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS poniżej. Opis wybranych działań niepożądanych Obserwowano większą częstość występowania niektórych działań niepożądanych przy stosowaniu sytagliptyny i metforminy w skojarzeniu z innymi przeciw cukrzycowymi produktami leczniczymi w porównaniu z badaniami sytagliptyny i metforminy stosowanych w monoterapii. Obejmowały one hipoglikemię (działanie niepożądane występowało bardzo często w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonylomocznika lub insulina), zaparcia (często przy stosowaniu z pochodnymi sulfonylomocznika), obrzęki obwodowe (często przy stosowaniu z pioglitazonem) i ból głowy oraz suchość w ustach (niezbyt często przy stosowaniu z insulina). *Sytagliptyna* W badaniach dotyczących porównania sytagliptyny stosowanej w monoterapii w dawce 100 mg raz na dobę do placebo, do odnotowanych działań niepożądanych leku należały: ból głowy, hipoglikemia, zaparcia oraz zawroty głowy. U tych pacjentów działania niepożądane zgłaszane niezależnie od związku przyczynowego z produktem leczniczym występowały z częstością co najmniej 5%, w tym zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie błony śluzowej nosogardła. Ponadto, występowanie zapalenia kości i stawów oraz bólu kończyn zgłaszano niezbyt często (z częstością > 0,5% większą u pacjentów leczonych sytagliptyną niż w grupie kontrolnej). *Metformina* Objawy ze strony układu pokarmowego zgłaszano bardzo często w badaniach klinicznych metforminy i po wprowadzeniu metforminy do obrotu. Objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, występowały najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępowały samoistnie. Dodatkowe działania niepożądane związane ze stosowaniem metforminy to: metaliczny posmak w ustach (często), kwasica mleczanowa, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, pokrzywka, rumień i świąd (bardzo rzadko). Długotrwałe leczenie metforminą wiązało się ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B12, co bardzo rzadko może prowadzić do istotnego klinicznie niedoboru witaminy B12 (np. niedokrwistość megaloblastyczna). Kategorie częstości występowania oparte są na informacjach zawartych w dostępnej w UE Charakterystyce Produktu Leczniczego dla metforminy. Dzieci i młodzież W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem sytagliptyny + metforminy u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 w wieku od 10 do 17 lat profil działań niepożądanych był zasadniczo porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych. U dzieci i młodzieży przyjmujących lub nieprzyjmujących insulinę podstawową, stosowanie sytagliptyny wiązało się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii. *Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS* Do badania TECOS (ang. TECOS, *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*), oceniającego wpływ sytagliptyny na układ sercowo-naczyniowy włączono 7332 pacjentów leczonych sytagliptyną w dawce 100 mg na dobę (lub 50 mg na dobę, jeśli wartość początkowa eGFR wynosiła ≥ 30 i < 50 mL/min/1,73 m²) oraz 7339 pacjentów z populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem otrzymujących placebo. Obie metody leczenia stosowano jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem mierzącym do regionalnych docelowych wartości dla HbA_{1c} i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. CV, *Cardiovascular*). Całkowita częstość występowania ciężkich działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących sytagliptynę była podobna do tej obserwowanej u pacjentów otrzymujących placebo. W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem wśród pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania stosowali insulinę i (lub) sulfonylomocznik, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie pacjentów leczonych sytagliptyną wynosiła 2,7% i 2,5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Wśród pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania nie stosowali insuliny i (lub) sulfonylomocznika, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie pacjentów leczonych sytagliptyną wynosiła 1,0% i 0,7% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania obiektywnie potwierdzonych przypadków zapalenia trzustki w grupie pacjentów leczonych sytagliptyną wynosiła

0,3% i 0,2% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. AS GRINDEKS, Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Łotwa Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 27219 (50 mg + 850 mg), 27220 (50 mg + 1000 mg)
Kategoria dostępności: Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Piperacillin + Tazobactam Kalceks, 2 g + 0,25 g i 4 g + 0,5 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji (proszek do sporządzania płynu do infuzji). Biały lub prawie biały proszek. **Skład jakościowy i ilościowy.** Piperacillin + Tazobactam Kalceks, 2 g + 0,25 g Każda fiolka zawiera piperacylinę sodową w ilości odpowiadającej 2 g piperacyliny oraz tazobaktam sodowy w ilości odpowiadającej 0,25 g tazobaktamu. Każda fiolka zawiera 108 mg sodu. Piperacillin + Tazobactam Kalceks, 4 g + 0,5 g Każda fiolka zawiera piperacylinę sodową w ilości odpowiadającej 4 g piperacyliny oraz tazobaktam sodowy w ilości odpowiadającej 0,5 g tazobaktamu. Każda fiolka zawiera 216 mg sodu. **Wskazania do stosowania.** Piperacillin + Tazobactam Kalceks jest wskazany do stosowania w wymienionych niżej infekcjach u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat. Dorośli i młodzież: - Ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne zapalenie płuc oraz zapalenie płuc związane ze stosowaniem respiratora; - Powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek); - Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej; - Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zakażenia stopy cukrzycowej). Leczenie pacjentów z bakteriemii, która przebiega w powiązaniu lub podejrzewa się, że przebiega w powiązaniu z wyżej wymienionymi zakażeniami. Piperacillin + Tazobactam Kalceks można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią, u których wystąpiła gorączka, prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym. Uwaga: Nie zaleca się stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu bakteriemii wywołanej przez szczepy *E. coli* i *K. pneumoniae* (niewrażliwe na ceftriakson), wytwarzające β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL, ang. extended-spectrum beta-lactamases). Dzieci w wieku od 2 do 12 lat - Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej. Piperacillin + Tazobactam Kalceks można stosować u dzieci z neutropenią, u których wystąpiła gorączka, prawdopodobnie spowodowana infekcją bakteryjną. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych. **Dawkowanie i sposób podawania.** Dawkowanie Dawka i częstość podawania Piperacillin + Tazobactam Kalceks zależy od ciężkości i lokalizacji zakażenia, a także od przewidywanych patogenów. Dorośli i młodzież Zakażenia Dawka zwykle stosowana to 4 g piperacyliny i 0,5 g tazobaktamu podawane co 8 godzin. W leczeniu szpitalnego zapalenia płuc i zapalenia płuc u pacjentów z neutropenią, zalecana dawka to 4 g piperacyliny/0,5 g tazobaktamu podawana co 6 godzin. Ten sposób dawkowania można też zastosować w leczeniu pacjentów z innymi, szczególnie ciężkimi wskazanymi infekcjami. Poniżej podano częstość podawania i rekomendowane dawki zalecane dla dorosłych i młodzieży w zależności od wskazania lub stanu pacjenta: Częstość stosowania: Co 6 godzin. Piperacylina/tazobaktam 4 g + 0,5 g; Ciężkie zapalenie płuc; Dorośli pacjenci z neutropenią, u których wystąpiła gorączka, prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym. Częstość stosowania: Co 8 godzin. Piperacylina/tazobaktam 4 g + 0,5 g; Powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek); Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej; Zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zakażenia stopy cukrzycowej). Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek Dawkę dożylną należy dostosować do stopnia rzeczywistego zaburzenia czynności nerek (każdego pacjenta należy ściśle obserwować, czy nie występują objawy toksyczności substancji; należy odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego i odstępy pomiędzy dawkami): Klirens kreatyniny (mL/min): > 40; Piperacylina/tazobaktam (rekomendowana dawka): Nie ma konieczności modyfikacji dawki. Klirens kreatyniny (mL/min): 20-40; Piperacylina/tazobaktam (rekomendowana dawka): Maksymalna zalecana dawka: 4 g + 0,5 g co 8 godzin. Klirens kreatyniny (mL/min): < 20; Piperacylina/tazobaktam (rekomendowana dawka): Maksymalna zalecana dawka: 4 g + 0,5 g co 12 godzin. U hemodializowanych pacjentów jedną dodatkową dawkę piperacyliny z tazobaktamem 2 g + 0,25 g należy podać po każdej dializie, ponieważ w wyniku hemodializy w ciągu 4 godzin zostaje usunięte z organizmu 30-50% dawki piperacyliny. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby Nie ma konieczności dostosowywania dawki. Pacjenci w podeszłym wieku Nie ma konieczności dostosowywania dawki u osób starszych z prawidłową czynnością nerek i klirensem kreatyniny powyżej wartości 40 mL/min. Dzieci (w wieku od 2 do 12 lat) Infekcje Poniżej podano częstość podawania i dawki leku w przeliczeniu na masę ciała dla dzieci w wieku 2-12 lat w zależności od wskazania lub stanu pacjenta. Dawka w przeliczeniu na masę ciała i częstość stosowania: 80 mg piperacyliny + 10 mg tazobaktamu na kilogram masy ciała co 6 godzin; Wskazania/stan pacjenta: Dzieci z neutropenią, u których wystąpiła gorączka, prawdopodobnie spowodowana infekcją bakteryjną*. Dawka w przeliczeniu na masę ciała i częstość stosowania: 100 mg piperacyliny + 12,5 mg tazobaktamu na kilogram masy ciała co 8 godzin; Wskazania/stan pacjenta: Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej*. * Nie należy stosować dawki maksymalnej większej niż 4 g + 0,5 g co 30 minut. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek Dawkę dożylną należy dostosować do stopnia rzeczywistego zaburzenia czynności nerek (każdego pacjenta należy ściśle obserwować, czy nie występują objawy toksyczności substancji; należy odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego i odstępy pomiędzy dawkami): Klirens kreatyniny (mL/min): > 50; Piperacillin/tazobactam (rekomendowana dawka): Nie ma konieczności dostosowywania dawki. Klirens kreatyniny (mL/min): \leq 50; Piperacillin/tazobactam (rekomendowana dawka): 70 mg piperacyliny + 8,75 mg tazobaktamu/ kg co 8 godzin. Dla dzieci hemodializowanych dodatkową dawkę 40 mg piperacyliny

+ 5 mg tazobaktamu na kg masy ciała należy podać po każdej hemodializie. *Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 2 lat* Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności piperacyliny i tazobaktamu u dzieci w wieku 0-2 lat. Nie ma dostępnych danych z kontrolowanych badań klinicznych. *Czas trwania leczenia* W większości wskazań czas leczenia wynosi zwykle 5-14 dni. Jednakże, czas leczenia należy określać w zależności od ciężkości zakażenia, patogenu (patogenów) oraz stanu klinicznego pacjenta i postępu bakteriologicznego choroby. *Sposób podawania* Piperacillin + Tazobactam Kalceks, 2 g + 0,25 g podaje się w infuzji dożyłnej (trwającej 30 minut). Piperacillin + Tazobactam Kalceks, 4 g + 0,5 g podaje się w infuzji dożyłnej (trwającej 30 minut). Rekonstruowany roztwór jest bezbarwny lub ma lekko żółte zabarwienie. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego. **Przeciwwskazania.** Nadwrażliwość na substancję czynne lub na jakikolwiek inny lek przeciwbakteryjny z grupy penicylin. Ostra, ciężka reakcja alergiczna na jakikolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy (np.: cefalosporyny, monobaktam lub karbapenem) w wywiadzie. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Przy wyborze piperacyliny z tazobaktamem do leczenia danego pacjenta należy brać pod uwagę zasadność zastosowania półsyntetycznej penicyliny o szerokim zakresie działania i uwzględnić takie czynniki, jak ciężkość zakażenia i rozpowszechnienie oporności na inne odpowiednie leki przeciwbakteryjne. Przed rozpoczęciem leczenia piperacyliny z tazobaktamem należy zebrać szczegółowy wywiad dotyczący występujących u pacjenta wcześniej reakcji nadwrażliwości na penicyliny, inne leki beta-laktamowe (np.: cefalosporyny, monobaktam lub karbapenem) i na inne alergeny. U pacjentów leczonych penicylinami, w tym również piperacyliną z tazobaktamem, opisywano ciężkie i w sporadycznych przypadkach zakończone zgonem reakcje nadwrażliwości (anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny). Wystąpienie tego typu reakcji jest bardziej prawdopodobne u osób z nadwrażliwością na wiele alergenów w wywiadzie. W razie wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości należy odstawić antybiotyk; może być konieczne podanie adrenaliny i innych środków stosowanych w stanach nagłych. Piperacylina z tazobaktamem może wywoływać ciężkie skórne działania niepożądane, takie jak zespół Stevensa-Johnsona, toksyczną rozplywną martwicę naskórka, reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi oraz ostrą uogólnioną osutką krostkową. Jeśli u pacjenta pojawi się wysypka skórna, należy uważnie obserwować jego stan i w razie występowania zmian przerwać stosowanie piperacyliny z tazobaktamem. *Limfohistiocytoza hemofagocytyczna (HLH, łac. Haemophagocytic lymphohistiocytosis)* U pacjentów leczonych piperacyliną z tazobaktamem notowano przypadki HLH, często po leczeniu trwającym ponad 10 dni. Jest to zagrażający życiu zespół nieprawidłowej aktywacji immunologicznej, odznaczający się występowaniem takich klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych, jak nasilone zapalenie uogólnione (np.: gorączka, hepatosplenomegalia, hipertriglicerydemia, hipofibrynogenemia, duże stężenie ferrytyny w surowicy, cytopenia i hemofagocytoza). Jeśli u pacjenta wystąpią wczesne objawy nieprawidłowej aktywacji immunologicznej, należy niezwłocznie rozpocząć diagnozowanie. W razie ustalenia rozpoznania HLH należy przerwać leczenie piperacyliną z tazobaktamem. Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego wywołane przez antybiotyki może objawiać się ciężką, uporczywą biegunką, potencjalnie zagrażającą życiu. Objawy rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy mogą wystąpić w trakcie lub po zakończeniu leczenia przeciwbakteryjnego. W takich przypadkach należy przerwać stosowanie piperacyliny z tazobaktamem. Leczenie produktem piperacyliny z tazobaktamem może spowodować pojawienie się szczepów opornych, mogących wywoływać nadkażenia. U niektórych pacjentów otrzymujących antybiotyki beta-laktamowe występowały krwawienia. Objawy te wiązały się niekiedy z nieprawidłowymi parametrami krzepliwości krwi, takimi jak czas krzepnięcia, agregacja płytek i czas protrombinowy, jednak częściej występowały u pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku wystąpienia objawów krwawienia należy przerwać stosowanie antybiotyku i podjąć właściwe leczenie. Może wystąpić leukopenia i neutropenia, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia, dlatego należy okresowo badać czynność układu krwiotwórczego. Tak jak podczas stosowania innych penicylin, podawanie dużych dawek produktu leczniczego może spowodować powikłania neurologiczne w postaci drgawek, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z małymi zasobami potasu lub pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą zmniejszać stężenie potasu, może wystąpić hipokaliemia. U tych pacjentów zaleca się okresowe oznaczanie stężenia elektrolitów. **Zaburzenia czynności nerek** Ze względu na możliwość działania nefrotoksycznego, piperacylinę z tazobaktamem należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów poddawanych hemodializie. Dawkę dożylną oraz przerwy między kolejnymi dawkami należy dostosować do stopnia zaburzenia czynności nerek. Wtórna analiza danych z dużego, wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania, w którym oceniano przesączanie kłębuszkowe (GFR) u krytycznie chorych pacjentów po podaniu często stosowanych antybiotyków, wykazała, że w porównaniu z innymi antybiotykami, leczenie piperacyliną z tazobaktamem wiązało się z mniejszą częstością odwracalnej poprawy wartości GFR. Z drugorzędowej analizy wynika, że piperacylina z tazobaktamem była przyczyną opóźnionej

regeneracji nerek u tych pacjentów. Jednoczesne stosowanie piperacyliny z tazobaktamem i wankomycyny może wiązać się ze zwiększoną częstością ostrego uszkodzenia nerek. Sód Piperacillin + Tazobactam Kalceks, 2 g + 0,25 g Produkt leczniczy zawiera 108 mg sodu na folkę, co odpowiada 5,4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Piperacillin + Tazobactam Kalceks, 4 g + 0,5 g Produkt leczniczy zawiera 216 mg sodu na folkę, co odpowiada 10,8% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. **Działania niepożądane** Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest biegunka (u 1 na 10 pacjentów). Do najcięższych działań niepożądanych należy rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i toksyczna rozplywna martwica naskórka, które występują u 1 do 10 na 10 000 pacjentów. Częstości występowania pancytopenii, wstrząsu anafilaktycznego i zespołu Stevensa-Johnsona nie można określić na podstawie dostępnych danych. Poniżej wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz terminologią wg MedDRA. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Klasyfikacja układów i narządów: Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze* Często: zakażenie drożdżakami*; Rzadko: rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego. *Zaburzenia krwi i układu chłonnego* Często: małopłytkowość, niedokrwistość*; Niezbyt często: leukopenia; Rzadko: agranulocytoza; Nieznana: pancytopenia*, neutropenia, niedokrwistość hemolityczna*, trombocytoza*, eozynofilia*. *Zaburzenia układu immunologicznego* Nieznana: wstrząs anafilaktyczny*, wstrząs anafilaktyczny*, reakcja anafilaktyczna*, reakcja anafilaktyczna*, nadwrażliwość*. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania* Niezbyt często: hipokaliemia. *Zaburzenia psychiczne* Często: bezsenność; Nieznana: majaczenie*. *Zaburzenia układu nerwowego* Często: bóle głowy; Niezbyt często: napad drgawkowy*. *Zaburzenia naczyniowe* Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył, uderzenia gorąca. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* Rzadko: krwotok z nosa; Nieznana: eozynofilowe zapalenie płuc. *Zaburzenia żołądka i jelit* Bardzo często: biegunka; Często: ból brzucha wymioty, zaparcie, nudności, niestrawność; Rzadko: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych* Nieznana: zapalenie wątroby*, żółtaczka. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* Często: wysypka, świąd; Niezbyt często: rumień wielopostaciowy*, pokrzywka, wysypka grudkowo-plamkowa*; Rzadko: toksyczna rozplywna martwica naskórka*; Nieznana: zespół Stevensa-Johnsona*, złuszczone zapalenie skóry, polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)*, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)*, pęcherzowe zapalenie skóry, plamica. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej* Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych* Nieznana: niewydolność nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek*. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* Często: gorączka, odczyn w miejscu wstrzyknięcia; Niezbyt często: dreszcze. *Badania diagnostyczne* Często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszenie stężenia białka całkowitego we krwi, zmniejszenie stężenia albumin we krwi, dodatni odczyn bezpośredni Coombsa, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, wydłużony czas częściowej trombolastyny po aktywacji; Niezbyt często: zmniejszone stężenie glukozy we krwi, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, wydłużony czas protrombinowy; Nieznana: wydłużony czas krwawienia, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy. * Działanie niepożądane, ADR (ang. *adverse drug reaction*) zgłaszane w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Leczenie piperacyliną wiąże się ze zwiększoną częstością występowania gorączki i wysypki u pacjentów z mukowiscydozą. Wpływ grupy antybiotyków beta-laktamowych Antybiotyki beta-laktamowe, w tym piperacylina z tazobaktamem, mogą prowadzić do wystąpienia objawów encefalopatii i drgawek. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS KALCEKS Krustpils iela 71E, LV-1057 Rīga, Łotwa, Tel.: +371 67083320, e-mail: kalceks@kalceks.lv **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 27658, 27659 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy stosowany z przepisu lekarza- Rp.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Auxilen, 50 mg/2 mL, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji. Przejroczysty, bezbarwny roztwór, wolny od widocznych cząstek. pH 7,0 - 8,0. Osmolarność 270 - 328 mOsmol/L. **Skład jakościowy i ilościowy.** 1 mL roztworu zawiera trometamol deksketoprofenu co odpowiada 25 mg deksketoprofenu. Jedna ampułka (2 mL) zawiera trometamol deksketoprofenu co odpowiada 50 mg deksketoprofenu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu. Każda ampułka zawiera 200 mg etanolu (96%) i 8,0 mg sodu chlorku. **Wskazania do stosowania.** Objawowe leczenie ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego gdy doustne podawanie nie jest odpowiednie np. bólu pooperacyjnego, bólu w przebiegu kolki nerkowej i bólu okolicy lędźwiowo-krzyżowej. **Dawkowanie i sposób podawania.** Dawkowanie *Dorośli:* zalecana dawka wynosi 50 mg co 8 do 12 godzin. Jeżeli jest to konieczne, podawanie można powtarzać co 6 godzin. Nie należy stosować całkowitej dawki dobowej większej niż 150 mg. Produkt leczniczy Auxilen jest przeznaczony do krótkotrwałego stosowania, a leczenie należy ograniczyć do okresu występowania ostrych objawów (nie dłużej niż 2 doby). U pacjentów należy wprowadzić leczenie doustnymi lekami przeciwbólowymi, gdy tylko jest to możliwe. Działania niepożądane można ograniczyć, stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów. W przypadku bólu pooperacyjnego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego produkt leczniczy Auxilen może być stosowany jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi, jeżeli istnieją wskazania, w takich samych zalecanych dawkach u dorosłych. *Dzieci i młodzież:* nie badano stosowania produktu leczniczego Auxilen u dzieci i młodzieży. Dlatego też nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci i młodzieży, produktu nie należy stosować u dzieci i młodzieży. *Osoby w podeszłym wieku:* U osób w podeszłym wieku modyfikacja dawki nie jest konieczna. Jednakże ze względu na fizjologiczne zmniejszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, w przypadku łagodnych zaburzeń czynności nerek zalecana jest mniejsza dawka produktu leczniczego: całkowita dawka dobową 150 mg. *Zaburzenie czynności wątroby:* U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (wskaźnik *Child-Pugh* 5 do 9) dawkę produktu leczniczego należy zmniejszyć do całkowitej dawki dobowej 50 mg, a czynność wątroby należy starannie monitorować. Produktu leczniczego Auxilen nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wskaźnik *Child-Pugh* 10 do 15). *Zaburzenie czynności nerek:* U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 60 do 89 mL/min) dawkę należy zmniejszyć do całkowitej dawki dobowej 50 mg. Produkt leczniczy Auxilen infuzji nie należy stosować u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 59 mL/min). Sposób podawania Produkt leczniczy Auxilen może być podawany domięśniowo lub dożylnie: - podanie domięśniowe: zawartość 1 ampułki (2 mL) produktu leczniczego Auxilen należy podawać w powolnym wstrzyknięciu głęboko w mięsień; - podanie dożylnie: - infuzja dożylna: rozcieńczony roztwór, przygotowany, jak opisano w Charakterystyce produktu leczniczego, należy podawać w postaci powolnego wlewu dożylnego, trwającej od 10 do 30 minut. Roztwór należy zawsze chronić przed światłem dziennym; - bolus dożylny: w razie konieczności zawartość 1 ampułki (2 mL) produktu leczniczego Auxilen można podać w powolnym bolusie dożylnym, nie krócej niż przez 15 sekund. Instrukcja dotycząca postępowania z produktem leczniczym: Podczas podawania produktu leczniczego Auxilen domięśniowo lub w postaci dożylnego bolusa, roztwór należy wstrzykiwać niezwłocznie po pobraniu z ampułki. W przypadku podawania w postaci wlewu dożylnego roztwór należy rozcieńczyć w warunkach aseptycznych i chronić przed dziennym światłem. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego. **Przeciwwskazania.** Nie wolno stosować produktu leczniczego Auxilen w następujących przypadkach: - nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - u pacjentów, u których występują objawy podobnym mechanizmem działania (np. kwas acetylosalicylowy lub inne NLPZ) wywołują napad astmy, skurcz oskrzeli, ostry nieżyt błony śluzowej nosa lub powodują wystąpienie polipów nosa, pokrzywki lub obrzęku naczyń nerwowych; - u pacjentów z reakcjami fotoalergicznymi lub fototoksycznymi podczas stosowania ketoprofenu lub fibratów w wywiadzie; - u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforację, związane z wcześniejszym leczeniem NLPZ; - u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub krwawieniem lub ich podejrzeniem, jak również krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacji w wywiadzie; - u pacjentów z przewlekłą niestrawnością; - u pacjentów, u których występuje inne czynne krwawienie lub zaburzenia przebiegające z krwawieniami; - u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego; - u pacjentów z ciężką niewydolnością serca; - u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 59 mL/min); - u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wskaźnik *Child-Pugh* 10 do 15); - u pacjentów ze skazą krwotoczną i innymi zaburzeniami krzepnięcia; - u pacjentów ciężko odwodnionych (z powodu wymiotów, biegunki lub przyjmowania niedostatecznej ilości płynów); - u kobiet w trzecim trymestrze ciąży i w okresie laktacji. Centralne (dokanatowe lub nadtwardówkowe) podanie

produktu leczniczego Auxilen jest przeciwwskazane ze względu na zawartość etanolu w produkcie.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. Produkt leczniczy należy podawać ostrożnie pacjentom z alergią w wywiadzie. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Auxilen z innymi lekami z grupy NLPZ w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2. Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych. *Wpływ na bezpieczeństwo stosowania dotyczące przewodu pokarmowego.* Dla wszystkich produktów leczniczych z grupy NLPZ istnieją doniesienia o spowodowaniu wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji ze skutkiem śmiertelnym. Mogą one występować w dowolnym okresie leczenia, z objawami ostrzegawczymi lub bez jak również bez wcześniejszego wywiadu dotyczącego ciężkich objawów dotyczących przewodu pokarmowego. W przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia u pacjentów przyjmujących Auxilen, produkt należy odstawić. U pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie, szczególnie w połączeniu z krwawieniem lub perforacją oraz u osób w podeszłym wieku, ryzyko krwotoku z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji jest zwiększone podczas przyjmowania dużych dawek NLPZ. Szczególnie u osób w podeszłym wieku może wystąpić choroba wrzodowa żołądka, perforacja lub krwawienia z przewodu pokarmowego, w niektórych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym. Tacy pacjenci powinni rozpocząć leczenie od możliwie najmniejszej dostępnej dawki. Produkty lecznicze z grupy NLPZ należy podawać ostrożnie pacjentom z chorobami przewodu pokarmowego (wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Leśniowskiego-Crohna) w wywiadzie, ponieważ stan pacjentów może ulec pogorszeniu. Tak jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych z grupy NLPZ, przed rozpoczęciem leczenia trometamolem deksketoprofenu należy zebrać wywiad dotyczący zapalenia przełyku, zapalenia błony śluzowej żołądka i (lub) choroby wrzodowej żołądka, aby upewnić się, że zostały całkowicie wyleczone. Pacjentów z objawami dotyczącymi żołądka i jelit lub zaburzeniami żołądka i jelit w wywiadzie należy kontrolować pod względem zaburzeń żołądkowo-jelitowych, szczególnie pod względem krwawienia z przewodu pokarmowego. W przypadku tych pacjentów oraz pacjentów wymagających równoczesnego podawania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych leków zwiększających prawdopodobieństwo ryzyka zaburzeń żołądka i jelit należy rozważyć jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Auxilen z innymi lekami o ochronnym mechanizmie działania (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej). Pacjenci z działaniami niepożądanymi dotyczącymi układu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie pacjenci w podeszłym wieku, powinni zgłaszać każde niepokojące objawy brzuszne (szczególnie krwawienie z przewodu pokarmowego) przede wszystkim w początkowej fazie leczenia. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów otrzymujących równocześnie leki mogące zwiększać ryzyko wystąpienia owrzodzenia lub krwawienia, takich jak: doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwagregacyjne takie jak kwas acetylosalicylowy. *Wpływ na bezpieczeństwo stosowania dotyczące nerek* Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U tych pacjentów stosowanie leków z grupy NLPZ może prowadzić do pogorszenia czynności nerek, zatrzymania płynów i obrzęków. Należy również zachować ostrożność w przypadku pacjentów otrzymujących leki moczopędne lub u pacjentów zagrożonych hipowolemią gdyż w takich przypadkach istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań nefrotoksycznych. Podczas leczenia należy przyjmować odpowiednią ilość płynów aby zapobiec odwodnieniu i związanym z tym zwiększeniem nefrotoksyczności. Tak jak wszystkie leki z grupy NLPZ, ten produkt leczniczy może prowadzić do zwiększenia w osoczu stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny. Tak jak w przypadku innych inhibitorów syntezy prostaglandyn, niepożądane działania mogą dotyczyć nerek i mogą prowadzić do kłębuszkowego zapalenia nerek, śródmiąższowego zapalenia nerek, martwicy brodawek nerkowych, zespołu nerczycowego i ostrej niewydolności nerek. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo występowania zaburzeń czynności nerek. *Wpływ na bezpieczeństwo stosowania dotyczące wątroby* W przypadku pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby należy zachować ostrożność. Tak jak inne NLPZ ten produkt leczniczy może powodować przemijające niewielkie zwiększenie niektórych wskaźników czynności wątroby, a także znaczące zwiększenie aktywności AspAT i AlAT. W przypadku wystąpienia istotnego zwiększenia wartości tych wskaźników należy przerwać leczenie tym produktem leczniczym. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo występowania zaburzeń czynności wątroby. *Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe* Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia gdyż odnotowano przypadki zatrzymania płynów i obrzęków związanych z leczeniem NLPZ. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie, w szczególności u tych, u których wcześniej stwierdzono niewydolność serca, gdyż występuje u nich podwyższone ryzyko

nasilenia objawów niewydolności serca. Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych produktów leczniczych z grupy NLPZ (szczególnie w dużych dawkach i przez długi okres czasu) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka tętnicznych incydentów zatorowo-zakrzepowych (np. zawał serca lub udar). Brak wystarczających danych, aby wykluczyć takie ryzyko dla trometamolu deksketoprofenu. W związku z powyższym, pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą naczyń obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych powinni być leczeni trometamolu deksketoprofenem po starannym rozważeniu. Podobną rozważę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu). Wszystkie nieselektywne produkty lecznicze z grupy NLPZ mogą hamować agregację płytek i wydłużać czas krwawienia przez hamowanie syntezy prostaglandyn. Jednoczesne stosowanie trometamolu deksketoprofenu i dawek profilaktycznych niskocząsteczkowych heparyn w okresie pooperacyjnym oceniano w kontrolowanych badaniach klinicznych i nie zaobserwowano wpływu na parametry krzepnięcia. Niemniej jednak nie zaleca się stosowania trometamolu deksketoprofenu u pacjentów otrzymujących inne leki, które wpływają na hemostazę, takie jak warfaryna i inne pochodne kumaryny lub heparyny. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo występowania zaburzeń czynności wątroby. **Reakcje skórne** Po podaniu NLPZ zgłaszano w bardzo rzadkich przypadkach występowanie ciężkich reakcji skórnych (niektóre z nich śmiertelne), włączając złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Wydaje się, iż większe ryzyko wystąpienia tych reakcji u pacjentów związane jest z początkowym okresem leczenia, w większości przypadków objawy te wystąpiły w ciągu pierwszego miesiąca od rozpoczęcia leczenia. Produkt leczniczy Auxilen należy odstawić natychmiast po pojawieniu się pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian błon śluzowych lub jakiegokolwiek innego objawu nadwrażliwości. **Inne informacje** Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów z: - wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu porfiryn (ostra porfiria przerywana); - odwodnieniem; - bezpośrednio po dużych zabiegach chirurgicznych. Jeżeli w opinii lekarza konieczne jest długotrwałe stosowanie produktu leczniczego, wymagane jest regularne kontrolowanie wskaźników czynności wątroby, czynności nerek oraz morfologii krwi. Ciężkie i ostre reakcje nadwrażliwości (np. wstrząs anafilaktyczny) obserwuje się bardzo rzadko. Po wystąpieniu pierwszych objawów nadwrażliwości po podaniu produktu leczniczego, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Auxilen. Właściwe leczenie, odpowiednie do objawów, powinno zostać zastosowane przez personel medyczny. U pacjentów z astmą oraz przewlekłym nieżytem nosa, przewlekłym zapaleniem zatok i (lub) polipami nosa, ryzyko wystąpienia uczulenia na kwas acetylosalicylowy i (lub) leki z grupy NLPZ jest wyższe niż w reszty populacji. Podanie tego produktu leczniczego może spowodować wystąpienie napadów astmy lub skurcz oskrzeli, szczególnie u pacjentów z uczuleniem na kwas acetylosalicylowy i (lub) leki z grupy NLPZ. W wyjątkowych przypadkach, ospa wietrzna może być przyczyną powikłań prowadzących do ciężkich zakażeń skóry i tkanek miękkich. W związku z tym, że nie można wykluczyć wpływu leków z grupy NLPZ na nasilenie przebiegu tych zakażeń zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Auxilen w przypadku ospy wietrznej. Produkt leczniczy Auxilen należy podawać ostrożnie pacjentom z zaburzeniami hematopoezy, układowym tocznieniem rumieniowatym i mieszaną chorobą tkanki łącznej. Tak jak inne NLPZ deksketoprofen może maskować objawy chorób zakaźnych. W pojedynczych przypadkach opisywano zwiększone nasilenie objawów zakażenia tkanki łącznej pozostające w czasowym związku z zastosowaniem NLPZ. Dlatego zaleca się, aby w przypadku pojawienia się lub nasilenia objawów zakażenia bakteryjnego podczas leczenia, pacjent niezwłocznie skonsultował się z lekarzem. Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych z grupy NLPZ, stosowanie trometamolu deksketoprofenu może zaburzać płodność kobiet i nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. Należy rozważyć odstawienie trometamolu deksketoprofenu u kobiet, które mają problemy z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom z powodu niepłodności. Deksketoprofenu nie należy stosować w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że jest to absolutnie konieczne. **Dzieci i młodzież** Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży nie zostało ustalone. **Substancje pomocnicze** Każda ampułka produktu leczniczego Auxilen zawiera 200 mg etanolu, co odpowiada 5 mL piwa lub 2,08 mL wina na dawkę. Może to powodować szkodliwe działanie u osób z chorobą alkoholową. Należy wziąć pod uwagę u kobiet w ciąży, karmiących piersią, dzieci i osób z grupy wysokiego ryzyka takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane.** Zdarzenia niepożądane, które zgłaszano w badaniach klinicznych jak również po wprowadzeniu produktu leczniczego Auxilen do obrotu, których związek z podawaniem trometamolu deksketoprofenu uznano za co najmniej możliwy, podano poniżej grupując je według układów narządów i częstości występowania. Częstość działań niepożądanych

sklasyfikowana jest następująco: Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$. *Zaburzenia krwi i układu chłonnego* Niezbyt często: niedokrwistość; Bardzo rzadko: neutropenia, małopłytkowość. *Zaburzenia układu immunologicznego* Rzadko: obrzęk gardła; Bardzo rzadko: reakcje anafilaktyczne, obejmujące wstrząs anafilaktyczny. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania* Rzadko: hiperglikemia, hipoglikemia, hipertriglicerydemia, jadłowstręt. *Zaburzenia psychiczne* Niezbyt często: bezsenność. *Zaburzenia układu nerwowego* Niezbyt często: bóle głowy, zawroty głowy, senność; Rzadko: parestezja, omdlenia. *Zaburzenia oka* Niezbyt często: nieostre widzenie. *Zaburzenia ucha i błędnika* Rzadko: szumy uszne. *Zaburzenia serca* Rzadko: skurcze dodatkowe, tachykardia. *Zaburzenia naczyńiowe* Niezbyt często: hipotonia, zaczerwienienie twarzy; Rzadko: nadciśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* Rzadko: zwolnienie częstości oddechów; Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli, duszność. *Zaburzenia żołądka i jelit* Często: nudności, wymioty; Niezbyt często: ból brzucha, niestrawność, biegunka, zaparcia, wymioty z krwią, suchość błony śluzowej jamy ustnej; Rzadko: choroba wrzodowa żołądka, krwawienie lub perforacja; Bardzo rzadko: zapalenie trzustki. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych* Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczką; Bardzo rzadko: mięższowe wątrobowokomórkowe uszkodzenie wątroby. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* Niezbyt często: zapalenie skóry, świąd, wysypka, nasilone pocenie; Rzadko: pokrzywka, trądzik; Bardzo rzadko: zespół Stevensa Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyell'a), obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, reakcje nadwrażliwości na światło. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej* Rzadko: sztywność mięśni, sztywność stawów, kurcze mięśni, ból pleców. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych* Rzadko: ciężkie zaburzenia czynności nerek, wielomocz, ból w okolicy nerek, ketonuria, białkomocz; Bardzo rzadko: zapalenie nerek lub zespół nerczycowy. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi* Rzadko: Zaburzenia miesiączkowania, łagodny rozrost gruczołu krokowego. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* Często: ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, obejmujące zapalenie, krwinki lub krwotok; Niezbyt często: gorączka, zmęczenie, ból, uczucie zimna; Rzadko: sztywność, obrzęki obwodowe. *Badania* Rzadko: nieprawidłowe wskaźniki czynności wątroby. Zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego: najczęściej obserwowano działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego. Szczególnie u osób w podeszłym wieku może wystąpić choroba wrzodowa żołądka, perforacja lub krwawienia z przewodu pokarmowego, w niektórych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym. Po zastosowaniu produktu leczniczego występowały: nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, zaparcia, niestrawność, ból w podbrzuszu, smoliste stolce, krwawe wymioty, wrzodzące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia okrężnicy oraz choroby Leśniowskiego-Crohna. Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka. Po zastosowaniu leków z grupy NLPZ obserwowano obrzęki, nadciśnienie krwi i niewydolność serca. Tak jak w przypadku innych NLPZ mogą wystąpić następujące działania niepożądane: jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, głównie u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym lub mieszaną chorobą tkanki łącznej; oraz reakcje hematologiczne (plamica, niedokrwistość aplastyczna i hemolityczna, rzadko agranulocytoza i hipoplazja szpiku). Reakcje pęcherzowe łącznie z zespołem Stevensa Johnsona i toksycznym martwiczym oddzielaniem się naskórka (bardzo rzadko). Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwałe w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka tętnicznych incydentów zatorowo-zakrzepowych (np. zawał serca lub udar). **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 4921301, faks: + 48 22 4921309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS KALCEKS, Krustpils iela 71E, 1057 Rīga, Łotwa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 24666 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza- Rp.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Fentanyl Kalceks, 0,05 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań. Przezroczysta, bezbarwna ciecz. pH roztworu: 4,0-7,5. **Skład jakościowy i ilościowy.** 1 mL roztworu zawiera 0,05 mg fentanylu w postaci 0,0785 mg fentanylu cytrynianu. Jedna ampułka 2 mL zawiera 0,1 mg fentanylu w postaci 0,157 mg fentanylu cytrynianu. Jedna ampułka 10 mL zawiera 0,5 mg fentanylu w postaci 0,785 mg fentanylu cytrynianu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda ampułka z 2 mL zawiera 7,08 mg (0,31 mmol) sodu; każda ampułka z 10 mL zawiera 35,41 mg (1,54 mmol) sodu. **Wskazania do stosowania.** Cytrynian fentanylu stosuje się: - jako narkotyczny lek przeciwbólowy w uzupełnieniu znieczulenia ogólnego lub regionalnego; - w skojarzeniu z lekiem neuroleptycznym (np. droperydolem) w neuroleptoanalgezji; - do wprowadzania do znieczulenia, a także jako lek dodatkowy w podtrzymywaniu znieczulenia ogólnego i regionalnego; - jako środek znieczulający z tlenem u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka poddawanych zabiegowi chirurgicznemu. **Dawkowanie i sposób podawania.** Lek ten powinien być podawany wyłącznie w warunkach, w których możliwe jest utrzymanie drożności dróg oddechowych, oraz przez osoby, które potrafią utrzymać drożność dróg oddechowych. Dawkowanie Dawkę leku należy ustalać indywidualnie, w zależności od wieku, masy ciała, stanu fizycznego, choroby podstawowej, innych stosowanych leków oraz rodzaju wykonywanego zabiegu chirurgicznego i rodzaju stosowanego znieczulenia. Dorośli Jako lek przeciwbólowy w uzupełnieniu znieczulenia ogólnego W niskich dawkach w drobnych zabiegach chirurgicznych: 2 mikrogramy fentanylu na kg masy ciała (mc.) Dawka umiarkowana: 2 do 20 mikrogramów fentanylu na kg mc. W wysokich dawkach w trakcie dużych zabiegów chirurgicznych: 20 do 50 mikrogramów fentanylu na kg mc. Długość utrzymywania się efektu działania zależy od podanej dawki. Wykazano, że w trakcie dużych zabiegów chirurgicznych podanie 20 do 50 mikrogramów fentanylu na kg mc. z mieszaniną podtlenu azotu i tlenu ma działanie osłabiające. Kiedy dawki te są stosowane w trakcie zabiegu chirurgicznego, konieczne jest zapewnienie kooperacyjnej wentylacji pacjenta i monitorowanie jego stanu ze względu na przedłużoną depresję oddechową w okresie pooperacyjnym. W zależności od wymagań danego pacjenta i czasu trwania zabiegu chirurgicznego można dostrzykiwać po 25 do 250 mikrogramów (0,5 do 5 mL) fentanylu. Jako środek znieczulający W przypadkach, w których szczególnie istotne jest osłabienie reakcji organizmu na stres związany z zabiegiem chirurgicznym, można podawać dawki fentanylu od 50 do 100 mikrogramów/kg mc. z tlenem i lekiem zwiotczającym mięśnie szkieletowe. Umożliwia to przeprowadzenie znieczulenia bez stosowania dodatkowych środków znieczulających. W niektórych przypadkach do uzyskania działania znieczulającego konieczne może być podanie fentanylu w dawkach do 150 mikrogramów/kg mc. W ten sposób fentanyl stosowany jest w zabiegach chirurgicznych na otwartym sercu oraz z niektórymi innymi dużymi zabiegami chirurgicznymi u pacjentów, u których szczególnie wskazana jest ochrona mięśnia sercowego przed nadmiernym zapotrzebowaniem na tlen. Stosowanie u pacjentów z podeszłym wiekiem lub bardzo osłabionych W tej grupie pacjentów należy obniżyć dawkę początkową. Przy ustalaniu dawek dodatkowych należy uwzględnić reakcję na dawkę początkową. Aby zapobiec rzadkoskurczowi, zaleca się bezpośrednio przed wprowadzeniem do znieczulenia podać niewielką dawkę dożylną leku antycholinergicznego. W celu zapobieżenia nudnościom i wymiotom można podać droperydol. Stosowanie u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby zaleca się ostrożne, stopniowe dostosowywanie dawki fentanylu. Stosowanie u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się ostrożne stopniowe dostosowywanie dawki fentanylu. Dzieci i młodzież Dzieci w wieku od 2 do 11 lat Zazwyczaj stosowany schemat dawkowania u dzieci jest następujący: Oddech samoistny Dawka początkowa: 1-3 mikrogramy/kg mc; Dawka uzupełniająca: 1-1,25 mikrograma/kg mc. Wentylacja wspomagana Dawka początkowa: 1-3 mikrogramy/kg mc; Dawka uzupełniająca: 1-1,25 mikrograma/kg mc. Dzieci w wieku od 12 do 17 lat Dawkowanie jak u dorosłych. Sposób podawania Lek ten należy podawać dożylnie albo w postaci bolusa, albo we wlewie, bądź też we wstrzyknięciu domięśniowym. **Przeciwwskazania.** - Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. - Nadwrażliwość na substancje o działaniu podobnym do morfiny. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Jak w przypadku wszystkich silnie działających opioidów, depresja oddechowa w przypadku omawianego produktu leczniczego wykazuje zależność od podanej dawki i można ją odwrócić poprzez podanie antagonisty receptorów opioidowych (naloksonu), choć konieczne może być podanie dodatkowych dawek wspomnianego antagonisty, gdyż depresja oddechowa może utrzymywać się dłużej niż działanie antagonistów receptorów opioidowych. Głębokiej analgezji towarzyszy nasilona depresja oddechowa mogąca utrzymywać się lub nawracać w okresie pooperacyjnym. Pacjenci powinni zatem pozostawać pod odpowiednią obserwacją. Fentanyl powinien być podawany w warunkach, w których możliwe jest utrzymanie drożności dróg oddechowych, przy czym dostępny powinien być sprzęt do resuscytacji i antagonyści receptorów opioidowych, a także personel potrafiący utrzymywać drożność dróg

oddechowych. Hiperwentylacja w trakcie znieczulenia może zmieniać reakcję pacjenta na CO₂, wpływając na akcję oddechową w okresie pooperacyjnym. Może wystąpić sztywność mięśni, włącznie z mięśniami klatki piersiowej, lecz można jej uniknąć poprzez podjęcie następujących działań: - powolne wykonywanie wstrzyknięcia dożylnego (co zwykle wystarcza przy podawaniu niższych dawek); - zastosowanie premedykacji z użyciem benzodiazepin; - zastosowanie leków zwiotczających mięśnie szkieletowe. Mogą też pojawić się niepadaczkowe ruchy (mio)kloniczne. Jeśli pacjent otrzymał niewystarczającą ilość leku antycholinergicznego lub jeśli fentanyl został skojarzony z lekami zwiotczającymi mięśnie szkieletowe niewykazującymi działania wagołitycznego, może wówczas u pacjenta wystąpić rzadkoskurcz a nawet nagłe zatrzymanie krążenia. Rzadkoskurcz można odwrócić atropiną. Opioidy mogą wywoływać niedociśnienie tętnicze, szczególnie u pacjentów z hipowolemią. Należy podjąć odpowiednie kroki w celu utrzymania stabilnego ciśnienia tętniczego. U pacjentów z upośledzoną podatnością naczyń mózgowych należy unikać szybkiego podawania opioidów w bolusie, gdyż u tych chorych przemijającemu spadkowi średniego ciśnienia tętniczego sporadycznie towarzyszyło krótkotrwałe obniżenie ciśnienia perfuzji naczyń mózgowych. Pacjenci długotrwałe otrzymujący leki opioidowe lub nadużywający substancji opioidowych mogą wymagać zastosowania wyższych dawek. U pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów bardzo osłabionych zaleca się obniżenie dawki. Dawki opioidów należy ostrożnie stopniowo dostosowywać u pacjentów z następującymi schorzeniami: nieleczoną lub niedostatecznie leczoną niedoczynnością tarczycy, chorobami płuc, obniżoną rezerwą oddechową, alkoholizmem, zaburzoną czynnością nerek lub zaburzoną czynnością wątroby. Chorzy ci wymagają ponadto dłuższego monitorowania pooperacyjnego. Jeśli fentanyl jest podawany łącznie z neuroleptykiem, np. droperydolem, osoba podająca te leki powinna być zaznajomiona ze szczególnymi właściwościami obu substancji czynnych, szczególnie z różnicą w ich czasie działania. Przy stosowaniu tego połączenia leków częściej występuje niedociśnienie tętnicze. Neuroleptyki mogą wywoływać objawy pozapiramidowe, które można opanowywać lekami stosowanymi w chorobie Parkinsona. Jak w przypadku innych opioidów, podanie fentanylu może prowadzić - ze względu na jego działanie antycholinergiczne - do zwiększenia ciśnienia wewnątrz dróg żółciowych, a w sporadycznych przypadkach może dojść do spastycznych skurczów zwieracza Oddiego. U pacjentów z nużliwością mięśni (*myasthenia gravis*), stosowanie niektórych leków antycholinergicznym i hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe przed rozpoczęciem i w trakcie stosowania schematu znieczulenia ogólnego obejmującego dożylnie podawanie fentanylu należy podejmować z należytą rozważą. **Zespół serotoninowy** W przypadku jednoczesnego stosowania leków o działaniu serotoninergicznym, np. inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, ang. *selective serotonin re-uptake inhibitors*) i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. *serotonin and norepinephrine re-uptake inhibitors*), a także w przypadku jednoczesnego stosowania leków upośledzających metabolizm serotoniny [np. inhibitorów monoaminooksydazy (MAO)] może dojść do rozwoju potencjalnie zagrażającego życiu zespołu serotoninowego. Może do tego dojść przy stosowaniu dawki zalecanej. Zespół serotoninowy może obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie psychoruchowe, omamy, śpiączkę), niestabilność autonomicznego układu nerwowego (np. częstoskurcz, labilność ciśnienia tętniczego, hipertermię), nadmierną aktywność przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (np. wygórowane odruchy, brak koordynacji ruchowej, sztywność mięśni) i (lub) objawy ze strony przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty, biegunkę). W przypadku podejrzenia zespołu serotoninowego należy rozważyć szybkie odstawienie fentanylu. **Uzależnienie od leku oraz możliwość nadużywania** Po wielokrotnym podawaniu opioidów może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne. Ryzyko jest zwiększone u pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali substancji (w tym nadużywanie leków lub alkoholu lub uzależnienie). **Zespół odstawienny** Wielokrotne podawanie w krótkich odstępach czasu przez dłuższy czas może skutkować wystąpieniem zespołu odstawiennego po zaprzestaniu leczenia, co może objawiać się następującymi działaniami niepożądanymi: nudności, wymioty, biegunka, lęk, dreszcze, drżenie i pocenie się. **Dzieci i młodzież** Techniki obejmujące analgezję u dzieci z oddechem samoistnym należy stosować wyłącznie w ramach znieczulenia lub w ramach sedacji połączonej z analgezją, w obecności doświadczonego personelu oraz w warunkach pozwalających na wdrożenie odpowiedniego postępowania w przypadku nagłego wystąpienia sztywności ściany klatki piersiowej wymagającej intubacji lub bezdechu wymagającego zastosowania interwencji wspomagającej czynność dróg oddechowych. **Substancje pomocnicze** Ten produkt leczniczy zawiera: 7,08 mg sodu na ampułkę o pojemności 2 mL to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”; 35,41 mg sodu na ampułkę o pojemności 10 mL co odpowiada 1,78% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. **Działania niepożądane.** Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane u osób otrzymujących fentanyl w badaniach klinicznych lub w okresie po dopuszczeniu leku do obrotu. Działania niepożądane pogrupowano zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową MedDRA oraz kategoriami częstości

występowania MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). *Zaburzenia układu immunologicznego* Częstość nieznaną: nadwrażliwość (wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna, pokrzywka). *Zaburzenia psychiczne* Niezbyt często: nastrój euforyczny; Częstość nieznaną: majaczenie. *Zaburzenia układu nerwowego* Często: dyskinezy, sedacja, zawroty głowy; Niezbyt często: ból głowy; Częstość nieznaną: drgawki, utrata przytomności, mioklonie. *Zaburzenia oka* Często: zaburzenia widzenia. *Zaburzenia serca* Często: rzadkoskurcz, częstoskurcz, arytmia; Częstość nieznaną: zatrzymanie akcji serca. *Zaburzenia naczyniowe* Często: niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, ból żył; Niezbyt często: zapalenie żył, wahania ciśnienia tętniczego. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* Często: skurcz krtani, skurcz oskrzeli, bezdech; Niezbyt często: hiperwentylacja, czkawka; Częstość nieznaną: depresja oddechowa. *Zaburzenia żołądka i jelit* Bardzo często: nudności, wymioty. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* Często: alergiczne zapalenie skóry; Częstość nieznaną: świąd. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej* Bardzo często: sztywność mięśni. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* Niezbyt często: dreszcze, hipotermia; Częstość nieznaną: Zespół odstawienia. *Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach* Często: splątanie pooperacyjne; Niezbyt często: powikłania znieczulenia dotyczące dróg oddechowych, pooperacyjne pobudzenie psychoruchowe. W przypadku stosowania neuroleptyku z fentanylem mogą wystąpić następujące działania niepożądane: dreszcze i (lub) drżenie, niepokój psychoruchowy, pooperacyjne epizody omamów i objawy pozapiramidowe. 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 PL-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. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS KALCEKS, Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Łotwa, tel.: +371 67083320, e-mail: kalceks@kalceks.lv. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 24433 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza, zawierający środki odurzające lub substancje psychotropowe, określone w odrębnych przepisach - Rpw.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Metamizole Kalceks, 500 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań. Przezroczysty, prawie bezbarwny do brązowożółtego roztwór, praktycznie wolny od cząstek. pH roztworu wynosi 6,0-8,0, osmolalność 0,550-0,850 Osmol/kg. **Skład jakościowy i ilościowy.** 1 ml roztworu zawiera 500 mg metamizolu sodowego jednowodnego (*Metamizolum natriicum monohydricum*). 1 ampułka (2 ml) zawiera 1000 mg metamizolu sodowego jednowodnego. 1 ampułka (5 ml) zawiera 2500 mg metamizolu sodowego jednowodnego. 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 32,71 mg sodu.

Wskazania do stosowania. Ciężki, ostry lub długotrwały ból. Gorączka, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne. **Dawkowanie i sposób podawania.** Podawanie dożylnie lub domięśniowe zalecane jest tylko wtedy, gdy podawanie doustne nie jest wskazane (np. podczas wymiotów, zaburzeń połykania itp.). Należy wziąć pod uwagę, iż podawanie pozajelitowe związane jest z wysokim ryzykiem reakcji anafilaktycznej lub anafilaktoidalnej. Wyraźnego działania można spodziewać się w ciągu 30 minut od podania pozajelitowego. Działanie trwa zazwyczaj przez 4 godziny. **Dawkowanie** Dawkowanie i sposób podawania zależy odżądanego działania przeciwbólowego oraz od stanu zdrowia pacjenta. O dawce produktu leczniczego decyduje nasilenie bólu lub gorączki oraz indywidualna reakcja pacjenta na Metamizole Kalceks. Zasadnicze znaczenie ma wybór najmniejszej dawki umożliwiającej opanowanie bólu i gorączki. W zależności od maksymalnej dawki dobowej pojedynczą dawkę można przyjmować nie częściej niż 4 razy na dobę w odstępach wynoszących 6-8 godzin. **Dorośli i młodzież** Osobom dorosłym i młodzieży w wieku od 15 lat (o masie ciała > 53 kg) można podać maksymalnie 1000 mg w dawce pojedynczej. Poniżej podano zalecane dawki pojedyncze oraz maksymalne dawki dobowe zależne od masy ciała lub wieku: Masa ciała: 5-8 kg / wiek 3-11 miesięcy; Pojedyncza dawka: 0,1-0,2 ml / 50-100 mg; Maksymalna dawka dobową: 0,4-0,8 ml / 200-400 mg. Masa ciała: 9-15 kg / wiek 1-3 lata; Pojedyncza dawka: 0,2-0,5 ml / 100-250 mg; Maksymalna dawka dobową: 0,8-2,0 ml / 400-1000 mg. Masa ciała: 16-23 kg / wiek 4-6 lat; Pojedyncza dawka: 0,3-0,8 ml / 150-400 mg; Maksymalna dawka dobową: 1,2-3,2 ml / 600-1600 mg. Masa ciała: 24-30 kg / wiek 7-9 lat; Pojedyncza dawka: 0,4-1,0 ml / 200-500 mg; Maksymalna dawka dobową: 1,6-4,0 ml / 800-2000 mg. Masa ciała: 31-45 kg / wiek 10-12 lat; Pojedyncza dawka: 0,5-1,4 ml / 250-700 mg; Maksymalna dawka dobową: 2,0-5,6 ml / 1000-2800 mg. Masa ciała: 46-53 kg / wiek 13-14 lat; Pojedyncza dawka: 0,8-1,8 ml / 400-900 mg; Maksymalna dawka dobową: 3,2-7,2 ml / 1600-3600 mg. Masa ciała: >53 kg / wiek ≥15 lat; Pojedyncza dawka: 1,0-2,0* ml / 500-1000* mg; Maksymalna dawka dobową: 4,0-8,0* ml / 2000-4000* mg. *W razie potrzeby dawkę pojedynczą można zwiększyć do 5 ml (co odpowiada 2500 mg metamizolu), a dawkę dobową do 10 ml (co odpowiada 5000 mg metamizolu).

Szczególne grupy pacjentów *Osoby w podeszłym wieku, pacjenci osłabieni oraz pacjenci ze zmniejszoną wartością klirensu kreatyniny* U osób w podeszłym wieku, pacjentów osłabionych i pacjentów ze zmniejszoną wartością klirensu kreatyniny dawkę należy zmniejszyć ze względu na możliwość wydłużenia czasu eliminacji z organizmu produktów metabolizmu metamizolu. *Zaburzenia czynności wątroby i nerek* W przypadku zaburzenia czynności nerek lub wątroby szybkość eliminacji jest zmniejszona, dlatego należy unikać wielokrotnego podawania dużych dawek. Nie ma konieczności zmniejszenia dawki, gdy produkt stosowany jest przez krótki czas. Dotychczasowe doświadczenia związane z długotrwałym stosowaniem metamizolu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem wątroby i nerek są niewystarczające. *Dzieci i młodzież* Dawkowanie - patrz informacje powyżej. U dzieci i młodzieży w wieku do 14 lat można podawać metamizol w pojedynczej dawce wynoszącej 8-16 mg na kg masy ciała. W przypadku gorączki u dzieci na ogół wystarcza dawka metamizolu wynosząca 10 mg na kilogram masy ciała. **Sposób podawania** Do podawania dożylnego, domięśniowego. Należy upewnić się, że podanie produktu leczniczego jest przerwane po pojawieniu się pierwszych objawów reakcji anafilaktycznej lub anafilaktoidalnej. Podczas podawania produktu leczniczego drogą pozajelitową pacjent powinien znajdować się w pozycji leżącej i pod ścisłym nadzorem lekarza. W celu zminimalizowania ryzyka reakcji hipotensyjnej, wstrzyknięcie dożylnie należy wykonywać bardzo powoli, to jest nie więcej niż 1 ml (500 mg metamizolu) na minutę. Ponieważ nie można wykluczyć, iż reakcja hipotensyjna po podaniu produktu leczniczego jest zależna od zastosowanej dawki, należy dokładnie rozważyć wskazania do podawania pozajelitowego pojedynczej dawki większej niż 1 g metamizolu. Z powodu działań niepożądanych produkt leczniczy nie nadaje się do długotrwałego podawania (miesiące). **Przeciwwskazania.** - nadwrażliwość na substancję czynną, inne pirazolony (fenazon, propyfenazon) lub pirazolidyny (fenylobutazon, oksyfenbutazon), w tym wystąpienie agranulocytozy po zastosowaniu którejś z tych substancji, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - niedociśnienie tętnicze i niestabilność krążenia; - zaburzenia czynności szpiku kostnego (np. po chemioterapii) lub zaburzenia hematopoezy; - astma alergiczną lub nietolerancja na leki przeciwbólowe objawiająca się pokrzywką, obrzękiem naczynioruchowym, tj. u pacjentów z rozpoznanym skurczem oskrzeli lub innymi reakcjami anafilaktoidalnymi (np. pokrzywką, nieżytem nosa, obrzękiem naczynioruchowym) po podaniu salicylanów, paracetamolu lub innych nieopioidowych leków

przeciwbólowych, takich jak: diklofenak, ibuprofen, indometacyna lub naproksen; - ostra przerywana porfiria wątrobowa (ryzyko wystąpienia ataku); - wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (ryzyko hemolizy); - trzeci trymestr ciąży. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** *Agranulocytoza* Agranulocytoza wywołana metamizolem jest bardzo rzadkim zaburzeniem immunologiczno-alericznym trwającym co najmniej tydzień. Może być stanem zagrażającym życiu, a nawet prowadzić do śmierci pacjenta. Charakterystyczne reakcje agranulocytozy nie zależą od dawki i mogą wystąpić w dowolnym momencie leczenia. Należy poinformować pacjenta o konieczności natychmiastowego przerwania leczenia i konsultacji z lekarzem, w razie wystąpienia jakichkolwiek z następujących objawów neutropenii (< 1500 neutrofilii / mm^3): gorączka, dreszcze, ból gardła, owrzodzenia w jamie ustnej. W przypadku wystąpienia neutropenii należy natychmiast przerwać leczenie i niezwłocznie wykonać pełne badanie krwi. Należy monitorować parametry morfologii krwi aż do momentu powrotu do pierwotnych wartości. *Pancytopenia* W przypadku pancytopenii, należy niezwłocznie przerwać leczenie oraz monitorować parametry pełnej morfologii krwi do czasu, aż sytuacja się unormuje. Należy poinformować pacjenta o konieczności natychmiastowej konsultacji z lekarzem w przypadku wystąpienia oznak choroby i objawów wskazujących na zaburzenia krwi (np. ogólne osłabienie, infekcja, utrzymująca się gorączka, siniaki, krwawienia, błądź) podczas terapii metamizolem. *Ciężkie reakcje skórne* Podczas stosowania metamizolu zgłaszane były ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS, od ang. Stevens-Johnson syndrome), zespół Lyella (toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, TEN, od ang. toxic epidermal necrolysis) i reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), mogących zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Należy poinformować pacjenta o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować, czy nie występują u niego reakcje skórne. W przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o wystąpieniu tych reakcji, należy natychmiast odstawić leczenie metamizolem — ponowne stosowanie leczenia metamizolem w przyszłości jest niedopuszczalne. *Wstrząs anafilaktyczny* Rozwija się głównie u podatnych pacjentów, dlatego należy zachować ostrożność, stosując i przepisując metamizol pacjentom z astmą lub atopią. *Reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne* Przy wyborze drogi podania należy wziąć pod uwagę, że podawanie pozajelitowe jest związane z wyższym ryzykiem reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych. Konieczne jest przerwanie wstrzyknięcia produktu leczniczego przy pojawieniu się pierwszych oznak reakcji anafilaktycznej lub anafilaktoidalnej w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia izolowanej reakcji hipotensyjnej do minimum. Istnieje znaczne ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktoidalnych na metamizol u następujących pacjentów: - pacjenci z astmą oskrzelową, w szczególności z współwystępującym polipowatym nieżytem nosa; - pacjenci z przewlekłą pokrzywką; - pacjenci z nadwrażliwością na alkohol, tzn. pacjenci, którzy reagują na nawet najmniejsze ilości alkoholu kichaniem, łzawieniem i zaczerwienieniem twarzy. Nietolerancja alkoholu może być objawem nierozpoznanej wcześniej astmy analgetycznej; - pacjenci z nadwrażliwością na barwniki (np. tartrazynę) lub konserwanty (np. benzoesany). Przed podaniem metamizolu należy przeprowadzić z pacjentem szczegółowy wywiad dotyczący historii jego choroby. W przypadku pacjentów szczególnie podatnych na ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktoidalnych, metamizol można podawać tylko po starannym rozważeniu potencjalnego ryzyka i korzyści leczenia. W razie zastosowania, po dokładnym przeanalizowaniu sytuacji, produkt leczniczy należy podawać w warunkach ścisłej kontroli lekarskiej oraz podjąć odpowiednie środki w celu zapewnienia możliwości udzielenia pomocy w sytuacji ewentualnego wstrząsu. *Izolowane reakcje hipotensyjne* Metamizol może powodować izolowane reakcje hipotensyjne. Reakcje te wydają się być zależne od dawki, a ich wystąpienie jest bardziej prawdopodobne po podaniu pozajelitowym. Ponadto ryzyko ciężkich reakcji hipotensyjnych zwiększa się: - przy zbyt szybkim podaniu dożylnym; - u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym, zmniejszoną objętością płynów lub odwodnieniem, niestabilnym krążeniem lub początkową niewydolnością krążenia; - u pacjentów z wysoką gorączką. Ponieważ nie można wykluczyć, że reakcja hipotensyjna po podaniu produktu leczniczego zależy od dawki, należy dokładnie rozważyć wskazania do podawania pojedynczej dawki większej niż 1 g metamizolu. Należy dokładnie rozważyć podanie metamizolu i w razie jego zastosowania podawać pod ścisłym nadzorem lekarza. Środki zapobiegawcze (ustabilizowanie krążenia) są konieczne, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji hipotensyjnych. U pacjentów, u których absolutnie konieczne jest unikanie jakiegokolwiek zmniejszenia ciśnienia krwi, tj. u pacjentów z ciężką chorobą wieńcową lub u pacjentów ze znacznym zmniejszeniem naczyń zaopatrujących mózg, metamizol może być podawany wyłącznie przy ścisłym monitorowaniu parametrów krążenia. U pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i (lub) wątroby zaleca się unikanie dużych dawek metamizolu, ponieważ jego eliminacja w tej grupie pacjentów jest spowolniona. Należy upewnić się, iż w razie wystąpienia pierwszych oznak reakcji anafilaktycznej lub anafilaktoidalnej, wstrzyknięcie produktu leczniczego zostanie przerwane, a także, iż ryzyko wystąpienia izolowanej reakcji hipotensyjnej jest

ograniczone do minimum poprzez powolne podawanie dożylnie produktu leczniczego (nie więcej niż 1 ml na minutę). *Polekowe uszkodzenie wątroby* U pacjentów leczonych metamizolem notowano przypadki ostrego zapalenia wątroby, przebiegającego głównie z uszkodzeniem komórek wątrobowych i pojawiającego się w okresie od kilku dni do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmują zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy, w tym z żółtaczką, często w kontekście reakcji nadwrażliwości na inne leki (np. wysypka skórna, dyskrazje komórek krwi, gorączka i eozynofilia) lub z jednoczesnymi cechami zapalenia wątroby na podłożu autoimmunologicznym. U większości pacjentów objawy ustępowały po przerwaniu leczenia metamizolem, jednak w pojedynczych przypadkach notowano progresję do ostrej niewydolności wątroby z koniecznością przeszczepienia tego narządu. Mechanizm powstawania uszkodzenia wątroby na skutek stosowania metamizolu nie jest jasno określony, ale dane wskazują na występowanie mechanizmu immunologiczno-alerbicznego. Pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów świadczących o uszkodzeniu wątroby. U takiego pacjenta należy przerwać leczenie metamizolem i wykonać badania czynności wątroby. Jeśli u pacjenta nastąpiło uszkodzenie wątroby podczas stosowania metamizolu, nie należy ponownie wdrażać leczenia metamizolem, jeśli nie stwierdzono innych przyczyn uszkodzenia wątroby. *Metamizole Kalceks zawiera sód* Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę dobową do 0,7 ml, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. W przypadku podania dawki dobowej 0,8 ml lub większej (co odpowiada więcej niż 1 mmol sodu) należy wziąć pod uwagę: Ten produkt leczniczy zawiera 32,71 mg sodu na ml roztworu, co odpowiada 1,64% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. **Działania niepożądane.** W związku z leczeniem metamizolem zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczną nekrolizę naskórka (TEN) i reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS). Działania niepożądane są wymienione poniżej i przedstawione zgodnie z konwencją MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). *Zaburzenia krwi i układu chłonnego* Rzadko: niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza i pancytopenia, w tym przypadki zakończone śmiercią, leukopenia i trombocytopenia.¹ *Zaburzenia układu immunologicznego* Rzadko: anafilaksja, reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne: zmiany skórne i w obrębie błon śluzowych (takie jak swędzenie, pieczenie, zaczerwienienie, pokrzywka, obrzęk), duszność, oraz objawy ze strony układu pokarmowego. W ciężkich przypadkach: uogólniona pokrzywka, ciężki obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk naczynioruchowy krtani), ciężki atak skurczu oskrzeli, zaburzenia rytmu serca, spadek ciśnienia tętniczego krwi (czasami poprzedzony jego wzrostem) oraz wstrząs;²; napad astmy (u pacjentów z astmą analgetyczną). Częstość nieznana: zespół Kounisa. *Zaburzenia naczyniowe* Częstość nieznana: izolowane reakcje hipotensyjne.³ *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych* Częstość nieznana: polekowe uszkodzenie wątroby, w tym ostre zapalenie wątroby, żółtaczką, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* Rzadko: wysypka. Częstość nieznana: wykwity polekowe o stałym umiejscowieniu, zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS). *Zaburzenia nerek i dróg moczowych* Bardzo rzadko: pogorszenie czynności nerek.⁴ Częstość nieznana: śródmiąższowe zapalenie nerek. *Zaburzenia ogóle i stany w miejscu podania* Częstość nieznana: reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ból i miejscowa reakcja, w tym zapalenie żył).¹ Te reakcje uważa się za reakcje o podłożu immunologicznym. Mogą rozwinąć się pomimo wcześniejszego wielokrotnego stosowania metamizolu bez powikłań. Agranulocytoza ze stanami zapalnymi błon śluzowych (np. jamy ustnej, odbytnicy, narządów płciowych), bólem gardła, gorączką (utrzymującą się lub nawracającą). Znaczne zwiększenie sedymentacji krwinek czerwonych, podczas gdy powiększenie węzłów chłonnych jest umiarkowane lub nieobecne. U pacjentów otrzymujących antybiotyki typowe objawy agranulocytozy mogą mieć niewielkie nasilenie. Objawami trombocytopenii są skłonność do krwawienia i wystąpienie wybroczyn na skórze lub błonach śluzowych.² Mogą rozwinąć się pomimo wcześniejszego wielokrotnego stosowania metamizolu bez powikłań. Reakcje te mogą rozwinąć się zarówno w trakcie wstrzyknięcia lub bezpośrednio po podaniu, jednak przeważnie występują w pierwszej godzinie po podaniu.³ Przemijające, izolowane reakcje hipotensyjne (prawdopodobnie wywołane przez leki, bez innych towarzyszących objawów anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych) mogą rozwinąć się po zastosowaniu metamizolu. W rzadkich przypadkach może dojść do krytycznego spadku ciśnienia tętniczego krwi. Szybka podaż dożylna może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji hipotensyjnej.⁴ Może występować w szczególności u pacjentów z chorobą nerek w wywiadzie, ostre pogorszenie czynności nerek (ostra niewydolność czynności nerek, w niektórych przypadkach z oligurią, bezmoczem lub białkomoczem). W rzadkich przypadkach może rozwinąć się ostre śródmiąższowe zapalenie nerek. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu

produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS KALCEKS, Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Łotwa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 24140 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Morphine Kalceks, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań. Klarowny, bezbarwny lub żółtawy płyn o pH 3-5. Osmolarność 0,035-0,055 Osmol/l. **Skład jakościowy i ilościowy.** Morfiny chlorowodorek 10 mg/ml co odpowiada 7,6 mg/ml morfiny. **Wskazania do stosowania.** Silne stany bólowe, które mogą być odpowiednio łagodzone wyłącznie opioidowymi lekami przeciwbólowymi. **Dawkowanie i sposób podawania.** Dawkowanie Dawkowanie i sposób podawania uzależnione jest od charakteru i nasilenia bólu a także od ogólnego stanu pacjenta. Indywidualne kryteria dawkowania zależą od wieku pacjenta, masy ciała, nasilenia bólu i historii choroby i stosowanych wcześniej leków przeciwbólowych. Dorośli: 1-1,5 ml roztworu do wstrzykiwań (10-15 mg chlorowodorku morfiny) podskórnie lub domięśniowo 1-3 razy na dobę. W nagłych przypadkach, morfinę można podawać powoli dożylnie. *Pacjenci w podeszłym wieku* Należy zachować ostrożność oraz zmniejszyć początkową dawkę morfiny. *Pacjenci z niewydolnością wątroby i nerek* Należy zachować ostrożność oraz zmniejszyć początkową dawkę morfiny. Zmniejszenie dawki produktu leczniczego może być konieczne u pacjentów z astmą oskrzelową, niedrożnością górnych dróg oddechowych, pacjentów z urazami czaszki, pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej, pacjentów z niedociśnieniem związanym z hipowolemią, pacjentów z niedoczynnością tarczycy, pacjentów z chorobami zapalnymi jelit, zapaleniem trzustki oraz skurczami dróg żółciowych lub moczowodów. **Monitorowanie leczenia** Nudnościom, wymiotom i zaporciom można czasami przeciwdziałać poprzez podskórne podanie 0,25-0,5 mg atropiny. Depresja oddechowa może być odwrócona poprzez podanie naloksonu. **Przerwanie leczenia** Wystąpienie zespołu abstynencyjnego może zostać przyspieszone, jeśli podawanie opioidów zostanie nagle przerwane. Dlatego przed planowanym odstawieniem leku, jego dawkę należy zmniejszać stopniowo. **Sposób podawania** Podanie dożylnie, domięśniowo lub podskórnie. **Przeciwwskazania.** - Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - zastój śluzu w drogach oddechowych; - depresja oddechowa; - ostra choroba wątroby; - stany lękowe występujące podczas uzależnienia od alkoholu lub leków nasennych. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Należy zachować ostrożność u pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego i pacjentów chorych na miastenię. Morfina nie powinna być stosowana w łagodzeniu bólu idiopatycznego lub bólu o cechach psychopatologicznych (w odniesieniu do bólu niemożliwego do złagodzenia). Morfina nie należy podawać w monoterapii podczas napadów kolki żółciowej lub nerkowej, ponieważ może zwiększać siłę skurczu. W takich przypadkach morfinę należy podawać w skojarzeniu z lekami rozkurczowymi. Działania morfiny może być zwiększone po przebytych zapaleniu mózgu. Leczenie inhibitorami monoaminooksydazy (MAO), patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego. W trakcie leczenia, zwłaszcza podczas stosowania w dużych dawkach, może wystąpić hiperalgezia, która nie reaguje na dalsze zwiększenie dawki morfiny. Może być konieczne zmniejszenie dawki morfiny lub zmiana leku opioidowego. Potencjał nadużycia morfiny jest podobny jak w przypadku innych silnych leków opioidowych, dlatego morfinę należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali alkoholu lub leków. Ryfampicyna może zmniejszać stężenie morfiny w osoczu. Należy obserwować działanie przeciwbólowe morfiny oraz odpowiednio dostosować dawkowanie morfiny w trakcie i po zakończeniu leczenia ryfampicyną. **Uzależnienie i zespół odstawienny (abstynencyjny)** Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może prowadzić do rozwoju fizycznego i (lub) psychicznego uzależnienia bądź tolerancji. Związane z tym ryzyko wzrasta w miarę stosowania leku oraz podczas stosowania w większych dawkach. Objawy można ograniczyć poprzez dostosowanie dawki lub postaci leku oraz stopniowe odstawianie morfiny. Informacje na temat poszczególnych objawów - patrz punkt Działania niepożądane. **Ostry zespół klatki piersiowej (ACS, ang. acute chest syndrome) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową** Ze względu na możliwe powiązanie między ostrym zespołem klatki piersiowej a podawaniem morfiny pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową otrzymującym morfinę w czasie kryzysu naczyniowo-okluzyjnego, należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy ostrego zespołu klatki piersiowej. **Niewydolność nadnerczy** Opioidowe leki przeciwbólowe mogą spowodować nieodwracalną niewydolność nadnerczy i konieczność obserwowania pacjenta oraz zastosowania terapii zastępczej glikokortykosteroidami. Objawy niewydolności nadnerczy mogą obejmować np. nudności, wymioty, utratę apetytu, zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub niskie ciśnienie krwi. **Zmniejszone wydzielanie hormonów płciowych i zwiększone wydzielanie prolaktyny** Długotrwałe stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może wiązać się ze zmniejszeniem wydzielania hormonów płciowych i zwiększeniem wydzielania prolaktyny. Objawy obejmują zmniejszenie popędu seksualnego, impotencję lub brak miesiączki. **Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych:** Jednoczesne stosowanie leku Morphine Kalceks i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, może prowadzić do wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci. Z tego względu leczenie skojarzone z takimi lekami uspokajającymi należy stosować wyłącznie

u pacjentów, u których nie są dostępne alternatywne metody leczenia. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu leku Morphine Kalceks w skojarzeniu z lekami uspokajającymi, należy podać najmniejszą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy związane z depresją oddechową i nadmierne uspokojenie. W tym kontekście zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów.

Doustna terapia przeciwpłytkowa inhibitorem P2Y12 W pierwszym dniu leczenia skojarzonego inhibitorem P2Y12 i morfiną obserwowano zmniejszenie skuteczności leczenia inhibitorem P2Y12. **Substancje pomocnicze** Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml roztworu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Działania niepożądane. U około 20% pacjentów występują nudności i wymioty. Większość działań niepożądanych jest zależna od dawki. Działania niepożądane zostały przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość reakcji niepożądanych została określona na następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu odpornościowego: Częstość nieznaną: reakcje anafilaktoidalne. **Zaburzenia endokrynologiczne:** Często: zwiększone wydzielanie hormonu antydiuretycznego (ADH). **Zaburzenia psychiczne:** Niezbyt często: dysforia. Nieznaną: euforia, senność, zaburzenia koncentracji i pamięci, uzależnienie. **Zaburzenia układu nerwowego:** Często: sedacja, zawroty głowy. Niezbyt często: depresja oddechowa, dezorientacja. Nieznaną: allodynia, hiperalgezia, nadmierna potliwość, drgawki, mioklonie. **Zaburzenia oka:** Często: zwężenie źrenic. **Zaburzenia serca:** Rzadko: kołatanie serca, tachykardia, omdlenia. **Zaburzenia naczyniowe:** Rzadko: niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, obrzęk obwodowy. **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** Niezbyt często: skurcz oskrzeli. **Zaburzenia żołądka i jelit:** Często: zaparcia, nudności, wymioty. Nieznaną: suchość w jamie ustnej. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** Niezbyt często: skurcz dróg żółciowych. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** Niezbyt często: świąd. Nieznaną: pokrzywka. **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** Często: zatrzymanie moczu. Niezbyt często: skurcz dróg moczowych. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** Niezbyt często: uczucie pustki w głowie. Nieznaną: zespół odstawienny (abstynencyjny). Sedacja zwykle maleje po kilku dniach stosowania produktu leczniczego. Nudności i wymioty zwykle zmniejszają się podczas długotrwałego leczenia. U osób predysponowanych mogą wystąpić skurcze dróg żółciowych i moczowych. Depresja oddechowa jest zwykle zależna od dawki i rzadko bywa problemem klinicznym. Uzależnienie i tolerancja zwykle nie stanowią problemu w leczeniu silnego bólu nowotworowego. **Uzależnienie od leku i zespół odstawienny (abstynencyjny)** Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może prowadzić do rozwoju fizycznego i (lub) psychicznego uzależnienia bądź tolerancji. Wystąpienie zespołu abstynencyjnego może zostać przyspieszone, jeśli nagle zaprzestanie się podawania leku opioidowego lub antagonistów receptorów opioidowych, a czasami może do niego dojść między kolejnymi dawkami. Informacje dotyczące postępowania - patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. Fizjologiczne objawy odstawienia obejmują: bóle ciała, drgawki, zespół niespokojnych nóg, biegunka, kolka brzuszna, nudności, objawy grypopodobne, tachykardia i rozszerzenie źrenic. Do objawów psychicznych należą: nastrój dysforyczny, niepokój i drażliwość. U osób uzależnionych od leków często występuje „głód lekowy”.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. AS KALCEKS, Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Łotwa, **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 23730 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza, zawierający środki odurzające lub substancje psychotropowe, określone w odrębnych przepisach - Rpw.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Oxycodone Kalceks, 10 mg/ml i 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji. Klarowny, bezbarwny roztwór, wolny od widocznych cząstek. pH 4.5-5.5. Osmolalność wynosi około 285 mOsmol/kg. **Skład jakościowy i ilościowy.** Oxycodone Kalceks *10 mg/ml*: Jedna ampułka o pojemności 1 ml zawiera 10 mg oksykodonu chlorowodoru (co odpowiada 9 mg oksykodonu). Jedna ampułka o pojemności 2 ml zawiera 20 mg oksykodonu chlorowodoru (co odpowiada 18 mg oksykodonu). Oxycodone Kalceks *50 mg/ml*: Jedna ampułka o pojemności 1 ml zawiera 50 mg oksykodonu chlorowodoru (co odpowiada 45 mg oksykodonu). **Wskazania do stosowania.** Do leczenia bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u pacjentów chorych na nowotwory oraz w leczeniu bólu pooperacyjnego. Do leczenia silnego bólu wymagającego użycia silnego opioidu. Oxycodone Kalceks jest wskazany do stosowania tylko u dorosłych. **Dawkowanie i sposób podawania.** Dawkowanie Dawkowanie należy dostosować do nasilenia bólu, ogólnego stanu pacjenta oraz stosowanych poprzednio i obecnie leków. *Dorośli w wieku powyżej 18 lat* Zalecane są następujące dawki początkowe. Stopniowe zwiększenie dawki może być konieczne, jeśli działanie przeciwbólowe jest niedostateczne lub gdy natężenie bólu wzrasta. *Dożylnie, iv. (bolus)*: Produkt leczniczy należy rozcieńczyć do 1 mg/ml w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu, w 50 mg/ml (5%) roztworze dekstrozy lub w wodzie do wstrzykiwań. Zaleca się podawanie w powolnym wstrzyknięciu (bolus) dawki 1-10 mg oksykodonu chlorowodoru przez 1-2 minuty. Dawki nie powinny być podawane częściej niż co 4 godziny. *Dożylnie, iv. (infuzja)*: Produkt leczniczy należy rozcieńczyć do 1 mg/ml w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu, w 50 mg/ml (5%) roztworze dekstrozy lub w wodzie do wstrzykiwań. Zalecana dawka początkowa wynosi 2 mg na godzinę. *Dożylnie, iv. (PCA)*: Produkt leczniczy należy rozcieńczyć do 1 mg/ml w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu, w 50 mg/ml (5%) roztworze dekstrozy lub w wodzie do wstrzykiwań. Dawka 0,03 mg/kg mc., podawana w powolnym wstrzyknięciu (bolus), z czasem refrakcji minimum 5 minut. (PCA - ang. patient controlled analgesia, znieczulenie kontrolowane przez pacjenta). *Podskórnie, sc. (bolus)*: Stosować stężenie 10 mg/ml. Oxycodone Kalceks 50 mg/ml należy rozcieńczyć 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu, w 50 mg/ml (5%) roztworze dekstrozy lub w wodzie do wstrzykiwań. Zalecana dawka początkowa to 5 mg, dawkę można powtarzać w odstępach co 4 godziny. *Podskórnie, sc. (infuzja)*: W razie potrzeby produkt leczniczy należy rozcieńczyć w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu, w 50 mg/ml (5%) roztworze dekstrozy lub w wodzie do wstrzykiwań. Dawka początkowa wynosi 7,5 mg/dobę i jest zalecana u pacjentów nieleczonych wcześniej opioidami. Dawkę należy stopniowo zwiększać zależnie od objawów. Pacjenci z nowotworami, u których doszło do zamiany oksykodonu doustnego na oksykodon pozajelitowy mogą wymagać znacznie silniejszej dawki (patrz poniżej). *Zmiana z postaci doustnej na postać parenteralną oksykodonu*: Do ustalenia dawki można zastosować następujący przelicznik: 2 mg oksykodonu w postaci doustnej odpowiada 1 mg oksykodonu w postaci parenteralnej. Należy podkreślić, że jest to orientacyjna wymagana dawka. Z powodu różnic między pacjentami odpowiednią dawkę należy dobierać indywidualnie. Należy dokładnie monitorować pacjenta do uzyskania stabilnego stanu po zmianie postaci opioidu. *Zmiana postaci doustnej morfiny na postać doustną oksykodonu*: U pacjentów, którzy otrzymywali morfinę w postaci doustnej przed podaniem doustnie oksykodonu dzienna dawka powinna być wyznaczona na podstawie współczynnika równoważności 1:1. Należy podkreślić, że jest to wskazówka dotycząca wymaganej dawki. Z powodu różnic między pacjentami odpowiednią dawkę należy dobierać indywidualnie. Należy dokładnie monitorować pacjenta do uzyskania stabilnego stanu po zmianie postaci opioidu. *Pacjenci w podeszłym wieku* U osób w podeszłym wieku leczenie należy prowadzić z zachowaniem ostrożności. Należy podać najmniejszą dawkę i ostrożnie ją zwiększać w celu opanowania bólu. *Pacjenci z zaburzeniami nerek i wątroby*: W tej grupie pacjentów dawki początkowe należy ustalić ostrożnie na zachowawczych założeniach. Zalecana początkowa dawka dla osób dorosłych powinna zostać zmniejszona o 50% (na przykład całkowita dawka dobową 10 mg doustnie u pacjentów wcześniej nieleczonych opioidami), następnie należy oszacować indywidualnie dawkę skuteczną u danego pacjenta, dostosowując ją do sytuacji klinicznej pacjenta. *Dzieci i młodzież* Brak danych dotyczących stosowania oksykodonu w postaci do wstrzykiwań u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. *Stosowanie w bólu pochodzenia nienowotworowego*: Opioidy nie są leczeniem z wyboru w przewlekłym bólu pochodzenia nienowotworowego ani nie są zalecane jako jedyna metoda leczenia. Do typów przewlekłego bólu, dla których wykazano skuteczność silnie działających opioidów należy przewlekły ból wywołany chorobą zwyrodnieniową stawów i chorobą krążków międzykręgowych. *Cele leczenia i jego zakończenie* Przed rozpoczęciem leczenia produktem Oxycodone Kalceks należy uzgodnić razem z pacjentem strategię leczenia, obejmującą czas trwania i cele leczenia, oraz plan jego zakończenia, zgodnie z wytycznymi leczenia bólu. Podczas leczenia lekarz powinien mieć częsty kontakt z pacjentem w celu oceny konieczności dalszego leczenia, rozważenia zakończenia leczenia i modyfikacji dawkowania w razie konieczności. Gdy pacjent nie potrzebuje już leczenia oksykodonem, zalecane może być stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec wystąpieniu objawów odstawienia. W razie

braku odpowiedniej kontroli bólu należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby zasadniczej. *Czas trwania leczenia:* Oksykodonu nie należy stosować dłużej niż to konieczne. *Sposób podawania* Podskórne wstrzyknięcie lub infuzja. Dożylnie wstrzyknięcie lub infuzja.

Przeciwwskazania. Nadwrażliwość na oksykodonu chlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Oksykodonu nie wolno stosować w żadnej sytuacji, w której stosowanie opioidów jest przeciwwskazane: - wrażliwość na morfinę lub inne opioidy; - ciężka depresja oddechowa i hipoksja; - ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc; - serce płucne; - ciężka astma oskrzelowa; - podwyższony poziom dwutlenku węgla we krwi; - niedrożność porażenna jelit; - zespół ostrego brzucha; - przewlekłe zaparcia. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Głównym ryzykiem związanym ze zbyt intensywnym leczeniem opioidami jest depresja oddechowa. Należy zachować ostrożność stosując oksykodon u osłabionych osób w podeszłym wieku, pacjentów z ciężką niewydolnością płuc, niewydolnością wątroby lub nerek; pacjentów z obrzękiem śluzowatym, niedoczynnością tarczycy, niewydolnością kory nadnerczy (chorobą Addisona), psychozami toksycznymi, przerostem prostaty (stercza), niedoczynnością kory nadnerczy, alkoholizmem, majaczeniem alkoholowym, chorobami dróg żółciowych, zapaleniem trzustki, zapalnymi chorobami jelit, niedociśnieniem tętniczym, hipowolemią, podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym, urazami czaszki (z uwagi na ryzyko podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego) lub u pacjentów przyjmujących inhibitory MAO. Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub pokrewne leki Jednoczesne stosowanie benzodiazepin i opioidów może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i śmierć. Z tego względu jednoczesne przepisywanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki z opioidami, powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu benzodiazepin jednocześnie z opioidami, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy. Pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich otoczenia, aby byli świadomi możliwości wystąpienia tych objawów. Produkt leczniczy Oxycodone Kalceks nie powinien być stosowany, gdy istnieje ryzyko niedrożności porażennej jelit. W razie podejrzenia lub wystąpienia niedrożności porażennej jelit podczas stosowania produktu leczniczego Oxycodone Kalceks leczenie należy niezwłocznie przerwać. Zabiegi chirurgiczne Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Oxycodone Kalceks przed zabiegiem chirurgicznym lub w trakcie zabiegu oraz w ciągu pierwszych 12-24 godzin po zabiegu. Podobnie jak w przypadku wszystkich opioidów, produkty lecznicze zawierające oksykodon należy stosować ostrożnie po zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej, ponieważ opioidy spowalniają perystaltykę jelit i nie należy stosować ich dopóki prawidłowa czynność jelit nie zostanie potwierdzona przez lekarza. Ból pochodzenia nienowotworowego U pacjentów z przewlekłym bólem pochodzenia nienowotworowego opioidy należy stosować w ramach kompleksowego programu leczenia obejmującego inne leki i metody leczenia. Zasadniczym elementem oceny pacjenta z przewlekłym bólem pochodzenia nienowotworowego jest uzależnienie lekowe pacjenta i wywiad dotyczący nadużywania substancji psychoaktywnych. Jeśli terapię opioidami uzna się za wskazaną u danego pacjenta, wówczas głównym celem leczenia nie jest stosowanie jak najmniejszej dawki opioidu, ale takiej dawki, która zapewni odpowiednie uśmierzenie bólu i jak najmniejsze działania niepożądane. Układ endokrynologiczny Opioidy mogą wpływać na oś przysadka-podwzgórze-nadnercza lub gonady. Niektóre zmiany, które można zaobserwować, obejmują zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy i zmniejszenie stężenia kortyzolu i testosteronu w osoczu. Te zmiany hormonalne mogą powodować objawy kliniczne. Zaburzenia oddychania w czasie snu Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, w tym ośrodkowy bezdech senny (CSA, ang. central sleep apnoea) i hipoksemię związaną ze snem. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko CSA w stopniu zależnym od dawki. U pacjentów z CSA należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów. Zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie) Podczas wielokrotnego podawania opioidów, takich jak oksykodon, może rozwinąć się tolerancja na produkt i uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne. Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Oxycodone Kalceks może prowadzić do wystąpienia zaburzenia związanego ze stosowaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder). Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększyć ryzyko OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe użycie produktu Oxycodone Kalceks może spowodować przedawkowanie i (lub) zgon. Ryzyko OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie lub w rodzinie (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia związane z używaniem substancji psychoaktywnych (w tym nadużywanie alkoholu), u pacjentów aktualnie używających tytoniu lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. ciężkie zaburzenie depresyjne, zaburzenia lękowe i zaburzenia osobowości). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Oxycodone Kalceks i podczas leczenia należy uzgodnić z pacjentem jego cele i plan jego

zakończenia. Ponadto przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy informować pacjenta na temat zagrożeń i objawów OUD. Należy zalecić pacjentowi, aby skontaktował się z lekarzem w razie wystąpienia takich objawów. Konieczna będzie obserwacja, czy u pacjenta nie występują objawy zachowań związanych z poszukiwaniem produktu leczniczego (np. zbyt wczesne zgłaszanie się po nowy zapas leku). Obejmuje to przegląd stosowanych równocześnie opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak pochodne benzodiazepiny). U pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. uzależnień. **Tolerancja** Przewlekłe stosowanie produktu leczniczego może spowodować rozwój tolerancji oksykodonu, w wyniku której pacjent może wymagać coraz większych dawek w celu kontroli bólu. Dłuższe stosowanie tego produktu leczniczego może prowadzić do uzależnienia fizycznego, a po nagłym przerwaniu leczenia może wystąpić zespół odstawienny. **Zespół odstawienny** Jeśli pacjent nie wymaga dalszego leczenia oksykodonem, zalecane może być stopniowe zmniejszenie dawki, aby nie dopuścić do wystąpienia objawów odstawiennych. Abstynencja opioidowa lub zespół odstawienny charakteryzuje się wystąpieniem wszystkich lub niektórych z następujących objawów: niepokój, łzawienie, wodnisty wyciek z nosa, ziewanie, potliwość, dreszcze, bóle mięśni, rozszerzenie źrenic i kołatanie serca. Mogą również wystąpić inne objawy, m.in. drażliwość, stany lękowe, bóle pleców, bóle stawów, osłabienie, skurcze w jamie brzusznej, bezsenność, nudności, utrata apetytu, wymioty, biegunka, podwyższone ciśnienie krwi, zwiększona częstotliwość oddechów lub tętna. Podobnie jak w przypadku innych leków opioidowych, noworodki urodzone przez matki uzależnione mogą wykazywać po urodzeniu objawy odstawienia oraz depresji oddechowej. **Hiperalgezia** Podczas leczenia oksykodonem, zwłaszcza przy podawaniu dużych dawek, może wystąpić hiperalgezia z brakiem odpowiedzi na dalsze zwiększenie dawki produktu leczniczego. W takim wypadku może być konieczne zmniejszenie dawki oksykodonu lub zastosowanie innego leku opioidowego. **Alkohol** Jednoczesne stosowanie alkoholu i produktu leczniczego Oxycodone Kalceks może nasilić działania niepożądane Oxycodone Kalceks; należy unikać ich jednoczesnego stosowania. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 1 ml, jest uznawany za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane.** Działania niepożądane produktu leczniczego są typowe dla pełnych agonistów receptorów opioidowych. Może wystąpić tolerancja i uzależnienie. Zaparciami można zapobiec, stosując odpowiedni środek przeczyszczający. Jeśli nudności lub wymioty są zbyt uciążliwe, oksykodon można stosować w skojarzeniu z lekiem przeciwwymiotnym. W ocenie działań niepożądanych uwzględnia się następującą częstość ich występowania: Bardzo często: $\geq 1/10$; Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$; Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$; Częstość nieznana: Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych. **Zaburzenia układu immunologicznego:** *Niezbyt często:* nadwrażliwość. *Częstość nieznana:* reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktyoidalna. **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** *Często:* utrata apetytu. *Niezbyt często:* odwodnienie. **Zaburzenia psychiczne:** *Często:* lęk, stan splątania, depresja, bezsenność, nerwowość, nieprawidłowe myślenie, koszmary senne. *Niezbyt często:* pobudzenie, chwiejność emocjonalna, euforia, omamy, zmniejszone libido, uzależnienie od leków, dezorientacja, zmiany nastroju, niepokój, zaburzenia nastroju. *Częstość nieznana:* agresja. **Zaburzenia układu nerwowego:** *Bardzo często:* senność, ośrodkowe zawroty głowy, bóle głowy. *Często:* drżenie, letarg, sedacja. *Niezbyt często:* amnezja, drgawki, naciśnienie, zaburzenia czucia, mimowolne skurcze mięśni, zaburzenia mowy, omdlenia, parestezje, zaburzenia smaku, hipotonia. *Częstość nieznana:* hiperalgezia. **Zaburzenia oka:** *Niezbyt często:* zaburzenia widzenia, zwężenie źrenic. **Zaburzenia ucha i błędnika:** *Niezbyt często:* układowe zawroty głowy. **Zaburzenia serca:** *Niezbyt często:* kołatanie serca (jako objaw zespołu odstawiennego), częstoskurcz nadkomorowy. **Zaburzenia naczyniowe:** *Niezbyt często:* rozszerzenie naczyń, zaczerwienienie twarzy. *Rzadko:* hipotensja, hipotensja ortostatyczna. **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** *Często:* duszność, skurcz oskrzeli, osłabienie odruchu kaszlowego. *Niezbyt często:* depresja oddechowa, czkawka. *Częstość nieznana:* ośrodkowy bezdech senny (CSA, ang. central sleep apnoea). **Zaburzenia żołądka i jelit:** *Bardzo często:* zaparcia, nudności, wymioty. *Często:* ból brzucha, biegunka, suchość w ustach, niestrawność. *Niezbyt często:* dysfagia, wzdęcia, odbijanie, niedrożność jelit, zapalenie żołądka. *Częstość nieznana:* próchnica zębów. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** *Niezbyt często:* zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, kolka żółciowa. *Częstość nieznana:* cholestaza. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** *Bardzo często:* świąd. *Często:* wysypka, potliwość. *Niezbyt często:* suchość skóry, złuszczone zapalenie skóry. *Rzadko:* pokrzywka. **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** *Niezbyt często:* zatrzymanie moczu, skurcz moczowodu. **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:** *Niezbyt często:* zaburzenia erekcji, hipogonadyzm. *Częstość nieznana:* zanik miesiączki. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** *Często:* astenia, zmęczenie. *Niezbyt często:* zespół odstawienny, złe samopoczucie, obrzęk, obrzęki obwodowe, tolerancja leku, pragnienie, gorączka, dreszcze. *Częstość nieznana:* zespół odstawienny u noworodków. **Uzależnienie od leku** Wielokrotne stosowanie produktu Oxycodone Kalceks może prowadzić

do uzależnienia od leku, nawet podczas stosowania dawek terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia może różnić się w zależności od czynników ryzyka, dawkowania i czasu trwania leczenia opioidami u danego pacjenta. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 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. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS KALCEKS, Krustpils iela 71E, 1057 Rīga, Łotwa, tel.: +371 67083320, e-mail: kalceks@kalceks.lv. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 25304, 25305 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza, zawierający środki odurzające lub substancje psychotropowe, określone w odrębnych przepisach - Rpw.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Sufentanil Kalceks, 5 mikrogramów/mL i 50 mikrogramów/mL, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji. Klarowny, bezbarwny roztwór, wolny od widocznych cząstek. pH roztworu 3,5-6,0. Osmolalność 270-310 mOsm/kg. **Skład jakościowy i ilościowy.** *Sufentanil Kalceks 5 mikrogramów/mL* Każdy mL roztworu zawiera 5 mikrogramów sufentanylu w postaci sufentanylu cytrynianu. Każde 2 mL roztworu zawiera 10 mikrogramów sufentanylu w postaci sufentanylu cytrynianu. Każde 10 mL roztworu zawiera 50 mikrogramów sufentanylu w postaci sufentanylu cytrynianu. *Sufentanil Kalceks 50 mikrogramów/mL* Każdy mL roztworu zawiera 50 mikrogramów sufentanylu w postaci sufentanylu cytrynianu. Każde 5 mL roztworu zawiera 250 mikrogramów sufentanylu w postaci sufentanylu cytrynianu. Każde 10 mL roztworu zawiera 500 mikrogramów sufentanylu w postaci sufentanylu cytrynianu. Każde 20 mL roztworu zawiera 1000 mikrogramów sufentanylu w postaci sufentanylu cytrynianu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każdy mL roztworu zawiera 3,54 mg sodu. **Wskazania do stosowania.** Stosowanie u dorosłych Podanie *dożylnie* sufentanylu jest wskazane do stosowania w znieczuleniu podczas wszystkich zabiegów chirurgicznych u pacjentów poddanych intubacji dotchawiczej i wentylowanych mechanicznie: - jako środek przeciwbólowy podczas wprowadzania i podtrzymywania znieczulenia ogólnego; - jako środek znieczulający do wprowadzania i podtrzymywania znieczulenia ogólnego. Przy podaniu *nadtwardówkowym* sufentanyl jest wskazany jako uzupełniający środek przeciwbólowy w znieczuleniu *nadtwardówkowym* bupiwakainą: - w leczeniu bólu pooperacyjnego po zabiegach chirurgii ogólnej, zabiegach chirurgicznych na klatce piersiowej, po zabiegach ortopedycznych oraz po cesarskim cięciu; - w leczeniu bólu podczas porodu i porodu przez pochwę. Stosowanie u dzieci i młodzieży Sufentanyl podawany *dożylnie* jest wskazany jako środek przeciwbólowy do stosowania podczas wprowadzania i (lub) podtrzymywania znieczulenia ogólnego u dzieci w wieku powyżej 1. miesiąca. Sufentanyl podawany *nadtwardówkowo* jest wskazany u dzieci w wieku 1 roku i starszych w leczeniu bólu pooperacyjnego po zabiegach chirurgii ogólnej, zabiegach chirurgicznych na klatce piersiowej lub po zabiegach ortopedycznych. **Dawkowanie i sposób podawania.** Sufentanyl powinien być podawany wyłącznie przez anestezjologów lub innych lekarzy, którym znane są działania i zastosowanie sufentanylu, lub pod ich nadzorem. Podanie *nadtwardówkowe* musi być wykonywane wyłącznie przez lekarza posiadającego odpowiednie doświadczenie w technice *nadtwardówkowego* podania sufentanylu. Przed podaniem sufentanylu należy sprawdzić prawidłowe umiejscowienie igły lub cewnika. Dawkowanie należy ustalić dla każdego pacjenta indywidualnie, zależnie od jego wieku, masy ciała i stanu klinicznego (rozpoznanie klinicznego, jednocześnie stosowanego leczenia, rodzaju znieczulenia ogólnego, długości trwania i typu zabiegu chirurgicznego). Podczas podawania dawek uzupełniających, należy brać pod uwagę działanie dawki początkowej. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia bradykardii, zaleca się podanie w iniekcji małej dawki jednego z leków przeciwocholinergicznym bezpośrednio przed wprowadzaniem znieczulenia ogólnego. Nudnościom i wymiotom można zapobiec podając leki przeciwowymiotne. W zależności od różnych wskazań, sposób podawania i dawkowanie są następujące: Dawkowanie Podanie dożylnie - Dawkowanie u dorosłych Jako środek przeciwbólowy podczas wprowadzania i podtrzymywania znieczulenia ogólnego kilkoma środkami znieczulającymi Dawka początkowa: jako powolne wstrzyknięcie dożylnie lub infuzja w ciągu 2-10 minut: 0,5-2 mikrogramy sufentanylu/kg masy ciała (kg mc.). Długość działania sufentanylu zależy od dawki. Dawka 0,5 mikrogramów sufentanylu/kg masy ciała działa około 50 minut. Dawka podtrzymująca: podawana dożylnie przy oznakach ustępowania znieczulenia: 10-50 mikrogramów sufentanylu (około 0,15-0,7 mikrogramów/kg masy ciała). Faza ustępowania: w tej fazie dawkę należy zmniejszać bardzo powoli. Jako środek znieczulający do wprowadzania i podtrzymywania znieczulenia ogólnego Dawka początkowa: powolne wstrzyknięcie dożylnie lub krótka infuzja w ciągu 2-10 minut: 7-20 mikrogramów sufentanylu/kg masy ciała. Dawka podtrzymująca: podawana dożylnie przy oznakach ustępowania znieczulenia: 25-50 mikrogramów sufentanylu (około 0,36-0,7 mikrogramów/kg masy ciała). Dawki podtrzymujące w zakresie 25-50 mikrogramów sufentanylu są zwykle wystarczające do utrzymania stabilności układu krążenia podczas znieczulenia. Uwaga: Dawki podtrzymujące należy dobrać do potrzeb każdego pacjenta i przewidywanego czasu, jaki pozostał do zakończenia zabiegu chirurgicznego. - Dzieci i młodzież Dzieci w wieku ≤ 1. miesiąca (noworodki) Ze względu na dużą zmienność parametrów farmakokinetycznych u noworodków nie można podać wiarygodnych zaleceń dotyczących dawkowania. Dawkowanie u dzieci w wieku > 1. miesiąca Premedykacja lekiem przeciwocholinergicznym, takim jak atropina, jest zalecana w przypadku wszystkich dawek, o ile nie jest przeciwwskazana. Wprowadzenie do znieczulenia ogólnego Sufentanyl może być podawany w postaci powolnego wstrzyknięcia dożylnego 0,2-0,5 mikrograma/kg mc. w ciągu 30 sekund lub dłużej w połączeniu ze środkiem indukującym znieczulenie. W przypadku dużych zabiegów chirurgicznych (np. zabieg kardiochirurgiczny) można podać dawki do 1 mikrograma/kg mc. Podtrzymanie znieczulenia u pacjentów wentylowanych Sufentanyl może być podawany w ramach znieczulenia zrównoważonego. Dawkowanie zależy od dawki pozostałych środków znieczulających, rodzaju i czasu trwania zabiegu. Po dawce początkowej 0,3-2 mikrogramów/kg mc.

podawanej w dowolnym wstrzyknięciu dożylnym przez co najmniej 30 sekund, można zastosować dodatkowe wstrzyknięcia 0,1-1 mikrogramów/kg mc. w zależności od potrzeb, do całkowitej maksymalnej dawki 5 mikrogramów/kg mc. w przypadku zabiegu kardiochirurgicznego. **Uwaga:** Dawki podtrzymujące powinny być dostosowane do potrzeb każdego pacjenta i przewidywanego czasu, jaki pozostał do zakończenia zabiegu chirurgicznego. Ze względu na większy klirens u dzieci, w tej grupie pacjentów mogą być konieczne większe dawki lub ich podawanie w częstszych odstępach czasu. Sufentanył podawany w monoterapii we wstrzyknięciu dożylnym nie wystarczał do osiągnięcia dostatecznej głębokości znieczulenia i wymagał zastosowania dodatkowych leków znieczulających. Podanie nadtwardówkowe - Dawkowanie u dorosłych

Jako środek przeciwbólowy uzupełniający w znieczuleniu nadtwardówkowym bupiwakainą: W leczeniu bólu pooperacyjnego po zabiegach chirurgii ogólnej, zabiegach chirurgicznych na klatce piersiowej, po zabiegach ortopedycznych oraz po cesarskim cięciu Śródoperacyjnie można podać nadtwardówkowo dawkę nasycającą: 10-15 mL 0,25 % roztworu bupiwakainy razem z 1 mikrogramem sufentanyłu/mL. W okresie pooperacyjnym należy podawać 0,175 % roztwór bupiwakainy w ciągłej nadtwardówkowej infuzji razem z 1 mikrogramem sufentanyłu/mL jako infuzja uzupełniająca w celu uzyskania efektu przeciwbólowego, z szybkością początkową 5 mL na godzinę, a w celu podtrzymania efektu - z indywidualnie dostosowaną szybkością od 4-14 mL na godzinę. Na żądanie pacjenta można podawać dodatkowe wstrzyknięcia w bolusie dawki po 2 mL. Zaleca się zachowanie 20 minutowego czasu blokady. W leczeniu bólu podczas porodu i porodu przez pochwę Dodanie 10 mikrogramów sufentanyłu w czasie znieczulenia nadtwardówkowego bupiwakainą (0,125 %-0,25 %) wydłuża i nasila działanie przeciwbólowe. Wykazano, że optymalna objętość do wstrzyknięcia wynosi 10 mL. W celu lepszego wymieszania substancji, należy najpierw pobrać sufentanył, a następnie bupiwakainę w żądanych proporcjach. Optymalną objętość 10 mL można uzyskać poprzez rozcieńczenie w 0,9 % roztworem chlorku sodu. W razie konieczności, można podać dwa kolejne wstrzyknięcia mieszanej obu leków. Nie należy podawać dawki całkowitej większej niż 30 mikrogramów sufentanyłu.

- Dzieci i młodzież Sufentanył może być podawany dzieciom nadtwardówkowo wyłącznie przez anestezjologów specjalnie przeszkolonych w zakresie dziecięcego znieczulenia nadtwardówkowego i postępowania w przypadku depresji oddechowej wywołanej przez opioidy. Odpowiedni sprzęt do resuscytacji, w tym urządzenia do zabezpieczania dróg oddechowych i antagonisty opioidów, musi być łatwo dostępny. Dzieci i młodzież należy monitorować w kierunku oznak depresji oddechowej przez co najmniej 2 godziny po nadtwardówkowym podaniu sufentanyłu. Stosowanie sufentanyłu podawanego nadtwardówkowo u dzieci zostało udokumentowane jedynie w ograniczonej liczbie przypadków. *Dzieci w wieku > 1 roku* Pojedyncza dawka w bolusie 0,25-0,75 mikrograma/kg mc. sufentanyłu podana śródoperacyjnie zapewnia zniesienie bólu na okres od 1 do 12 godzin. Na czas trwania skutecznej analgezji wpływa zabieg operacyjny i jednoczesne podanie nadtwardówkowe amidowego środka do znieczulenia miejscowego. *Dzieci w wieku < 1 roku* Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa i skuteczności sufentanyłu u dzieci w wieku poniżej 1 roku. Dostępne obecnie dane dotyczące dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy opisano w Charakterystyce Produktu Leczniczego, ale nie można sformułować zalecenia dotyczącego dawkowania. Dla noworodków i niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy brak jest dostępnych danych. Specjalne środki ostrożności dotyczące dawkowania Pacjenci w podeszłym wieku lub osłabieni potrzebują z reguły mniejszych dawek. U pacjentów w podeszłym wieku okres półtrwania sufentanyłu nie jest przedłużony, ale może zaistnieć zwiększone ryzyko wystąpienia nieprawidłowości ze strony układu krążenia. Wybraną dawkę całkowitą należy podawać stopniowo ostrożnie, w przypadku istnienia jednej z następujących chorób: niewyrównana niedoczynność tarczycy, choroba płuc, szczególnie ze zmniejszeniem pojemności życiowej, otyłość oraz alkoholizm. W tych przypadkach wskazana jest dłuższa obserwacja pacjenta w okresie pooperacyjnym. W razie niewydolności nerek i (lub) wątroby, uwzględnić należy zmniejszonego wydalania sufentanyłu, i wtedy dawkę należy odpowiednio zmniejszyć. Pacjenci otrzymujący opioidy przewlekłe lub z uzależnieniem od opioidów w wywiadzie, mogą potrzebować większych dawek. Długość stosowania sufentanyłu zależy od czasu trwania zabiegu chirurgicznego. Czas trwania podania nadtwardówkowego zależy od rozwoju stanu klinicznego pacjenta. Nie ma wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania sufentanyłu dłużej niż przez pięć dni w okresie pooperacyjnym. Sposób podawania Podanie dożylnie lub nadtwardówkowe. Sufentanył może być podawany w dawce pojedynczej lub w dawkach powtarzanych. Nie należy podawać sufentanyłu w szybkim wstrzyknięciu (bolus). Jeżeli razem z sufentanyłem podaje się lek uspokajający, każdy z nich należy podać w oddzielnym wstrzyknięciu. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Przeciwwskazania. - Nadwrażliwość na substancję czynną, inne opioidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. - Zaburzenia, w których należy unikać stosowania leków działających hamująco na ośrodek oddechowy. - Ostra porfiria wątrobowa. - Jednoczesne leczenie inhibitorami MAO (monoaminooksydazy) lub stosowanie inhibitorów MAO w ciągu ostatnich 14 dni. - Jednoczesne leczenie mieszanymi

agonistami-antagonistami morfiny (np. nalbufiną, buprenorfiną, pentazocyną). - Podanie dożylnie w czasie porodu lub przed zaciśnięciem pępowiny podczas cięcia cesarskiego. - W przypadku nadtwardówkowego podawania sufentanylu należy wziąć pod uwagę ogólne przeciwwskazania związane ze znieczuleniem miejscowym. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Podobnie, jak w przypadku wszystkich silnych opioidów, zahamowanie czynności oddechowej jest zależne od dawki i może być zniesione przez podanie specyficznych antagonistów opioidowych (nalokson). Ponieważ zahamowanie czynności oddechowej może utrzymywać się dłużej niż efekt działania antagonisty opioidowego, może być konieczne powtórzenie dawki. Głębokiemu znieczuleniu ogólnemu może towarzyszyć znaczne zahamowanie czynności oddechowej. Może się ono utrzymywać w okresie pooperacyjnym, a w przypadku, gdy sufentanil był podany dożylnie, może dochodzić do ponownego jej wystąpienia. Dlatego pacjentów należy objąć właściwą opieką. Należy zapewnić łatwy dostęp do aparatury do przeprowadzenia resuscytacji oraz zapewnić możliwość podania antagonistów opioidowych. Hiperwentylacja w trakcie znieczulenia może zmieniać odpowiedź pacjenta na CO₂, wpływając na czynność oddechową w okresie pooperacyjnym. Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki pokrewne Jednoczesne stosowanie produktu Sufentanil Kalceks i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki pokrewne, może spowodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i śmierć. Ze względu na te zagrożenia, jednoczesne ordynowanie leków uspokajających powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których alternatywne metody leczenia nie są możliwe. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu Sufentanil Kalceks jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być jak najkrótszy. Należy uważnie obserwować pacjentów pod kątem oznak i objawów depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów, aby byli świadomi tych objawów. Rozwój uzależnienia i tolerancji Ze względu na swoje właściwości przypominające działanie morfiny sufentanil może wywoływać uzależnienie. Uzależnienie nie rozwine się, jeżeli sufentanil stosowany jest tylko do operacji jako środek znieczulający. Uzależnienie może wystąpić po długotrwałym stosowaniu w oddziałach intensywnej terapii. Po leczeniu trwającym ponad tydzień, mogą już wystąpić objawy abstynencji, a po dwutygodniowym leczeniu jest to nawet prawdopodobne. W związku z tym podaje się następujące zalecenia: - Dawki nie powinny być większe niż to konieczne. - Zmniejszanie dawek powinno być stopniowe, w ciągu kilku dni. - W razie potrzeby, w celu zwalczania objawów zespołu abstynencyjnego można zastosować klonidynę. Pacjenci przewlekłe leczeni opioidami lub z nadużywaniem opioidów w wywiadzie mogą wymagać większych dawek. Inne Warunkami użycia sufentanylu dożylnie są intubacja dotchawicza i mechaniczna wentylacja pacjenta. Podając produkt leczniczy nadtwardówkowo, należy zachować ostrożność w przypadku stwierdzenia zahamowania lub zaburzeń czynności oddechowej oraz w przypadku zagrożenia dla płodu. Pacjenta należy poddać wnikliwej obserwacji przynajmniej przez godzinę po podaniu każdej dawki ze względu na możliwość wystąpienia wczesnego zahamowania czynności oddechowej. U pacjentów z upośledzeniem mechanizmu kompensacji wewnętrzzaskzkowej należy unikać podawania leków opioidowych w szybkim wstrzyknięciu dożylnym; zdarzało się u takich pacjentów, że przejściowemu obniżeniu średniego ciśnienia tętniczego towarzyszył krótkotrwały spadek mózgowego ciśnienia perfuzyjnego. Zaleca się zmniejszenie dawki u osób w podeszłym wieku i u pacjentów osłabionych. Opioidy należy podawać stopniowo ostrożnie u pacjentów z którymkolwiek z następujących stanów: niekontrolowana niedoczynność tarczycy, choroba płuc, zmniejszona rezerwa oddechowa, alkoholizm, zaburzona czynność wątroby lub nerek. Tacy pacjenci wymagają również przedłużonego monitorowania pooperacyjnego. Podobnie, jak w przypadku innych opioidów, można się spodziewać, że noworodek będzie szczególnie wrażliwy na działanie sufentanylu hamujące ośrodek oddechowy. Dane dotyczące dożylnego podawania sufentanylu u małych dzieci są ograniczone. Ze względu na dużą zmienność parametrów farmakokinetycznych u noworodków istnieje ryzyko podania dożylnie zbyt dużej lub zbyt małej dawki sufentanylu w okresie noworodkowym. Bezpieczeństwo i skuteczność sufentanylu podawanego nadtwardówkowo u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia nie zostało jeszcze ustalone. Dlatego przed zastosowaniem tego produktu leczniczego u noworodków i małych dzieci należy starannie rozważyć stosunek spodziewanych korzyści do możliwego ryzyka. Mogą wystąpić ruchy (mio)kloniczne niepadaczkowe. Możliwe jest wystąpienie wzmoczonego napięcia mięśni, włącznie z mięśniami klatki piersiowej, ale można tego uniknąć zachowując następujące środki ostrożności: powolne wstrzyknięcie dożylnie (w przypadku mniejszych dawek jest to zazwyczaj wystarczający środek zapobiegawczy), uprzednie podanie benzodiazepin lub leków zwiotczających mięśnie. *Myasthenia gravis*: Sufentanil po podaniu dożylnym może powodować sztywność mięśni, co wskazuje na stosowanie środków zwiotczających mięśnie. W związku z tym sufentanilu nie należy stosować u pacjentów z miastenią, ponieważ stosowanie środków zwiotczających mięśnie jest u tych pacjentów niewskazane. Podanie pacjentowi zbyt małej dawki leku przeciwcholinergicznego, lub stosowanie sufentanylu w skojarzeniu z lekami zwiotczającymi mięśnie nie wykazującymi działania wagołitycznego, może

wywołać bradykardię, a nawet zatrzymanie akcji serca. Bradykardię można leczyć atropiną. Tachykardia spowodowana podaniem pankuronium może przeważać nad wywołaną bradykardią. Opioidy mogą wywoływać niedociśnienie, szczególnie u pacjentów z hipowolemią. Należy podjąć odpowiednie środki w celu utrzymania ciśnienia tętniczego na stałym poziomie. **Substancja pomocnicza** Produkt leczniczy zawiera 3,54 mg sodu na mL roztworu co odpowiada 0,18% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. **Działania niepożądane.** Bezpieczeństwo stosowania sufentanylu oceniano u 650 uczestników 6 badań klinicznych, którym podawano sufentanyl. 78 spośród 650 pacjentów uczestniczących w 2 badaniach klinicznych sufentanylu podawanego dożylnie, jako środka do wywołania lub podtrzymania znieczulenia u pacjentów poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym (wszczepienie pomostów aortalno-wieńcowych lub zabieg na otwartym sercu). Pozostałych 572 pacjentów uczestniczyło w 4 badaniach, w których sufentanyl podawano nadtwardówkowo, jako środek przeciwbólowy po przebytych zabiegach, lub jako uzupełniający lek przeciwbólowy podawany w trakcie porodu nadtwardówkowo, jednocześnie z bupiwakainą. Uczestnikom tym podawano co najmniej 1 dawkę sufentanylu, i zebrano dane dotyczące bezpieczeństwa. Na podstawie zebranych danych dotyczących bezpieczeństwa, pochodzących z wszystkich wymienionych badań klinicznych, najczęściej zgłaszanymi (częstość występowania $\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi były: nadmierne uspokojenie (19,5%), świąd (15,2%), nudności (9,8%) oraz wymioty (5,7%). Poniżej przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem sufentanylu, w tym te wymienione powyżej, które zgłaszano w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego sufentanyl do obrotu. Zastosowano następującą konwencję dotyczącą częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Działania niepożądane produktu leczniczego** *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze* Niezbyt często: niezbyt nosa. *Zaburzenia układu immunologicznego* Niezbyt często: nadwrażliwość; Częstość nieznana: wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna. *Zaburzenia psychiczne* Niezbyt często: apatia, nerwowość. *Zaburzenia układu nerwowego* Bardzo często: nadmierne uspokojenie; Często: drgawki u niemowląt, zawroty głowy, ból głowy; Niezbyt często: śródoperacyjne ruchy mięśni, ataksja, dyskineza u noworodków, dystonia, hiperrefleksja, zwiększone napięcie mięśniowe, hipokineza u noworodków, senność; Częstość nieznana: ruchy toniczno-kloniczne (mimowolne skurcze mięśni), euforia, zawroty głowy, śpiączka, drgawki. *Zaburzenia oka* Niezbyt często: zaburzenia widzenia; Częstość nieznana: zwężenie źrenic. *Zaburzenia serca* Często: tachykardia; Niezbyt często: blok przedsionkowo-komorowy, sinica, bradykardia, arytmia, nieprawidłowości w zapisie EKG, asystolia; Częstość nieznana: zatrzymanie akcji serca. *Zaburzenia naczyniowe* Często: nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, błądność; Częstość nieznana: wstrząs. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* Często: sinica u noworodków; Niezbyt często: skurcz oskrzeli, hipowentylacja, dysfonia, kaszel, czkawka, zaburzenia oddychania; Częstość nieznana: zatrzymanie akcji oddechowej, bezdech, depresja oddechowa, obrzęk płuc, skurcz krtani. *Zaburzenia żołądka i jelit* Często: wymioty, nudności. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* Bardzo często: świąd; Często: odbarwienia skóry; Niezbyt często: alergiczne zapalenie skóry, nadmierna potliwość, wysypka, wysypka niemowlęca, suchość skóry; Częstość nieznana: rumień. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej* Często: drgania mięśni; Niezbyt często: ból pleców, hipotonia niemowlęca, sztywność mięśni (w tym sztywność ścian klatki piersiowej); Częstość nieznana: skurcz mięśni. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych* Często: zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* Często: gorączka; Niezbyt często: dreszcze, hipotermia, spadek temperatury ciała, wzrost temperatury ciała, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, ból. **Dzieci i młodzież** Oczekuje się, że częstość, typ i ciężkość działań niepożądanych u dzieci są takie same, jak u dorosłych. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS KALCEKS, Krustpils iela 71E, LV-1057 Rīga, Łotwa, tel.: +371 67083320, e-mail: kalceks@kalceks.lv. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 27751, 27752 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym - Lz.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Tramadol Kalceks, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/infuzji. Przezroczysty, bezbarwny roztwór, wolny od widocznych cząstek stałych. **Skład jakościowy i ilościowy.** 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 50 mg tramadolu chlorowodoru. Jedna ampulka (1 ml) zawiera 50 mg tramadolu chlorowodoru. Jedna ampulka (2 ml) zawiera 100 mg tramadolu chlorowodoru. **Wskazania do stosowania.** Leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego. **Dawkowanie i sposób podawania.** Dawkowanie Dawkę należy dostosować do nasilenia bólu i indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Należy podawać najmniejszą dawkę skutecznie uśmierdzającą ból. Poza wyjątkowymi sytuacjami klinicznymi, nie należy stosować dawki większej niż 400 mg tramadolu chlorowodoru na dobę (np. w przypadku bólu nowotworowego lub bólu pooperacyjnego). Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, produkt leczniczy Tramadol Kalceks należy stosować jak poniżej: *Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:* W zależności od intensywności bólu, 50-100 mg tramadolu (odpowiadające 1-2 ml Tramadolu Kalceks) należy stosować co 4-6 godzin. Nie należy stosować całkowitej dawki dobowej większej niż 400 mg tramadolu chlorowodoru. *Pacjenci w podeszłym wieku:* Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów w wieku do 75 lat bez klinicznych oznak niewydolności nerek lub wątroby. U osób starszych, w wieku powyżej 75 lat eliminacja tramadolu chlorowodoru z organizmu może być opóźniona. Dlatego u tych pacjentów należy wydłużyć odstęp czasowy pomiędzy kolejnymi dawkami w zależności od potrzeb pacjenta. *Pacjenci z niewydolnością nerek i (lub) dializowani oraz pacjenci z niewydolnością wątroby:* U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby eliminacja tramadolu jest przedłużona. W takich przypadkach należy wnikliwie rozważyć wydłużenie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami w zależności od potrzeb pacjenta. *Dzieci do lat 12* Nie należy stosować produktu leczniczego Tramadol Kalceks u dzieci które nie ukończyły pierwszego roku. U dzieci do lat 12, dawka jednorazowa to 1-2 mg/kg masy ciała. Należy podawać najmniejszą dawkę skutecznie uśmierdzającą ból. Nie należy stosować całkowitej dawki dobowej większej niż 8 mg tramadolu chlorowodoru na kilogram masy ciała, a w sumie nie może być ona większa niż 400 mg tramadolu chlorowodoru. Sposób podawania Podanie dożylnie, należy podawać powoli 1 ml (50 mg tramadolu chlorowodoru) na minutę, domięśniowo lub podskórną. Tramadol Kalceks można rozcieńczyć w rozcieńczalniku do infuzji (np. w 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworze glukozy) i podawać w infuzji. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Czas podawania Nie należy stosować Tramadol Kalceks dłużej, niż jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku konieczności długotrwałego leczenia przeciwbólowego tramadolem, ze względu na rodzaj i ciężkość schorzenia, należy uważnie i regularnie kontrolować stan pacjenta (przerywając na pewien czas podawanie produktu leczniczego, jeśli to konieczne) w celu ustalenia czy i w jakiej dawce leczenie powinno być kontynuowane. **Przeciwwskazania.** Tramadol Kalceks jest przeciwwskazany: - w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; - w razie ostrego zatrucia alkoholem, nasennymi produktami leczniczymi, przeciwbólowymi produktami leczniczymi, opioidami lub innymi psychotropowymi produktami leczniczymi; - u pacjentów którzy przyjmują lub w ciągu 14 dni poprzedzających leczenie stosowali inhibitory MAO; - u pacjentów z padaczką nie poddającą się leczeniu; - w leczeniu uzależnienia od opioidów. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Tramadol Kalceks należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów uzależnionych od opioidów, u pacjentów po urazie głowy, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości niejasnego pochodzenia, w przypadku zaburzeń ośrodka oddechowego lub jego czynności oraz w razie zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Tramadol Kalceks u pacjentów ze zwiększoną wrażliwością na opiaty. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zahamowaną czynnością ośrodka oddechowego, jednocześnie stosujących leki hamujące czynność OUN lub podczas stosowania dawek większych niż zalecana, ponieważ w takich przypadkach nie można wykluczyć możliwości zahamowania oddychania. Metabolizm z udziałem CYP2D6 Tramadol jest metabolizowany z udziałem enzymu wątrobowego CYP2D6. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub całkowity brak tego enzymu, może nie być uzyskane odpowiednie działanie przeciwbólowe. Szacuje się, że niedobór ten może występować nawet u 7% populacji pochodzenia kaukaskiego. Jeżeli jednak pacjent ma wyjątkowo szybki metabolizm, występuje ryzyko rozwoju <objawów niepożądanych związanych z toksycznością> <toksyczności> opioidów, nawet po zastosowaniu zwykle zalecanych dawek. Ogólne objawy toksyczności opioidów obejmują splątanie, senność, płytki oddech, zwężenie źrenic, nudności, wymioty, zaparcie i brak łaknienia. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić objawy depresji krążeniowo-oddechowej, która może zagrażać życiu i bardzo rzadko zakończyć się zgonem. Poniżej podsumowano szacunkową częstość występowania osób z wyjątkowo szybkim metabolizmem w różnych populacjach: Populacja: Afrykańska (etiopska); Częstość występowania (%): 29%. Populacja: Afroamerykańska; Częstość występowania (%): 3,4% do 6,5%. Populacja: Azjatycka; Częstość występowania (%): 1,2% do 2%. Populacja: Kaukaska; Częstość

występowania (%): 3,6% do 6,5%. Populacja: Grecka; Częstość występowania (%): 6,0%. Populacja: Węgierska; Częstość występowania (%): 1,9%. Populacja: Północnoeuropejska; Częstość występowania (%): 1% do 2%. *Stosowanie po zabiegach chirurgicznych u dzieci* W opublikowanej literaturze pojawiły się doniesienia, że tramadol podawany po zabiegach chirurgicznych u dzieci [po usunięciu migdałków gardłowych i (lub) migdałka podniebiennego w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego], wykazywał rzadkie, ale zagrażające życiu działania niepożądane. Należy zachować najwyższą ostrożność podczas podawania tramadolu dzieciom w celu uśmierzenia bólu po zabiegu chirurgicznym; należy jednocześnie uważnie obserwować, czy nie występują objawy toksyczności opioidów, w tym depresja oddechowa. *Dzieci z zaburzeniami oddychania* Nie zaleca się stosowania tramadolu u dzieci, u których czynność oddechowa może być osłabiona, w tym u dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi chorobami serca lub układu oddechowego, zakażeniami górnych dróg oddechowych lub płuc, wielokrotnymi urazami lub po rozległych zabiegach chirurgicznych. <Czynniki te mogą powodować nasilenie objawów toksyczności opioidów>. *Zespół serotoninowy* U pacjentów otrzymujących tramadol w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym lub w monoterapii, występowały przypadki zespołu serotoninowego – stanu mogącego zagrażać życiu. Jeśli jednocześnie przyjmowanie innych leków o działaniu serotoninergicznym jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki. Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe lub objawy dotyczące układu pokarmowego. Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leczenia, w zależności od stopnia nasilenia objawów. Odstawienie leków serotoninergicznych zwykle przynosi szybką poprawę. *Zaburzenia oddychania w czasie snu* Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, w tym centralny bezdech senny (CBS) oraz niedotlenienie podczas snu. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w sposób zależny od dawki. U pacjentów cierpiących na CBS należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów. *Niewydolność nadnerczy* Opioidowe leki przeciwbólowe mogą czasem powodować przemijającą niewydolność nadnerczy, z koniecznością stałego kontrolowania i leczenia zastępczego glikokortykosteroidami. Objawy ostrej lub przewlekłej niewydolności nadnerczy mogą obejmować silny ból brzucha, nudności i wymioty, niskie ciśnienie krwi, znaczne zmęczenie, zmniejszony apetyt i zmniejszenie masy ciała. U pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach opisywano przypadki występowania drgawek. Ryzyko to może być większe, jeśli dawka dobową tramadolu chlorowodorku przekracza zalecaną maksymalną dawkę dobową (400 mg). Ponadto tramadol może zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek u pacjentów przyjmujących równocześnie inne leki obniżające próg drgawkowy. Pacjenci z padaczką w wywiadzie lub osoby podatne na występowanie drgawek powinny być leczone tramadolem tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie psychiczne i fizyczne, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu. U pacjentów z tendencją do nadużywania leków lub występowania uzależnień leczenie produktem Tramadol Kalceks powinno być krótkotrwałe i pod ścisłym nadzorem lekarza. Kiedy u pacjenta nie jest już konieczne dalsze leczenie tramadolem, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki w celu uniknięcia objawów odstawiennych. Tramadolu nie należy stosować w terapii substytucyjnej u pacjentów uzależnionych od opioidów, gdyż mimo, że jest on agonistą receptorów opioidowych, nie znosi objawów odstawiennych morfiny. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml roztworu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane.** Działania niepożądane wymienione poniżej są zdefiniowane według systemu klasyfikacji MedDRA. Częstość występowania działań niepożądanych: 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 ($< 1/10\ 000$), nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Najczęściej odnotowanymi działaniami niepożądanymi, zgłaszanymi przez ponad 10% pacjentów były: nudności i zawroty głowy. *Zaburzenia układu immunologicznego* **Rzadko:** reakcje alergiczne (takie jak: duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczyńnowo-nerwowy) oraz anafilaksja. *Zaburzenia serca* **Niezbyt często:** zaburzenia czynności serca (kołatanie serca, tachykardia). Tego rodzaju działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza podczas podawania dożylnych postaci farmaceutycznych tramadolu oraz u pacjentów po wysiłku fizycznym. **Rzadko:** bradykardia. *Badania diagnostyczne* **Rzadko:** wzrost ciśnienia tętniczego. *Zaburzenia naczyniowe* **Niezbyt często:** zaburzenia czynności układu krążenia (niedociśnienie ortostatyczne lub zapaść sercowo-naczyniowa). Tego rodzaju działania niepożądane mogą wystąpić zwłaszcza podczas dożylnego podawania leku oraz u pacjentów po wysiłku fizycznym. *Zaburzenia układu nerwowego* **Bardzo często:** zawroty głowy. **Często:** bóle głowy, senność. **Rzadko:** parestezje, drżenia, drgawki typu padaczkowego, mimowolne kurcze mięśni, zaburzenia koordynacji, omdlenia, zaburzenia mowy. Drgawki występują głównie po zastosowaniu dużych dawek tramadolu lub po leczeniu skojarzonym z produktami leczniczymi mogącymi obniżyć próg drgawkowy.

Nieznana: zespół serotoninowy. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: *Rzadko*: zmiany apetytu. Nieznana: hipoglikemia. Zaburzenia psychiczne *Rzadko*: omamy, stan splątania, zaburzenia snu, majaczenie, niepokój i koszmary sennie. Po zastosowaniu tramadolu mogą wystąpić zaburzenia psychiczne, zmienne pod względem nasilenia i objawów (zależne od osobowości pacjenta i czasu trwania leczenia). Mogą to być zaburzenia nastroju (zazwyczaj euforia, niekiedy dysforia), zmiany aktywności (zazwyczaj zmniejszenie, niekiedy zwiększenie) oraz zmiany w zdolności odczuwania i rozpoznawania (np. podejmowania decyzji, zaburzenia postrzegania). Produkt leczniczy może wywołać uzależnienie. Możliwe jest wystąpienie reakcji odstawiennych. Przypominać mogą objawy po odstawieniu opioidów, takie jak: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, hiperkineza, drżenia i objawy żołądkowo-jelitowe. Innymi objawami, które opisywane są bardzo rzadko, mogą być: napady paniki, silny niepokój, omamy, parestezje, szумы uszne i nietypowe zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (np. stan splątania, urojenia, depersonalizacja, derealizacja, paranoja). Zaburzenia oka: *Rzadko*: mioza, nieostre widzenie, nadmierne rozszerzenie źrenic (mydriaza). Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: *Rzadko*: zahamowanie oddychania, duszność. W razie zastosowania dawek znacząco większych niż zalecane i jednoczesnego zastosowania innych substancji hamujących ośrodkowy układ nerwowy, może wystąpić zahamowanie oddychania. Opisywano nasilenie astmy oskrzelowej, w czasie leczenia tramadolem jakkolwiek nie został ustalony związek przyczynowy między tymi faktami. Nieznana: czkawka. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe *Bardzo często*: nudności. *Często*: wymioty, zaparcia, suchość jamy ustnej. *Niezbyt często*: odruchy wymiotne, dolegliwości ze strony żołądka i jelit (uczucie ucisku w żołądku, wzdęcie), biegunka. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych *Bardzo rzadko*: W kilku pojedynczych przypadkach odnotowano wzrost aktywności enzymów wątrobowych w związku z czasowym zastosowaniem tramadolu. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej *Często*: nadmierne pocenie się. *Niezbyt często*: odczyn skórny (świąd, wysypka, pokrzywka). Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej *Rzadko*: osłabienie mięśni szkieletowych. Zaburzenia nerek i dróg moczowych *Rzadko*: zaburzenia oddawania moczu (dyzuria i zatrzymanie moczu). Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: *Często*: uczucie zmęczenia. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu**. AS KALCEKS, Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Łotwa, tel.: +371 67083320, e-mail: kalceks@kalceks.lv. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji**: Pozwolenie nr: 24390 **Kategoria dostępności**: Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Oxytocin-Grindex, 5 IU/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji. Bezbarwny, przezroczysty roztwór. **Skład jakościowy i ilościowy.** 1 ml zawiera 5 IU oksytocyny. Każda ampułka zawiera 5 IU oksytocyny. **Wskazania do stosowania.** Produkt leczniczy Oxytocin-Grindex stosuje się w celu: - wywoływania i stymulacji akcji porodowej przy słabej czynności skurczowej macicy, a także u pacjentek z następującymi lekarskimi wskazaniami do zakończenia ciąży: nadciśnienie indukowane ciążą i (lub) stan przedzręczawkowy, nadciśnienie przewlekłe, cukrzyca, przewlekłe schorzenia ciężarnej (niezaawansowane, ustabilizowane), zakażenie wewnątrzmaciczne, konflikt serologiczny, hipotrofia płodu (ang. Intrauterine Growth Restriction – IUGR), nieprawidłowe wyniki badań mogące sugerować zagrażające niedotlenienie wewnątrzmaciczne, obumarcie wewnątrzmaciczne donoszonego płodu w wywiadzie, wady rozwojowe płodu, przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego; - przyspieszenia porodu: indukcja porodu oksytocyną może być wskazana w przypadku ciąży, które trwają dłużej niż 42 tygodnie, a także w przypadkach śmierci macicznej płodu lub opóźnienia rozwoju płodu oraz w przypadku przedłużającego się porodu lub wystąpienia atonii macicy; - kontroli krwotoku poporodowego i atonii macicy; - jako leczenie wspomagające po poronieniu niepełnym lub zatrzymanym; - diagnostyki: w celu oceny czynności oddechowych płód- łożysko w ciążach wysokiego ryzyka (test stresowy). **Dawkowanie i sposób podawania.** Lek można stosować tylko pod ścisłą kontrolą lekarską w warunkach umożliwiających stałe monitorowanie czynności macicy oraz czynności serca płodu i matki oraz ciśnienie tętnicze matki. Dawkowanie powinno być dostosowane indywidualnie do potrzeb każdej pacjentki na podstawie reakcji matki oraz płodu. *Indukcja i stymulacja porodu* Wlew dożylny podawany metodą kroplową jest jedyną metodą stosowaną do wywoływania lub stymulowania porodu. Dokładna kontrola szybkości przepływu wlewu jest bardzo ważna w stymulacji porodu. Do bezpiecznego podawania oksytocyny podczas wywoływania lub stymulowania akcji porodowej konieczna jest pompa infuzyjna lub inne podobne urządzenie oraz częste monitorowanie siły skurczów i częstości akcji serca płodu. Wlew oksytocyny należy natychmiast przerwać w przypadku nadmiernej czynności skurczowej macicy lub wystąpienia objawów zagrożenia dla płodu. Roztwór 5 IU oksytocyny rozpuszczonej w 500 ml roztworu Ringera lub płynu wieloelektrolitowego powinien być podawany dożylnie przez pompę infuzyjną w dawce 1-6 mIU. Początek wlewu zawsze należy zacząć od minimalnej dawki 1 mIU, która może być zwiększana nie częściej niż co 20-40 minut do dawki maksymalnej 25 mIU. Po osiągnięciu pożądanej częstości skurczów macicy należy utrzymać stałą dawkę oksytocyny we wlewie. Nie ma wyraźnych korzyści przedłużenia podawania oksytocyny po rozpoczęciu aktywnej fazy porodu (rozwarcie >5cm). Po odpięciu noworodka zalecane jest profilaktyczne podanie matce oksytocyny w dawce od 3 do 5 IU w szybkim bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub domięśniowo. *Cesarskie cięcie* W przypadku cięcia cesarskiego należy zastosować 5 IU oksytocyny w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (5 IU należy rozcieńczyć fizjologicznym roztworem elektrolitu i podawać w postaci kroplowego wlewu dożylnego lub korzystniej za pomocą pompy obrotowej o zmiennej prędkości w czasie 5 minut) bezpośrednio po porodzie w celu pobudzenia obkurczania się macicy oraz zmniejszenia utraty krwi. *Tamowanie krwawienia poporodowego* Początkowo 5 IU oksytocyny w powolnym wlewie dożylnym (5 IU należy rozcieńczyć fizjologicznym roztworem elektrolitu i podawać w postaci kroplowego wlewu dożylnego lub korzystniej za pomocą pompy obrotowej o zmiennej prędkości w czasie 5 minut), można powtórzyć dawkę; następnie we wlewie (40 IU w 500 ml roztworu Singera z szybkością 125 ml/h), o ile nie jest konieczne ograniczenie podaży płynów. *Leczenie wspomagające niepełnego lub niedokonanego poronienia (poronienie w toku)* 10 IU oksytocyny rozpuszczonej w 500 ml roztworu soli fizjologicznej lub 5% roztworu glukozy podaje się w dożylnym wlewie kroplowym z szybkością 20-40 kropli/minutę. *Test stresowy* Dożylny wlew kroplowy – na początku podaje się 0,5 mIU/minutę, następnie dawkę tę podwaja się co 20 minut, jeśli to konieczne, aż do otrzymania dawki skutecznej (zwykle 5-6 mIU/minutę, maksymalnie 20 mIU/minutę). Po wystąpieniu trzech umiarkowanych skurczów macicy (trwających 40-60 sekund) w okresie dziesięciominutowym, należy przerwać wlew i następnie kontrolować zmniejszoną częstość akcji serca płodu. *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby* Nie ma danych dotyczących stosowania oksytocyny u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby. *Osoby w podeszłym wieku* Oksytocyna nie jest wskazana do stosowania u osób w podeszłym wieku. Populacja pediatryczna: Oksytocyna nie jest wskazana do stosowania u dzieci. Droga podania: dożylnie lub domięśniowo. **Przeciwwskazania.** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nadmierna czynność skurczowa macicy, stan zagrożenia płodu (niedotlenienie płodu). Dysproporcja maczyno-płodowa, poprzeczne lub skośne położenie płodu, łożysko przodujące, naczynia przodujące, oderwanie się łożyska, przodowanie lub wypadanie pępowiny, predyspozycja do pęknięcia macicy jak w ciąży mnogiej,

macicy jak w ciąży mnogiej, wielowodzie, wielorództwo i obecność blizn w macicy po dużych zabiegach operacyjnych, łącznie z cesarskim cięciem. Należy unikać długotrwałego stosowania w przypadku bezwładu macicy opornego na oksytocynę, ciężkiego zatrucia ciążyowego z rzucawką oraz ciężkiej choroby sercowo-naczyniowej. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Oksytocynę podawaną w celu wywołania lub wzmocnienia akcji porodowej należy stosować wyłącznie we wlewie dożylnym kroplowym i pod nadzorem medycznym w warunkach szpitalnych. Należy ściśle kontrolować szybkość podawania. Ponadto istotne jest dokładne monitorowanie ruchliwości macicy, częstości akcji serca płodu, łożyska, ciśnienia krwi matki, oraz ogólnego stanu zdrowia pacjentki. Specjalne środki ostrożności należy zachować w następujących przypadkach: - graniczna dysproporcja między główką płodu a miednicą matki (w przypadku znaczącej dysproporcji należy unikać podawania oksytocyny); - łagodnie do umiarkowanego nadciśnienie indukowane ciążą, lub choroby serca; - kobiety w wieku powyżej 35 lat; - kobiety, u których podczas cesarskiego cięcia wykonano cięcie w dolnej części macicy; - wewnątrzmaciczne obumarcie płodu; - obecność smółki – zabarwionego płynu owodniowego (może powodować zator płynem owodniowym). Uważa się, że farmakologiczne wywoływanie porodu oksytocyną może zwiększać ryzyko bardzo rzadkiego schorzenia: poporodowego rozlanego wykrzepiania wewnątrzmacicznego (DIC). Zwiększone ryzyko dotyczy kobiet po 35. roku życia, kobiet, u których podczas ciąży występowały komplikacje oraz kobiet, u których ciąża trwała powyżej 40 tygodni. U tych pacjentek oksytocynę należy stosować ostrożnie, a lekarz powinien zwracać uwagę na symptomy DIC (tzn. badać fibrynolizę). Zbyt szybkie podawanie dużych ilości oksytocyny może spowodować przewodnienie lub hiponatremię - należy unikać podawania leku we wlewie o dużej objętości oraz ograniczyć doustne przyjmowane płynów. Efekt terapeutyczny oksytocyny może być wzmocniony przez stosowane jednocześnie prostaglandyny (wymagane jest uważne monitorowanie). Oksytocyna stosowana 3-4 godziny po profilaktycznym podaniu środków zwężających naczynia łącznie ze znieczuleniem zewnątrzoponowym ogona końskiego może wywołać ciężkie nadciśnienie. Należy pamiętać o możliwym ryzyku przewodnienia, zwłaszcza gdy długotrwałe stosowane są wysokie dawki oksytocyny. Należy stosować małe objętości wlewów i w takim przypadku zaleca się stosowanie oksytocyny w roztworze elektrolitu a nie w roztworze glukozy. W przypadku podejrzenia braku równowagi elektrolitowej należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy krwi. Wstrząs anafilaktyczny u kobiet uczulonych na lateks Notowano przypadki wstrząsu anafilaktycznego po podaniu oksytocyny kobietom ze stwierdzonym uczuleniem na lateks. Ze względu na to, że oksytocyna i lateks mają budowę homologiczną, uczulenie na lateks bądź nietolerancja lateksu mogą być istotnym czynnikiem ryzyka, predysponującym do wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego po podaniu oksytocyny. **Działania niepożądane.** Skurcz macicy (może występować przy podawaniu małych dawek). Oksytocyna podawana w zbyt wysokich dawkach lub kobietom, u których występuje nadwrażliwość, może spowodować wzmoczone napięcie macicy z silnymi (hipertonicznymi) i (lub) przedłużonymi (tężcowymi) skurczami, prowadząc do pęknięcia macicy i uszkodzenia tkanek miękkich. W związku z tym u płodu mogą wystąpić: bradykardia, arytmie, asfiksja (zaduszenie), ostre niedotlenienie, a także ewentualnie obumarcie płodu lub śmierć matki. Podawanie dużych objętości płynu bezelektrolitowego może spowodować przewodnienie z obrzękiem płucnym, drgawkami, śpiączką i hiponatremią a nawet śmierć. Mogą występować nudności, wymioty, wysypki i reakcje anafilaktyczne (z dusznością, spadkiem ciśnienia lub szokiem). W wyniku ciężkiego nadciśnienia i krwotoków podopiecznych może nastąpić śmierć matki. Obserwowane poporodowe krwotoki i afibrinogenemia prowadzące do śmierci (brak fibrynogenu w osoczu) mogą być komplikacjami położniczymi. Możliwe jest występowanie rzadkiego poporodowego rozlanego wykrzepiania wewnątrzmacicznego. Bardzo szybkie wstrzyknięcie dożylnie może spowodować wystąpienie ostrego, przejściowego obniżenia ciśnienia, któremu towarzyszą zacerwienie i częstoskurcz odruchowy. Istnieją doniesienia o występowaniu żółtaczk noworodków i krwotokach siatkówkowych w związku ze stosowaniem oksytocyny podczas porodu. Każdy sposób podania oksytocyny może spowodować działania niepożądane, których częstość występowania określono następująco: - bardzo często $\geq 1/10$, - często $\geq 1/100$ do $< 1/10$, - niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$, - rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$, - bardzo rzadko $< 1/10\ 000$, - nieznaną (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. *Zaburzenia układu immunologicznego:* Rzadko: reakcje anafilaktyczne połączone z dusznością, obniżeniem ciśnienia lub szokiem. *Zaburzenia układu nerwowego:* Często: ból głowy. *Zaburzenia serca:* Często: rzadkoskurcz, częstoskurcz. Niezbyt często: arytmia. *Zaburzenia żołądka i jelit:* Często: nudności, wymioty. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* Rzadko: wysypka. Zgłaszanie

podejrzanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzane 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. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS GRINDEKS, Krustpils iela 53, Ryga, LV-1057, Łotwa, Tel.: +371 67083205, Faks: +371 67083505, e-mail: grindeks@grindeks.lv **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji.** Pozwolenie nr: 4968 **Kategoria dostępności.** Produkt leczniczy stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym – Lz.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Magnesium sulfate Kalceks, 200 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny roztwór, wolny od widocznych cząstek. pH roztworu 5,5 - 7,0. Osmolalność: 875-925 mOsmol/kg. **Skład jakościowy i ilościowy.** Każdy 1 ml roztworu zawiera 200 mg magnezu siarczanu siedmiowodnego. Każda ampułka 10 ml zawiera 2000 mg magnezu siarczanu siedmiowodnego. 1 g magnezu siarczanu siedmiowodnego = 98,6 mg lub 8,1 mEq lub 4,1 mmol magnezu. **Wskazania do stosowania.** Produkt leczniczy Magnesium sulfate Kalceks, 200 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji jest wskazany: - w leczeniu niedoboru magnezu w potwierdzonej hipomagnezemia (np. u dzieci z pierwotną wrodzoną hipomagnezemia, u dorosłych z zespołem złego wchłaniania po uporczywej bieguncie, przy przewlekłym alkoholizmie lub długotrwałym żywieniu pozajelitowym); - w zapobieganiu i leczeniu hipomagnezemia u pacjentów żywionych wyłącznie pozajelitowo; - w *torsade de pointes*; - w kontroli i zapobieganiu napadom w ciężkim stanie przedzrzucawkowym; - w kontroli i zapobieganiu nawrotom napadów w rzucawce. Produkt jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci. **Dawkowanie i sposób podawania.** Dawkowanie Stężenie terapeutyczne osiągnięte jest niemal natychmiast po podaniu odpowiednich dawek dożylnych oraz w ciągu 60 minut po wstrzyknięciu domięśniowym. Dozoli Hipomagnezemia Dawka jest ściśle indywidualna. Jako ogólne zalecenie można przyjąć, że w ciągu pierwszych 24 godzin można podać 8 do 12 g magnezu siarczanu, natomiast przez kolejne 3 lub 4 dni zaleca się podawanie 4 do 6 g na dobę, aby uzupełnić niedobory w organizmie. Maksymalna szybkość infuzji nie powinna przekraczać 2 g/godz. Celem powinno być utrzymanie stężenia magnezu w surowicy powyżej 0,4 mmol/l. Zwykle 10 do 20 ml produktu leczniczego Magnesium sulfate Kalceks, 200 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji podaje się powoli dożylnie (z szybkością 300 mg/min, tj. 1,5 ml/min), domięśniowo lub, w wyjątkowych sytuacjach, podskórnie (bolesne), wielokrotnie, jeśli to konieczne. Zapobieganie i leczenie hipomagnezemia w całkowitym żywieniu pozajelitowym Dawka jest ściśle indywidualna. Jako ogólne zalecenie można przyjąć 1 do 3 g/dobę magnezu siarczanu podawanego dożylnie. Ciężki stan przedzrzucawkowy lub rzucawka Dożylnie można podać we wlewie początkową dawkę nasycającą 4 g, rozcieńczoną do odpowiedniej objętości, np. wlew 4 g magnezu siarczanu w 250 ml roztworu glukozy 5% lub chlorku sodu 0,9%, z maksymalną szybkością 4 ml/min (= 64 mg/min). Następnie stosuje się schemat podtrzymujący: albo wlew dożylny z szybkością 1 do 2 g/godzinę, np. 5 g magnezu siarczanu rozpuszczonego w 1 litrze roztworu glukozy 5% lub chlorku sodu 0,9% z szybkością 200 ml/godzinę (= 1 g/godzinę), albo regularne wstrzyknięcia domięśniowe, w zależności od ciągłej obecności odruchu rzepkowego i odpowiednich funkcji oddechowych oraz oddawaniu moczu. Terapia powinna być kontynuowana aż do ustania napadów. Ważne jest, aby przy podawaniu magnezu siarczanu według któregośkolwiek z tych schematów, przed każdym wstrzyknięciem wykonać następujące obserwacje kliniczne: — muszą być obecne głębokie odruchy ścięgien; — ilość oddechów na minutę musi wynosić co najmniej 16; oraz — od poprzedniego wstrzyknięcia zostało wydalone 100 ml moczu. Ponadto powinien być dostępny 1 g glukonianu wapnia jako antidotum na hipermagnezemia. *Torsade de pointes* Jako ogólne zalecenie przyjmuje się, że pojedynczy dożylny bolus 2 g powinien być podawany przez 2 do 3 minut. Wlew dożylny magnezu należy rozpocząć z szybkością 2 do 4 mg/min. W przypadku nawrotu *torsade de pointes* należy podać kolejną dawkę 2 g magnezu a szybkość wlewu dożylnego należy zwiększyć od 6 do 8 mg/min. Rzadko wymagany jest trzeci bolus 2 g. Dzieci i młodzież Hipomagnezemia Magnezu siarczan w stężeniu 100 mg/ml, można podawać dzieciom dożylnie. W przypadku stosowania dożylnego u dzieci, szybkość podawania nie powinna przekraczać 0,1 ml/kg mc./min (10 mg/kg mc./min) roztworu siarczanu magnezu 100 mg/ml (co odpowiada 0,04 mmol/kg mc./min magnezu = 0,001 g/kg mc./min magnezu). Zapobieganie i leczenie hipomagnezemia w całkowitym żywieniu pozajelitowym Dawka jest ściśle indywidualna. Jako ogólne zalecenie można podać następujące dożylnie dawki magnezu siarczanu: Dawkowanie w całkowitym żywieniu pozajelitowym u dzieci Wiek: Wcześniejsi w pierwszych dniach życia; Magnez (mg/kg mc. /dobę): 2,5 do 5. Wiek: Wcześniejsi w późniejszych dniach życia; Magnez (mg/kg mc. /dobę): 5 do 7,5. Wiek: 0-6 miesięcy; Magnez (mg/kg mc. /dobę): 2,4 do 5. Wiek: 7-12 miesięcy; Magnez (mg/kg mc. /dobę): 4. Wiek: 1-18 lat; Magnez (mg/kg mc. /dobę): 2,4. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek Pacjenci z niewydolnością nerek powinni otrzymywać 25 do 50% dawki początkowej zalecanej dla pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Zaleca się monitorowanie EKG przy dużych dawkach oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby Z powodu niewystarczających danych nie ma zaleconych specjalnych instrukcji dawkowania dla pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci w podeszłym wieku Nie ma konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Jednak magnezu siarczan do podania parenteralnego należy stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku,

ponieważ zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby występują częściej w tej grupie wiekowej, a tolerancja na działania niepożądane może być mniejsza. **Sposób podawania** Podanie dożylnie, domięśniowe, podskórne, zgodnie z informacjami podanymi dla każdego wskazania. Instrukcje dotyczące rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego. **Przeciwwskazania.** - Nadwrażliwość na magnez i jego sole lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. - Hipermagnezemia. - Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub niewydolność nerek, jeśli dializa lub inne metody oczyszczania krwi są niedostępne **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** *Zwiększone ryzyko niedociśnienia i bradykardii* Podczas podawania magnezu siarczanu konieczne jest monitorowanie czynności życiowych, ponieważ zwiększa się ryzyko głębokiego niedociśnienia i bradykardii. Powinno być natychmiast dostępne antidotum w postaci 1 g roztworu glukonianu wapnia do wstrzykiwań. *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek* Sole magnezu należy podawać ostrożnie pacjentom z zaburzeniami czynności nerek. Należy też odpowiednio zmniejszyć dawkę. *Słoność do kamicy wapniowo-magnezowo-amonowo-fosforanowej* W takich przypadkach produkt należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. *Myasthenia gravis* Magnez do podania parenteralnego należy stosować ostrożnie u osób z miastenią, aby zapobiec zaostrzeniu stanu lub wywołaniu przełomu miastenicznego, oraz przed rozpoczęciem leczenia należy w poszczególnych przypadkach dokonać oceny stosunku ryzyka do korzyści. *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby* Chorobom wątroby często towarzyszy hipoalbuminemia, która może mieć wpływ na poziom całkowitego stężenia magnezu w surowicy. Jednakże u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby, którym podawano dożylnie oraz doustnie normalne dawki siarczanu magnezu, nie obserwowano jakichkolwiek objawów przedawkowania magnezu. *Znane zwiększone ryzyko bloku serca* Magnez może powodować blok serca, ryzyko jest wyższe u pacjentów, którym podawane są już leki będące antagonistami receptorów wapniowych lub receptorów beta. Produkt można podawać pacjentom z wcześniej występującym blokiem serca lub pacjentom ze zwiększonym ryzykiem bloku serca tylko po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, z dużą ostrożnością, przy zachowaniu odpowiednich środków bezpieczeństwa. U pacjentów otrzymujących magnez siarczan należy rutynowo monitorować stężenie wapnia w surowicy. Podczas leczenia należy monitorować stężenie magnezu w surowicy. Monitorowanie braku depresji oddechowej: częstość oddechów nie powinna być mniejsza niż 16 oddechów/min. Wydalanie moczu nie powinno być mniejsze niż 25 ml/godz., ponieważ może to prowadzić do hipermagnezemii. Należy sprawdzić obecność odruchu rzekopowego. *Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy* Przy jednoczesnym podawaniu barbituranów, leków narkotycznych lub innych leków nasennych (lub anestetyków ogólnoustrojowych) oraz magnezu, należy zachować ostrożność, ze względu na addytywne działanie magnezu i ryzyko depresji oddechowej. Monitorowanie braku depresji oddechowej: częstość oddechów nie powinna być mniejsza niż 16 oddechów/min. **Sposób podania** Lek należy podawać ostrożnie, jeśli wystąpi zacerwienie i oparcie. W związku z podawaniem magnezu siarczanu w postaci wstrzykiwań opisano w literaturze ból, zacerwienie, obrzęk lub ciepło w miejscu wstrzyknięcia, drenaż w miejscu wstrzyknięcia, przedłużone krwawienie, zapalenie tkanki łącznej, ropień aseptyczny, objawy reakcji alergicznej, takie jak trudności w oddychaniu lub obrzęk twarzy, uszkodzenie pobliskich struktur (naczynia krwionośne, kości lub nerwy), nieumyślne wstrzyknięcie donaczyniowe lub dokostne, martwicę tkanek, słabe wchłanianie z powodu dużej objętości wstrzyknięcia. Zbyt szybkie podanie może prowadzić do szybko rozwijającego się rozszerzenia naczyń, obniżenia ciśnienia krwi. Jak wszystkie leki pozajelitowe, wstrzyknięcia magnezu siarczanu mogą podrażniać żyły; wynaczynienie może spowodować uszkodzenie tkanki. *Wstrzyknięcia domięśniowe* Leku nie należy podawać do mięśni wychudzonych lub atroficznych. W przypadku podawania domięśniowego należy unikać mięśni grzbietowo-pośladkowych i nerwu kulszowego. Jeśli całkowita dawka do podania przekracza 5 ml, objętość wstrzyknięcia należy podzielić na więcej niż jedno miejsce głębokiego wstrzyknięcia domięśniowego. Iniekcje domięśniowe są bolesne i w 0,5% przypadków prowadzą do komplikacji w postaci miejscowego powstawania ropnia. Z tego powodu preferowane jest podanie dożylnie. Jednak podanie domięśniowe staje się dogodniejszą opcją, gdy nie są dostępne pompy infuzyjne, nie jest możliwe ciągłe monitorowanie pacjenta lub gdy pacjent musi zostać przeniesiony do innej placówki. Należy zachować ostrożność u starszych lub szczerpłych pacjentów, którzy mogą tolerować jedynie do 2 ml w pojedynczym wstrzyknięciu. Nie należy używać jako miejsca wstrzyknięcia obszaru, w którym występują oznaki zakażenia lub urazu. W przypadku powtarzania dawki domięśniowej, należy zmienić miejsce wstrzyknięcia, aby uniknąć uszkodzeń lub dyskomfortu mięśni. *Substancje pomocnicze* Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane.** Częstość występowania

działań niepożądanych nie jest znana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych). Zaburzenia układu immunologicznego Reakcje nadwrażliwości. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Hipermagnezemia; Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (hipofosfatemia, odwodnienie hipertoniczne); Odnotowano pojedyncze doniesienia o hipokalcemii u matki i u płodu przy dużych dawkach magnezu siarczanu. Zaburzenia układu nerwowego Depresja oddechowa; Nudności, wymioty, senność i dezorientacja; Śpiączka; Niewyraźna mowa, podwójne widzenie; Utrata odruchów ścięgien z powodu blokady nerwowo-mięśniowej. Zaburzenia serca Zaburzenia rytmu serca, zatrzymanie akcji serca; Nieprawidłowe EKG (wydłużone odstępy PR, QRS i QT), bradykardia. Zaburzenia naczyniowe Zaczernienie skóry i niedociśnienie z powodu rozszerzenia naczyń obwodowych. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Ostabienie mięśni. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Pragnienie; Zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może kumulować się ilość magnezu siarczanu wystarczająca by wywołać skutki toksyczne. 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, PL-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. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS KALCEKS, Krustpils iela 71E, LV-1057 Rīga, Łotwa, tel.: +371 67083320, e-mail: kalceks@kalceks.lv. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji.** Pozwolenie nr: 25781. **Kategoria dostępności.** Produkt leczniczy stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym – Lz.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Noradrenalin Kalceks, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Przezroczysty, bezbarwny lub żółtawy roztwór, praktycznie wolny od widocznych cząstek. Wartość pH roztworu wynosi od 3,0 do 4,0. Osmolalność wynosi 260-310 mOsm/kg. **Skład jakościowy i ilościowy.** Każdy 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera noradrenaliny winian w ilości odpowiadającej 1 mg noradrenaliny. Każda ampułka zawierająca 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera noradrenaliny winian w ilości odpowiadającej 2 mg noradrenaliny. Każda ampułka zawierająca 4 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera noradrenaliny winian w ilości odpowiadającej 4 mg noradrenaliny. Każda ampułka zawierająca 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera noradrenaliny winian w ilości odpowiadającej 5 mg noradrenaliny. Każda ampułka zawierająca 8 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera noradrenaliny winian w ilości odpowiadającej 8 mg noradrenaliny. Każda ampułka zawierająca 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera noradrenaliny winian w ilości odpowiadającej 10 mg noradrenaliny. Po odpowiednim rozcieńczeniu każdy ml zawiera noradrenaliny winian w ilości odpowiadającej 40 mikrogramom noradrenaliny. **Substancje pomocnicze o znanym działaniu** 8 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 26,4 mg (lub 1,12 mmol) sodu. 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 33 mg (lub 1,40 mmol) sodu. **Wskazania do stosowania.** Noradrenalin Kalceks, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w stanach nagłych, w celu przywrócenia prawidłowego ciśnienia tętniczego, w przypadku ostrego niedociśnienia tętniczego. **Dawkowanie i sposób podawania.** **Dawkowanie** *Dorośli* Należy dodać 2 ml produktu Noradrenalin Kalceks do 48 ml roztworu glukozy 50 mg/ml (5%) (lub innych roztworów do rozcieńczenia wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego) i podać za pomocą pompy strzykawkowej. Końcowe stężenie roztworu do infuzji wynosi 80 mg/litr noradrenaliny winianu, co odpowiada 40 mg/litr noradrenaliny. W przypadku zastosowania innych rozcieńczeń należy dokonać dokładnych przeliczeń przed rozpoczęciem leczenia. **Początkowa szybkość infuzji** Początkowa szybkość infuzji powinna wynosić od 10 ml/godzinę do 20 ml/godzinę (0,16 ml/min do 0,32 ml/min). Taka szybkość jest równoważna z 0,8 mg/godzinę do 1,6 mg/godzinę noradrenaliny winianu (lub 0,4 mg/godzinę do 0,8 mg/godzinę noradrenaliny). **Dostosowanie dawki** Po zabezpieczeniu dostępu dożylnego dla noradrenaliny, należy stopniowo zwiększać dawkę, biorąc pod uwagę obserwowane działanie zwiększające ciśnienie tętnicze. Istnieje duża indywidualna zmienność dawki wymaganej do osiągnięcia i utrzymania prawidłowego ciśnienia tętniczego. Celem powinno być osiągnięcie niskiego prawidłowego ciśnienia skurczowego (100-120 mm Hg) lub odpowiedniego średniego ciśnienia tętniczego (wyższego niż 65-80 mm Hg - w zależności od stanu pacjenta). **Dostosowanie dawki roztworu noradrenaliny do infuzji** *Roztwór noradrenaliny do infuzji* 40 mg/l (40 µg/ml) noradrenaliny Masa ciała pacjenta: 40 kg. Dawkowanie (µg/kg/min) noradrenaliny: 0,05; 0,1; 0,25; 0,5; 1. Dawkowanie (mg/godzinę) noradrenaliny (odpowiednio): 0,12; 0,24; 0,60; 1,2; 2,4. Szybkość infuzji (ml/godzinę) (odpowiednio): 3,0; 6,0; 15,0; 30,0; 60. Masa ciała pacjenta: 50 kg. Dawkowanie (µg/kg/min) noradrenaliny: 0,05; 0,1; 0,25; 0,5; 1. Dawkowanie (mg/godzinę) noradrenaliny (odpowiednio): 0,15; 0,3; 0,75; 1,5; 3. Szybkość infuzji (ml/godzinę) (odpowiednio): 3,75; 7,5; 18,75; 37,5; 75. Masa ciała pacjenta: 60 kg. Dawkowanie (µg/kg/min) noradrenaliny: 0,05; 0,1; 0,25; 0,5; 1. Dawkowanie (mg/godzinę) noradrenaliny (odpowiednio): 0,18; 0,36; 0,9; 1,8; 3,6. Szybkość infuzji (ml/godzinę) (odpowiednio): 4,5; 9; 22,5; 45; 90. Masa ciała pacjenta: 70 kg. Dawkowanie (µg/kg/min) noradrenaliny: 0,05; 0,1; 0,25; 0,5; 1. Dawkowanie (mg/godzinę) noradrenaliny (odpowiednio): 0,21; 0,42; 1,05; 2,1; 4,2. Szybkość infuzji (ml/godzinę) (odpowiednio): 5,25; 10,5; 26,25; 52,5; 105. Masa ciała pacjenta: 80 kg. Dawkowanie (µg/kg/min) noradrenaliny: 0,05; 0,1; 0,25; 0,5; 1. Dawkowanie (mg/godzinę) noradrenaliny (odpowiednio): 0,24; 0,48; 1,2; 2,4; 4,8. Szybkość infuzji (ml/godzinę) (odpowiednio): 6; 12; 30; 60; 120. Masa ciała pacjenta: 90 kg. Dawkowanie (µg/kg/min) noradrenaliny: 0,05; 0,1; 0,25; 0,5; 1. Dawkowanie (mg/godzinę) noradrenaliny: 0,27; 0,54; 1,35; 2,7; 5,4. Szybkość infuzji (ml/godzinę): 6,75; 13,5; 33,75; 67,5; 135. **Czas trwania leczenia i monitorowania stanu pacjenta** Noradrenalinę należy podawać tak długo, aby możliwe było utrzymanie bez leczenia odpowiedniego ciśnienia tętniczego i perfuzji tkanek. Przez cały czas podawania noradrenaliny należy uważnie monitorować stan pacjenta. Noradrenalina powinna być podawana wyłącznie przez wykwalifikowanych pracowników ochrony zdrowia, którzy mają doświadczenie w jej stosowaniu i dysponują odpowiednimi urządzeniami do monitorowania stanu pacjenta. **Zakończenie leczenia** Infuzje należy odstawiać stopniowo, unikając nagłego zakończenia leczenia, ponieważ może to wywołać ostre niedociśnienie tętnicze. **Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek** Brak doświadczenia w leczeniu pacjentów z zaburzeniami czynności

wątroby lub nerek. *Pacjenci w podeszłym wieku* Na ogół dobór dawki u osób w podeszłym wieku należy prowadzić ostrożnie, rozpoczynając od najmniejszej dawki z zakresu dawek, gdyż w tej grupie wiekowej częściej występuje zaburzenie czynności wątroby, nerek lub serca, a także współistniejące choroby i przyjmowanie innych leków. *Dzieci i młodzież* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności noradrenaliny u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. Sposób podawania Droga podania Podanie dożylnie po rozcieńczeniu. Noradrenalin Kalceks należy podawać w postaci rozcieńczonego roztworu przez centralny cewnik żylny. Infuzja powinna odbywać się z kontrolowaną szybkością z zastosowaniem pompy strzykawkowej, pompy infuzyjnej lub licznika kropli. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego. **Przeciwwskazania.** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Niedociśnienie tętnicze spowodowane zmniejszeniem objętości krwi (hipowolemia). Nie stosować z anestetykami, takimi jak – cyklopropan i halotan. Stosowanie amin presyjnych podczas znieczulenia cyklopropanem lub halotanem może powodować ciężkie zaburzenia rytmu serca. Ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka migotania komór, noradrenalinę należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących powyższe leki lub inne substancje zwiększające wrażliwość mięśnia sercowego oraz u pacjentów ze znacznego stopnia hipoksją lub hiperkapnią. U osób w podeszłym wieku i pacjentów z chorobami okluzyjnymi należy unikać podawania do żył kończyn dolnych, z powodu możliwego skurczu naczyń. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Nie stosować bez uprzedniego rozcieńczenia. Noradrenaliny nie należy podawać pacjentom z niedociśnieniem tętniczym spowodowanym zmniejszeniem objętości krwi, z wyjątkiem sytuacji nagłych w celu utrzymania perfuzji tętnic wieńcowych i mózgowych do czasu zakończenia terapii zastępczej objętości krwi. Noradrenalinę należy podawać wyłącznie w skojarzeniu z płynami uzupełniającymi objętość krwi. W przypadku ciągłego podawania noradrenaliny w celu utrzymania ciśnienia tętniczego, bez przetaczania płynów uzupełniających objętość krwi, może wystąpić: silny skurcz naczyń obwodowych i trzewnych naczyń krwionośnych, zmniejszenie przepływu krwi przez nerki i zmniejszenie ilości wytwarzanego moczu, zaburzenie ogólnoustrojowego przepływu krwi, pomimo „prawidłowego” ciśnienia krwi, hipoksja tkankowa i kwasica mleczanowa. Płyny uzupełniające objętość krwi mogą być przetwarzane przed i (lub) jednocześnie z tym produktem; jeśli jednak wskazane w celu zwiększenia objętości krwi jest przetoczenie krwi pełnej lub osocza, należy je podać oddzielnie (np. w przypadku przetaczania jednocześnie z lekiem, należy zastosować przyrząd z rozgałęźnikiem typu Y i osobne pojemniki). Długotrwałe podawanie jakiegokolwiek silnego leku obkurczającego naczynia krwionośne może prowadzić do zmniejszenia objętości osocza - należy je stale wyrównywać, odpowiednio uzupełniając płyny i elektrolity. Konsekwencją niewyrównania objętości osocza może być nawrót niedociśnienia po odstawieniu noradrenaliny lub utrzymanie ciśnienia krwi z ryzykiem silnego skurczu naczyń obwodowych i trzewnych (np. osłabienia przepływu krwi przez nerki), ze zmniejszeniem przepływu krwi i zmniejszeniem perfuzji tkanek, prowadzącym do niedotlenienia tkanek i kwasicy mleczanowej oraz możliwego uszkodzenia tkanek o podłożu niedokrwiennym; w rzadkich przypadkach zgłaszano wystąpienie zgorzeli kończyn. Podczas podawania noradrenaliny należy często sprawdzać ciśnienie krwi i szybkość jej przepływu, aby uniknąć nadciśnienia tętniczego, które może być związane z bradykardią, bólem głowy i niedokrwieniem obwodowym, w tym, rzadko, zgorzelą kończyn. Wynacznienie może powodować miejscową martwicę tkanek. Zaleca się ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności lewej komory związanymi z ostrym niedociśnieniem tętniczym. Leczenie wspomagające należy rozpocząć jednocześnie z oceną diagnostyczną. Noradrenalina zalecana jest dla pacjentów ze wstrząsem kardiogennym i opornym niedociśnieniem tętniczym, w szczególności tych bez podwyższonego ogólnoustrojowego oporu naczyniowego. W przypadku wystąpienia zaburzeń rytmu serca podczas leczenia, należy zmniejszyć dawkę. Zaburzenia rytmu serca mogą wystąpić, gdy noradrenalina jest stosowana w skojarzeniu z produktami zwiększającymi wrażliwość mięśnia sercowego - mogą one być bardziej prawdopodobne u pacjentów z niedotlenieniem lub hiperkapnią. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zakrzepicą naczyń wieńcowych, krezkowych lub obwodowych, ponieważ noradrenalina może zwiększać niedokrwienie i rozszerzyć obszar martwicy niedokrwiennej, chyba że w ocenie lekarza prowadzącego, podanie noradrenaliny jest konieczne do uratowania życia pacjenta. Podobną ostrożność należy zachować u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym po zawale mięśnia sercowego oraz u pacjentów z dławicą piersiową, szczególnie z dławicą Prinzmetala, z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym lub nadczynnością tarczycy. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z niewydolnością wątroby, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, chorobami niedokrwieniami serca i podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym. Przedawkowanie lub

stosowanie zalecanych dawek u osób z nadwrażliwością (np. pacjenci z nadczynnością tarczycy) może powodować ciężkie nadciśnienie tętnicze z gwałtownym bólem głowy, światłowstrętem, przeszywającym bólem zastawkowym, błądzą, intensywnym poceniem się i wymiotami. Nadciśnienie tętnicze może ostatecznie doprowadzić do ostrego obrzęku płuc, arytmii lub zatrzymania krążenia. Należy zachować ostrożność u pacjentów chorych na cukrzycę, ponieważ noradrenalina zwiększa stężenie glukozy we krwi (z powodu działania glikogenolitycznego w wątrobie i hamowania uwalniania insuliny z trzustki). Osoby w podeszłym wieku mogą być szczególnie wrażliwe na działanie noradrenaliny ze względu na częstsze występowanie zaburzeń czynności wątroby, nerek lub serca oraz z powodu chorób współistniejących i przyjmowania innych leków. Nie zaleca się stosowania noradrenaliny u dzieci i młodzieży. Noradrenalina powinna być podawana wyłącznie przez lekarzy mających wiedzę o selektywnych wskazaniach do jej stosowania. Jeśli jest to wskazane, należy zastosować odpowiednią terapię z użyciem preparatów krwiozastępczych lub podaż płynów, wraz z ułożeniem pacjenta w pozycji na wznak, z uniesieniem nóg, przed i (lub) podczas podawania produktu. Aby uniknąć nadciśnienia tętniczego w czasie infuzji noradrenaliny, należy monitorować ciśnienie tętnicze i szybkość przepływu. Dlatego zaleca się pomiary ciśnienia tętniczego co dwie minuty od rozpoczęcia infuzji do momentu osiągnięcia pożądanego ciśnienia krwi, a następnie, co pięć minut, jeśli lek jest w dalszym ciągu podawany. Należy stale monitorować szybkość przepływu, a pacjenta nie należy zostawiać bez opieki w czasie podawania noradrenaliny. Nadciśnienie tętnicze może doprowadzić do ostrego obrzęku płuc, zaburzeń rytmu serca lub zatrzymania akcji serca. Infuzję noradrenaliny należy kończyć stopniowo, ponieważ nagłe przerwanie może spowodować gwałtowne obniżenie ciśnienia krwi.

Wynaczynienie Należy często sprawdzać miejsce wkłucia, aby upewnić się, że nie występują zaburzenia przepływu. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć wynaczynienia noradrenaliny do tkanek, ponieważ działanie obkurczające naczynia krwionośne może doprowadzić do rozwoju miejscowej martwicy tkanek. Zblednięcie skóry wzdłuż żyły, do której podawana jest infuzja, czasem bez wyraźnych objawów wynaczynienia, jest skutkiem skurczu naczyń doprowadzających krew do ściany tej żyły, w wyniku czego zwiększa się przepuszczalność ściany żyły i możliwy jest wyciek leku z naczynia. W rzadkich przypadkach może dojść do martwicy powierzchniowej, szczególnie, jeśli infuzja jest podawana do żyły w nodze u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z zarostową chorobą naczyń. Jeśli takie zblednięcie skóry nastąpi, należy rozważyć zmianę miejsca infuzji co pewien czas, tak aby miejscowe działanie zwężające naczynia krwionośne ustąpiło. WAŻNE - Przeciwdziałanie niedokrwieniu spowodowanemu wynaczynieniem Aby zapobiec rozwojowi martwicy w obszarach wynaczynienia, należy jak najszybciej podać od 10 ml do 15 ml roztworu soli fizjologicznej zawierającej od 5 mg do 10 mg fentolaminy, leku o działaniu adrenolitycznym. Należy użyć strzykawki z cienką igłą do wstrzyknięcia podskórnych, tak, aby roztwór mógł swobodnie przeniknąć do całego obszaru wynaczynienia; łatwo go zidentyfikować, ponieważ miejsce to jest zimne, twarde i blade. Blokowanie układu współczulnego za pomocą fentolaminy wywołuje natychmiastowe i widoczne miejscowe ukrwienie, pod warunkiem, że obszar wynaczynienia poddano jej działaniu w ciągu 12 godzin. Fentolaminę należy podać jak najszybciej po zaobserwowaniu wynaczynienia i przerwać infuzję. Substancje pomocnicze Ampułki zawierające 1 ml, 2 ml, 4 ml lub 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawierają mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Każda ampułka zawierająca 8 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 26,4 mg (1,12 mmol) sodu, co odpowiada 1,32% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Każda ampułka zawierająca 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 33 mg (1,40 mmol) sodu, co odpowiada 1,65% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Działania niepożądane Poniżej wymieniono działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych noradrenaliną. Przedstawione dane pochodzą głównie ze zgłoszeń spontanicznych, a ponieważ trudno na podstawie takich zgłoszeń ustalić częstość występowania, w przypadku wymienionych działań niepożądanych jest ona nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie układów i narządów (ang. *System Organ Class, SOC*) działania niepożądane są wymienione zgodnie z malejącą częstością występowania. Działania niepożądane noradrenaliny na podstawie zgłoszeń spontanicznych *Zaburzenia psychiczne*: lęk, bezsenność, splątanie, osłabienie, stan psychotyczny. *Zaburzenia układu nerwowego*: przemijający ból głowy, drżenie. *Zaburzenia serca*: bradykardia¹, zaburzenia rytmu serca, zmiany w elektrokardiogramie, tachykardia, wstrząs kardiogeny, kardiomiopatia stresowa, kołatanie serca, zwiększenie kurczliwości mięśnia sercowego wynikające z działania beta-adrenergicznego na serce (działanie inotropowe i chronotropowe). *Zaburzenia naczyniowe*: nadciśnienie tętnicze, niedokrwienie obwodowe², w tym

zgorzel kończyn, zmniejszenie objętości osocza podczas długotrwałego stosowania, uraz niedokrwienny spowodowany silnym działaniem zwężającym naczynia może powodować uczucie zimna i błądność kończyn. *Zaburzenia żołądka i jelit*: nudności, wymioty. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*: błądność, bliznowacenie skóry, niebieskawe zabarwienie skóry, uderzenia gorąca lub zaczerwienienie skóry, wysypka skórna, pokrzywka lub swędzenie. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*: zatrzymanie moczu. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*: duszność. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*: wynaczynienie, martwica w miejscu wkłucia. 1. Bradykardia, prawdopodobnie odruchowa na skutek zwiększenia ciśnienia tętniczego. 2. Niedokrwienie, związane z silnym działaniem zwężającym naczynia krwionośne i hipoksją tkankową. Długotrwałe podawanie wazopresora w celu utrzymania ciśnienia krwi w przypadku braku wymiany objętości krwi może powodować następujące objawy: - ciężkie zwężenie naczyń obwodowych i trzewnych; - zmniejszenie przepływu krwi przez nerki; - zmniejszenie wytwarzania moczu; - niedotlenienie; - zwiększenie stężenia mleczanu w surowicy. W przypadku nadwrażliwości lub przedawkowania częściej mogą wystąpić następujące objawy: nadciśnienie tętnicze, światłowstręt, ból zamostkowy, ból gardła, błądność, intensywne pocenie się i wymioty. Działanie wazopresyjne (wynikające z działania adrenergicznego na naczynia) można zmniejszyć przez jednoczesne podawanie leku blokującego receptory alfa (mezylan fentolaminy), natomiast podawanie leku blokującego receptory beta (propranololu) może powodować zmniejszenie pobudzającego działania produktu na serce i zwiększenie nadciśnienia (poprzez zmniejszenie rozszerzenia tętniczek), wynikające z pobudzenia receptorów beta-1-adrenergicznych. Długotrwałe podawanie jakiegokolwiek silnego wazopresora może powodować zmniejszenie objętości osocza, które należy stale korygować za pomocą odpowiedniej terapii zastępczej polegającej na uzupełnianiu wody i elektrolitów. Jeśli objętość osocza nie zostanie skorygowana, po przerwaniu wlewu noradrenaliny może ponownie wystąpić niedociśnienie tętnicze lub ciśnienie krwi może być utrzymane z ryzykiem ciężkiego skurczu naczyń obwodowych i trzewnych ze zmniejszeniem przepływu krwi. Może wystąpić nadciśnienie tętnicze, któremu może towarzyszyć bradykardia, jak i ból głowy oraz niedokrwienie obwodowe, w tym zgorzel kończyn. 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, PL-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. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. AS KALCEKS, Krustpils iela 71E, LV-1057 Rīga, Łotwa. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji.** Pozwolenie nr: 26195 **Kategoria dostępności.** Produkt leczniczy stosowany w leczeniu zamkniętym – Lz.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. URSOXYN, 250 mg, kapsułki, twarde. Białe, twarde, żelatynowe kapsułki o rozmiarze 0, około 21,7 mm x 7,64 mm, zawierające biały lub prawie biały proszek. **Skład jakościowy i ilościowy.** Jedna kapsułka twarda zawiera 250 mg kwasu ursodeoksycholowego. **Wskazania do stosowania.** - Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych u pacjentów: - u których występuje jeden lub więcej kamieni żółciowych przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, o średnicy nieprzekraczającej 2 cm, z zachowaną prawidłową czynnością pęcherzyka żółciowego; - którzy nie wyrażają zgody na interwencję chirurgiczną lub u których postępowanie chirurgiczne jest przeciwwskazane; - u których występuje wzrost stężenia cholesterolu w żółci (przesycenie) potwierdzony wynikami badań laboratoryjnych przeprowadzonych na żółci uzyskanej przez drenaż dwunastnicy. - Leczenie wspomagające przed oraz po zabiegu rozbijania kamieni nerkowych falą uderzeniową (litotrypsja). - Pierwotna marskość żółciowa wątroby (ang. *primary biliary cholangitis/cirrhosis*, PBC). **Dzieci i młodzież** Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w przebiegu zwłóknienia torbielowatego (mukowiscydozy) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. **Dawkowanie i sposób podawania.** **Dawkowanie Rozpuszczanie kamieni żółciowych (w połączeniu z litotrypsją lub bez).** Zalecana dawka dobową to 8-10 mg/kg masy ciała kwasu ursodeoksycholowego, co odpowiada od 2 do 4 kapsułkom przyjmowanym podczas posiłku zgodnie z poniższym schematem: - 2 kapsułki na dobę: 2 kapsułki podczas wieczornego posiłku; - 3 kapsułki na dobę: 1 kapsułka rano i 2 wieczorem; - 4 kapsułki na dobę: 2 kapsułki rano i 2 wieczorem; LUB dobową dawkę 2-4 kapsułki przyjmować wieczorem przed snem. Czas trwania procesu rozpuszczania złogów z zastosowaniem tego produktu leczniczego wynosi od 6 miesięcy do 2 lat w zależności od początkowej wielkości kamieni. W celu prawidłowej oceny wyników terapeutycznych, należy na początku leczenia dokładnie ustalić wielkości istniejących kamieni a następnie monitorować ją w trakcie leczenia np. co każde 3-4 miesiące, za pomocą zdjęć rentgenowskich i (lub) ultrasonograficznych. U pacjentów, u których rozmiar kamieni nie uległ zmniejszeniu po 6 miesiącach terapii produktem w określonej dawce, zalecane jest określenie wskaźnika wysycenia cholesterolem żółci pobranej poprzez drenaż dwunastnicy. Jeśli wskaźnik wysycenia żółci cholesterolem wynosi $>1,0$ uzyskanie pozytywnego wyniku leczenia jest mało prawdopodobne i korzystniej jest rozważyć inną metodę leczenia kamieni żółciowych. Leczenie musi być kontynuowane przez 3 do 4 miesięcy po uzyskaniu potwierdzenia całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych w badaniu ultrasonograficznym. **Przerwanie leczenia** Przerwanie leczenia na 3-4 tygodnie prowadzi do nawrotu przesycenia żółci i przedłuża całkowity czas trwania terapii. Przerwanie leczenia po rozpuszczeniu kamieni żółciowych może prowadzić do nawrotu choroby. **Leczenie pierwotnej żółciowej marskości wątroby (PBC).** Etap I-III Dawka dobową zależy od masy ciała i wynosi 12-16 mg/kg masy ciała kwasu ursodeoksycholowego (3-7 kapsułek). Przez pierwsze 3 miesiące leczenia, ten produkt leczniczy należy przyjmować w dawkach podzielonych w ciągu doby. Gdy parametry czynnościowe wątroby ulegną poprawie, dawka dobową może być przyjmowana wieczorem, raz na dobę. Masa ciała (kg): 47-62; Dawka dobową (mg/kg masy ciała): 12-16; Ilość kapsułek Pierwsze 3 miesiące: Rano: 1; Po południu: 1; Wieczorem: 1; Następnie: Wieczorem (raz dziennie): 3. Masa ciała (kg): 63-78; Dawka dobową (mg/kg masy ciała): 13-16; Ilość kapsułek Pierwsze 3 miesiące: Rano: 1; Po południu: 1; Wieczorem: 2; Następnie: Wieczorem (raz dziennie): 4. Masa ciała (kg): 79-93; Dawka dobową (mg/kg masy ciała): 13-16; Ilość kapsułek Pierwsze 3 miesiące: Rano: 1; Po południu: 2; Wieczorem: 2; Następnie: Wieczorem (raz dziennie): 5. Masa ciała (kg): 94-109; Dawka dobową (mg/kg masy ciała): 14-16; Ilość kapsułek Pierwsze 3 miesiące: Rano: 2; Po południu: 2; Wieczorem: 2; Następnie: Wieczorem (raz dziennie): 6. Masa ciała (kg): więcej niż 110; Dawka dobową (mg/kg masy ciała); Ilość kapsułek Pierwsze 3 miesiące: Rano: 2; Po południu: 2; Wieczorem: 3; Następnie: Wieczorem (raz dziennie): 7. Etap IV W przypadku występowania zwiększonego stężenia bilirubiny w surowicy ($> 40 \mu\text{g/l}$; bilirubiny związanej), początkowo należy stosować jedynie połowę standardowej dawki (patrz etap I-III) (6-8 mg/kg/dobę kwasu ursodeoksycholowego, co odpowiada 2-3 kapsułkom). Następnie, przez kilka kolejnych tygodni należy kontrolować parametry czynnościowe wątroby (raz na 2 tygodnie przez kolejne 6 tygodni). Jeśli nie wystąpi pogorszenie parametrów czynnościowych wątroby (AP, ALAT, AspAT, GGTP, bilirubina) i nie nasili się świąd skóry, dawkę należy zwiększyć do normalnego poziomu. Jednakże, przez następne kilka tygodni należy wciąż kontrolować parametry czynności wątroby. Jeśli nie wystąpi pogorszenie funkcji wątroby, pacjent może przyjmować standardową dawkę przez długi okres czasu. U pacjentów z pierwotną marskością żółciową wątroby (etap IV), u których nie występuje zwiększone stężenie bilirubiny w surowicy dopuszcza się stosowanie dawki standardowej od początku terapii (patrz etap I-III). Niemniej jednak, w takich przypadkach, również należy ściśle monitorować czynność wątroby, jak opisano powyżej. W trakcie terapii pierwotnej żółciowej marskości wątroby (PBC), należy regularnie kontrolować parametry czynności wątroby za pomocą badań laboratoryjnych oraz objawów klinicznych. Nie ma ograniczeń czasowych w przyjmowaniu tego produktu leczniczego w pierwotnej żółciowej marskości

wątroby (PBC). **Dzieci i młodzież** Dzieci i młodzież w przebiegu zwłóknienia torbielowatego w wieku od 6 do 18 lat: 20 mg/kg/dobę kwasu ursodeoksycholowego w 2 do 3 podzielonych dawkach, jeśli konieczne dawkę można zwiększyć do 30 mg/kg/dobę. Masa ciała (kg): 20-29; Dawka dobową (mg/kg masy ciała): 17-25; Ursoxyn, 250 mg, kapsułki twarde Rano: 1; Po południu: --; Wieczorem: 1. Masa ciała (kg): 30-39; Dawka dobową (mg/kg masy ciała): 19-25; Ursoxyn, 250 mg, kapsułki twarde Rano: 1; Po południu: 1; Wieczorem: 1. Masa ciała (kg): 40-49; Dawka dobową (mg/kg masy ciała): 20-25; Ursoxyn, 250 mg, kapsułki twarde Rano: 1; Po południu: 1; Wieczorem: 2. Masa ciała (kg): 50-59; Dawka dobową (mg/kg masy ciała): 21-25; Ursoxyn, 250 mg, kapsułki twarde Rano: 1; Po południu: 2; Wieczorem: 2. Masa ciała (kg): 60-69; Dawka dobową (mg/kg masy ciała): 22-25; Ursoxyn, 250 mg, kapsułki twarde Rano: 2; Po południu: 2; Wieczorem: 2. Masa ciała (kg): 70-79; Dawka dobową (mg/kg masy ciała): 22-25; Ursoxyn, 250 mg, kapsułki twarde Rano: 2; Po południu: 2; Wieczorem: 3. Masa ciała (kg): 80-89; Dawka dobową (mg/kg masy ciała): 22-25; Ursoxyn, 250 mg, kapsułki twarde Rano: 2; Po południu: 3; Wieczorem: 3. Masa ciała (kg): 90-99; Dawka dobową (mg/kg masy ciała): 23-25; Ursoxyn, 250 mg, kapsułki twarde Rano: 3; Po południu: 3; Wieczorem: 3. Masa ciała (kg): 100-109; Dawka dobową (mg/kg masy ciała): 23-25; Ursoxyn, 250 mg, kapsułki twarde Rano: 3; Po południu: 3; Wieczorem: 4. Masa ciała (kg): >110; Dawka dobową (mg/kg masy ciała); Ursoxyn, 250 mg, kapsułki twarde Rano: 3; Po południu: 4; Wieczorem: 4. **Sposób podawania** Podanie doustne. Kapsułki należy połykać w całości popijając niewielką ilością płynu. Produkt leczniczy należy przyjmować regularnie. Dla pacjentów o masie ciała poniżej 47 kg lub pacjentów, którzy nie są w stanie połączyć produktu Ursoxyn, dostępne są inne produkty lecznicze zawierające kwas ursodeoksycholowy. **Przeciwwskazania.** - Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych; - niedrożność dróg żółciowych (niedrożność przewodu żółciowego wspólnego lub przewodu pęcherzykowego); - częste epizody kolki żółciowej; - zwapniałe kamienie żółciowe nieprzepuszczalne dla promieni rentgenowskich; - zaburzenia kurczliwości pęcherzyka żółciowego. **Dzieci i młodzież** - nieudana portoenterostomia lub brak uzyskania poprawy w przepływie żółci u dzieci z niedrożnością dróg żółciowych.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. Kwas ursodeoksycholowy należy stosować pod nadzorem lekarza. Należy kontrolować parametry czynności wątroby - AspAT (SGOT), AlAT (SGPT), AP i GGTP co 4 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące. Poza identyfikacją pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie wśród pacjentów leczonych z powodu pierwotnej żółciowej marskości wątroby, monitorowanie umożliwi również wczesne wykrywanie potencjalnego pogorszenia czynności wątroby, szczególnie u pacjentów z zaawansowaną pierwotną żółciową marskością wątroby. **W przypadku stosowania produktu w celu rozpuszczania kamieni żółciowych:** W celu oceny postępu rozpuszczania kamieni żółciowych i wczesnego wykrycia zwapnień w obrębie złożeń żółciowych, należy wykonać badanie obrazowe pęcherzyka żółciowego (cholecystografię doustną) w ciągu 6-10 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, w zależności od średnicy złożeń. Badanie przeglądowe oraz z zastosowaniem kontrastu, należy wykonać zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej (monitorowanie ultrasonograficzne). Jeśli pęcherzyk żółciowy jest niewidoczny na zdjęciu rentgenowskim, występują zwapnienia w obrębie złożeń, czynność skurczowa pęcherzyka żółciowego jest zaburzona lub często występuje kolka żółciowa należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego. U pacjentek przyjmujących ten produkt leczniczy w celu rozpuszczenia kamieni żółciowych, należy stosować skuteczne, niehormonalne metody zapobiegania ciąży, ponieważ hormonalne środki antykoncepcyjne mogą nasilać tworzenie się kamieni żółciowych. **W przypadku stosowania produktu w leczeniu zaawansowanej pierwotnej żółciowej marskości wątroby (PBC)** W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano dekomensację marskości wątroby, która ulegała częściowej regresji po przerwaniu leczenia. U pacjentów z pierwotną marskością żółciową wątroby (PBC), w rzadkich przypadkach objawy takie jak np. świąd skóry, mogą ulec nasileniu na początku terapii. W takiej sytuacji dawka tego produktu leczniczego powinna zostać zmniejszona do jednej kapsułki 250 mg raz na dobę a następnie sukcesywnie zwiększana do dawki zalecanej. W razie wystąpienia biegunki dawkę należy zmniejszyć, a w przypadku uporczywej biegunki leczenie należy przerwać. **Działania niepożądane.** Częstość występowania działań niepożądanych określa się według następującej klasyfikacji: 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). **Zaburzenia żołądka i jelit** Często: jasny stolec lub biegunka. Bardzo rzadko: podczas leczenia pierwotnej marskości żółciowej wątroby (PBC) występował silny ból w prawym górnym kwadrancie brzucha. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** Bardzo rzadko: zwapnienie kamieni żółciowych, dekomensacja marskości wątroby (w trakcie leczenia zaawansowanego stadium pierwotnej marskości żółciowej wątroby (PBC)), które częściowo ustępowały po zaprzestaniu terapii. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** Bardzo rzadko: pokrzywka. **Zgłaszanie**

podejrzanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-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. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS GRINDEKS, Krustpils iela 53, LV-1057 Rīga, Łotwa, Tel.: +371 67083205, Fax: +371 67083505, e-mail: grindeks@grindeks.lv. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 23920 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Pantoprazole Kalceks, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Biała lub prawie biała jednolita porowata masa. **Skład jakościowy i ilościowy.** Każda fiołka zawiera 40 mg pantoprazolu (w postaci pantoprazolu sodowego półtorawodnego). **Wskazania do stosowania.** Pantoprazol jest wskazany do stosowania u dorosłych w: - Refluksowym zapaleniu przełyku. - Chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy. - Zespole Zollingera-Ellisona oraz w innych stanach chorobowych związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego. **Dawkowanie i sposób podawania.** Ten produkt leczniczy powinien być podawany przez personel medyczny oraz pod odpowiednim nadzorem lekarskim. Dożylne podawanie pantoprazolu jest zalecane wyłącznie w przypadku, gdy nie można zastosować pantoprazolu w postaci doustnej. Dostępne dane dotyczą stosowania dożylnego produktu do 7 dni. Zatem, gdy tylko możliwe jest rozpoczęcie terapii doustnej, dożylne leczenie pantoprazolem powinno być przerwane i zastąpione podawaniem 40 mg pantoprazolu w postaci doustnej. Dawkowanie Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy oraz refluksowe zapalenie przełyku Zalecana dawka to 40 mg pantoprazolu na dobę. Zespół Zollingera-Ellisona oraz inne stany chorobowe związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego Długotrwałe leczenie zespołu Zollingera-Ellisona oraz innych chorób związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego należy rozpocząć od początkowej dawki 80 mg pantoprazolu na dobę. Następnie dawka może zostać dostosowana w zależności od potrzeb, na podstawie wyników badań wydzielania kwasu solnego w żołądku. Dawki dobowe większe niż 80 mg, należy podzielić i podawać dwa razy na dobę. Możliwe jest okresowe zwiększenie dawki pantoprazolu powyżej 160 mg na dobę, ale nie powinna być ona stosowana dłużej, niż wymaga tego uzyskanie odpowiedniej kontroli wydzielania kwasu solnego. W przypadku, gdy wymagane jest szybkie osiągnięcie kontroli wydzielania kwasu, dawka początkowa 2 x 80 mg pantoprazolu u większości pacjentów jest wystarczająca do zmniejszenia w ciągu 1 godziny ilości wydzielanego kwasu do docelowego zakresu (< 10 mEq/h). Szczególne grupy pacjentów Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby Nie należy przekraczać dobowej dawki 20 mg pantoprazolu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności modyfikacji dawkowania. Pacjenci w podeszłym wieku U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikacji dawkowania. Dzieci i młodzież Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania pantoprazolu podawanego dożylnie u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone. Dlatego też ten produkt leczniczy nie jest zalecany do stosowania u osób w wieku poniżej 18 lat. Obecnie dostępne dane przedstawione są Charakterystyce Produktu Leczniczego, jednakże na podstawie tych danych, nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania. Sposób podawania Podanie dożylne. Ten produkt leczniczy należy zrekonstruować lub zrekonstruować i rozcieńczyć przed użyciem. Należy go podawać dożylnie przez okres 2-15 minut. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji lub rekonstrukcji i rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego. **Przeciwwskazania.** Nadwrażliwość na substancję czynną, podstawione benzoimidazole, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Nowotwór żołądka Objawowa odpowiedź na pantoprazol może maskować objawy nowotworu żołądka i może opóźnić jego rozpoznanie. W przypadku wystąpienia objawów alarmowych (takich jak znaczna niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, dysfagia, krwawe wymioty, niedokrwistość, smółkaty stolce) oraz przy podejrzeniu lub stwierdzeniu owrzodzeń żołądka, należy wykluczyć ich podłoże nowotworowe. Należy rozważyć dalsze badania w przypadku pacjentów, u których objawy choroby utrzymują się pomimo odpowiedniego leczenia. Zaburzenia czynności wątroby U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby należy regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać leczenie. Równoczesne podawanie z inhibitorami proteazy wirusa HIV Nie zaleca się jednoczesnego podawania pantoprazolu z inhibitorami proteazy wirusa HIV (takimi jak atazanawir), których wchłanianie zależy od kwaśnego pH w żołądku gdyż może to znacząco zmniejszyć ich biodostępność. Zakażenia przewodu pokarmowego spowodowane przez bakterie Leczenie pantoprazolem może powodować niewielki wzrost ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych bakteriami takimi, jak *Salmonella*, *Campylobacter* lub *C. difficile*. Hipomagnezemia U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (w skrócie IPP), do których należy pantoprazol, przez co najmniej trzy miesiące i w większości przypadków, przez okres jednego roku, rzadko stwierdzono występowanie ciężkiej hipomagnezemia. Objawy ciężkiej hipomagnezemia, takie jak: zmęczenie, tężycza, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu, mogą rozwinąć się w sposób utajony i w związku z tym nie być rozpoznane. Hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii i (lub) hipokaliemii. U pacjentów z największym nasileniem hipomagnezemia (i hipomagnezemia związanej z hipokalcemii i (lub) hipokaliemii) zaprzestanie stosowania inhibitorów pompy protonowej oraz rozpoczęcie leczenia suplementacyjnego magnezem prowadziło do poprawy. U pacjentów mających przyjmować inhibitory pompy protonowej przez dłuższy czas

lub u pacjentów przyjmujących inhibitory pompy protonowej z digoksyną lub innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować hipomagnezemię (np. diuretyki), pracownicy ochrony zdrowia powinni rozważyć badanie stężenia magnezu przed rozpoczęciem terapii IPP, jak i okresowo w jej trakcie. Złamania kości Stosowanie inhibitorów pompy protonowej, zwłaszcza przyjmowanych w dużych dawkach oraz w długoterminowej terapii (powyżej 1 roku), może nieznacznie zwiększyć ryzyko złamań kości biodrowej, kości nadgarstka i kręgosłupa, szczególnie u osób w podeszłym wieku lub u osób z innymi czynnikami ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań o 10-40%. Wzrost ryzyka może być spowodowany również innymi czynnikami. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinni być leczeni zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi w celu zapewnienia przyjmowania odpowiedniej dawki witaminy D i wapnia. Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (SCLE, ang. subacute cutaneous lupus erythematosus) Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane ze sporadycznym występowaniem SCLE. Jeśli pojawią się zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, z jednoczesnym bólem stawów, pacjent powinien niezwłocznie poszukać pomocy medycznej, a lekarz powinien rozważyć możliwość przerwania stosowania produktu Pantoprazole Kalceks. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej. Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Pantoprazole Kalceks na co najmniej 5 dni przed pomiarem stężenia CgA. Jeżeli po pomiarze wstępnym wartości stężenia CgA i gastryny nadal wykraczają poza zakres referencyjny, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej. Substancje pomocnicze Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane.** Działania niepożądane mogą wystąpić u około 5% pacjentów. Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane w związku z pantoprazolem, uszeregowane według klasyfikacji częstości MedDRA w następujący sposób: 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 ($< 1/10\ 000$), nieznanne (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Nie można określić częstości wszystkich działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu leku do obrotu, dlatego wymienione są one jako częstość „nieznana”. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. *Zaburzenia krwi i układu chłonnego* Rzadko: agranulocytoza; Bardzo rzadko; trombocytopenia; leukopenia; pancytopenia. *Zaburzenia układu immunologicznego* Rzadko: nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny). *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania* Rzadko: hiperlipidemie, zwiększone stężenie lipidów (triglicerydy, cholesterol); zmiany masy ciała; Nieznana: hiponatremia; hipomagnezemia; hipokalcemia⁽¹⁾; hipokaliemia⁽¹⁾. *Zaburzenia psychiczne* Niezbyt często: zaburzenia snu; Rzadko: depresja (i wszystkie zaostrzenia); Bardzo rzadko: dezorientacja (i wszystkie zaostrzenia); Nieznana: omamy; splątanie (szczególnie u pacjentów predysponowanych, jak również nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania). *Zaburzenia układu nerwowego* Niezbyt często: ból głowy; zawroty głowy; Rzadko: zaburzenia smaku; Nieznana: parestezje. *Zaburzenia oka* Rzadko: zaburzenia widzenia / niewyraźne widzenie. *Zaburzenia żołądka i jelit* Często: polipy dna żołądka (łagodne); Niezbyt często: biegunka; nudności / wymioty; uczucie pełności w jamie brzusznej i wzdęcia; zaparcia; suchość w jamie ustnej; ból i dyskomfort w nadbrzuszu; Nieznana: mikroskopowe zapalenie jelita grubego. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych* Niezbyt często: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, γ -GT); Rzadko: zwiększenie stężenia bilirubiny; Nieznana: uszkodzenia komórek wątroby; żółtaczką; niewydolność komórek wątroby. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* Niezbyt często: wysypka skórna / wyprysk / wykwity skórne; świąd; Rzadko: pokrzywka; obrzęk naczynioruchowy; Nieznana: zespół Stevensa-Johnsona; zespół Lyella; rumień wielopostaciowy; nadwrażliwość na światło; podostra postać skórna tocznia rumieniowatego; wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS). *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej* Niezbyt często: złamanie kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa; Rzadko: bóle stawów; bóle mięśni; Nieznana: skurcze mięśni⁽²⁾. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych* Nieznana: śródmiąższowe zapalenie nerek (z możliwością pogorszenia czynności nerek do niewydolności nerek). *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi* Rzadko: ginekomastia. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* Często: zakrzepowe zapalenie żył w miejscu podania; Niezbyt często: osłabienie, zmęczenie i złe samopoczucie; Rzadko: podwyższenie temperatury ciała; obrzęki obwodowe. ⁽¹⁾ Hipokalcemia i (lub) hipokaliemia mogą być związane z występowaniem hipomagnezemii. ⁽²⁾ Skurcze mięśni w wyniku zaburzeń elektrolitowych. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia

to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS KALCEKS, Krustpils iela 71E, LV-1057 Rīga, Łotwa, tel.: +371 67083320, e-mail: kalceks@kalceks.lv. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 27920 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Lenalidomide Grindeks, 2,5 mg, kapsułki, twarde; Lenalidomide Grindeks, 5 mg, kapsułki, twarde; Lenalidomide Grindeks, 7,5 mg, kapsułki, twarde; Lenalidomide Grindeks, 10 mg, kapsułki, twarde; Lenalidomide Grindeks, 15 mg, kapsułki, twarde; Lenalidomide Grindeks, 20 mg, kapsułki, twarde; Lenalidomide Grindeks, 25 mg, kapsułki, twarde. *Lenalidomide Grindeks, 2,5 mg, kapsułki, twarde:* jasnozielone/białe kapsułki, rozmiar 4, 14,3 mm, oznaczone „L2.5” z białym lub prawie białym proszkiem. *Lenalidomide Grindeks, 5 mg, kapsułki, twarde:* białe kapsułki, rozmiar 4, 14,3 mm, oznaczone „L5” z białym lub prawie białym proszkiem. *Lenalidomide Grindeks, 7,5 mg, kapsułki, twarde:* jasnożółte/białe kapsułki, rozmiar 3, 15,9 mm, oznaczone „L7.5” z białym lub prawie białym proszkiem. *Lenalidomide Grindeks, 10 mg, kapsułki, twarde:* jasnozielone/jasnożółte kapsułki, rozmiar 2, 18,0 mm, oznaczone „L10” z białym lub prawie białym proszkiem. *Lenalidomide Grindeks, 15 mg, kapsułki, twarde:* niebieskie/białe kapsułki, rozmiar 1, 19,4 mm, oznaczone „L15” z białym lub prawie białym proszkiem. *Lenalidomide Grindeks, 20 mg, kapsułki, twarde:* jasnozielone/niebieskie kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone „L20” z białym lub prawie białym proszkiem. *Lenalidomide Grindeks, 25 mg, kapsułki, twarde:* białe kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone „L25” z białym lub prawie białym proszkiem. **Skład jakościowy i ilościowy.** *Lenalidomide Grindeks, 2,5 mg, kapsułki, twarde* Każda kapsułka zawiera lenalidomid z chlorkiem amonowym odpowiadający 2,5 mg lenalidomidu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każda kapsułka zawiera 20 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej). *Lenalidomide Grindeks, 5 mg, kapsułki, twarde* Każda kapsułka zawiera lenalidomid z chlorkiem amonowym odpowiadający 5 mg lenalidomidu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każda kapsułka zawiera 39 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej). *Lenalidomide Grindeks, 7,5 mg, kapsułki, twarde* Każda kapsułka zawiera lenalidomid z chlorkiem amonowym odpowiadający 7,5 mg lenalidomidu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każda kapsułka zawiera 59 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej). *Lenalidomide Grindeks, 10 mg, kapsułki, twarde* Każda kapsułka zawiera lenalidomid z chlorkiem amonowym odpowiadający 10 mg lenalidomidu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każda kapsułka zawiera 79 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej). *Lenalidomide Grindeks, 15 mg, kapsułki, twarde* Każda kapsułka zawiera lenalidomid z chlorkiem amonowym odpowiadający 15 mg lenalidomidu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każda kapsułka zawiera 118 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej). *Lenalidomide Grindeks, 20 mg, kapsułki, twarde* Każda kapsułka zawiera lenalidomid z chlorkiem amonowym odpowiadający 20 mg lenalidomidu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każda kapsułka zawiera 157 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej). *Lenalidomide Grindeks, 25 mg, kapsułki, twarde* Każda kapsułka zawiera lenalidomid z chlorkiem amonowym odpowiadający 25 mg lenalidomidu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każda kapsułka zawiera 197 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej). **Wskazania do stosowania.** Szpiczak mnogi Produkt Lenalidomide Grindeks w monoterapii jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych. Produkt Lenalidomide Grindeks w terapii skojarzonej z deksametazonem, lub z bortezomibem i deksametazonem, lub z melfalanem i prednizonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia. Produkt Lenalidomide Grindeks w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia. Chłoniak grudkowy Produkt leczniczy Lenalidomide Grindeks w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (stopnia I-3a). **Dawkowanie i sposób podawania.** Leczenie produktem Lenalidomide Grindeks powinien nadzorować lekarz z doświadczeniem w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych. We wszystkich, opisanych niżej wskazaniach: - Dawkę modyfikuje się na podstawie obserwacji klinicznych i wyników badań laboratoryjnych; - Dostosowanie dawki w trakcie leczenia i przy wznowianiu leczenia zalecane są w przypadku wystąpienia trombocytopenii lub neutropenii 3. albo 4. stopnia, lub innych działań toksycznych 3. lub 4. stopnia uznanych za związane z leczeniem lenalidomidem; - W przypadku wystąpienia neutropenii, w postępowaniu terapeutycznym należy rozważyć zastosowanie czynników wzrostu; - Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 12 godzin, pacjent może zażyć tę dawkę. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien zażyć tej dawki, ale powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze następnego dnia. Dawkowanie Nowo rozpoznany szpiczak mnogi (ang. newly diagnosed multiple myeloma, NDM) - Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosowany do czasu progresji choroby u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia Leczenia lenalidomidem nie wolno rozpoczynać, jeśli bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) wynosi mniej niż $1,0 \times 10^9/l$ (lub) liczba płytek wynosi mniej niż $50 \times 10^9/l$. Zalecana dawka Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 powtarzanych 28-dniowych cykli. Pacjenci mogą kontynuować leczenie lenalidomidem i deksametazonem do czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji. - Etapy zmniejszania dawki Dawka

początkowa: Lenalidomid^a: 25mg; Deksametazon^a: 40mg. Poziom dawki -1: Lenalidomid^a: 20mg; Deksametazon^a: 20mg. Poziom dawki -2: Lenalidomid^a: 15mg; Deksametazon^a: 12mg. Poziom dawki -3: Lenalidomid^a: 10mg; Deksametazon^a: 8mg. Poziom dawki -4: Lenalidomid^a: 5mg; Deksametazon^a: 4mg. Poziom dawki -5: Lenalidomid^a: 2,5mg; Deksametazon^a: nie dotyczy .^a Dawkę obu produktów można zmniejszać niezależnie. - *Trombocytopenia* Liczba płytek krwi: Zmniejszenie do $< 25 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie: Przerwać podawanie lenalidomidu do końca cyklu^a. Liczba płytek krwi: Powrót do $> 50 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie: W następnym cyklu leczenia zmniejszyć dawkę lenalidomidu o jeden poziom.^a Jeśli toksyczność ograniczająca dawkę (ang. *dose limiting toxicity*, DLT) wystąpi > 15 dnia cyklu, podawanie lenalidomidu zostanie przerwane przynajmniej do końca danego 28-dniowego cyklu. - *Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) - neutropenia* Jeśli ANC: Pierwsze zmniejszenie do $< 0,5 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie^a: Przerwać leczenie lenalidomidem. Jeśli ANC: Powrót do $\geq 1 \times 10^9/l$, jeśli neutropenia jest jedynym obserwowanym objawem toksyczności; Zalecane postępowanie^a: Wznović leczenie lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę. Jeśli ANC: Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$, jeśli występuje zależna od dawki toksyczność hematologiczna inna niż neutropenia; Zalecane postępowanie^a: Wznović leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę. Jeśli ANC: Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $< 0,5 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie^a: Przerwać leczenie lenalidomidem. Jeśli ANC: Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie^a: Wznović leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania, raz na dobę.^a Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. G-CSF - granulocyte colony-stimulating factor) i utrzymać dawkę lenalidomidu. W razie wystąpienia toksyczności hematologicznej, dawkę lenalidomidu można przywrócić do kolejnego wyższego poziomu (aż do dawki początkowej) po poprawie czynności szpiku kostnego (brak toksyczności hematologicznej przez co najmniej 2 kolejne cykle: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ na początku nowego cyklu). - Lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, z kontynuacją w postaci leczenia lenalidomidem i deksametazonem do wystąpienia progresji choroby, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu Leczenie początkowe: lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, jeśli wartość ANC wynosi mniej niż $1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi mniej niż $50 \times 10^9/l$. Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14. każdego 21-dniowego cyklu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Bortezomib należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym ($1,3 \text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała) dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego 21-dniowego cyklu. Dodatkowe informacje na temat dawkowania, schematu podawania i dostosowywania dawki produktów stosowanych razem z lenalidomidem znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Zaleca się przeprowadzenie maksymalnie ośmiu 21-dniowych cykli leczenia (24 tygodnie leczenia początkowego). *Kontynuacja leczenia: lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do wystąpienia progresji* Kontynuowanie podawania lenalidomidu w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli w skojarzeniu z deksametazonem. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. - *Etapy zmniejszania dawki* Dawka początkowa: Lenalidomid^a: 25 mg. Poziom dawki -1: Lenalidomid^a: 20 mg. Poziom dawki -2: Lenalidomid^a: 15 mg. Poziom dawki -3: Lenalidomid^a: 10 mg. Poziom dawki -4: Lenalidomid^a: 5mg. Poziom dawki -5: Lenalidomid^a: 2,5 mg. ^a Dawkowanie można zmniejszać niezależnie dla wszystkich produktów. - *Trombocytopenia* Liczba płytek krwi: Zmniejszenie do $< 30 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie: Przerwać podawanie lenalidomidu. Liczba płytek krwi: Powrót do $\geq 50 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie: Wznović leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę. Liczba płytek krwi: Ponownie zmniejszy się poniżej $30 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie: Przerwać podawanie lenalidomidu. Liczba płytek krwi: Powrót do $\geq 50 \times 10^9/l$, Zalecane postępowanie: Wznović leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania raz na dobę. - *Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) - neutropenia* Jeśli ANC: Pierwsze zmniejszenie do $< 0,5 \times 10^9/l$, Zalecane postępowanie^a: Przerwać leczenie lenalidomidem. Jeśli ANC: Powrót do $\geq 1 \times 10^9/l$, jeśli neutropenia jest jedynym obserwowanym objawem toksyczności., Zalecane postępowanie^a: Wznović leczenie lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę. Jeśli ANC: Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$, jeśli występuje zależna od dawki toksyczność hematologiczna inna niż neutropenia. Zalecane postępowanie^a: Wznović leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę. Jeśli ANC: Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $< 0,5 \times 10^9/l$ Zalecane postępowanie^a: Przerwać leczenie lenalidomidem. Jeśli ANC: Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$, Zalecane postępowanie^a: Wznović leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania, raz na dobę.^a Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. G-CSF - granulocyte colony-stimulating factor) i utrzymać dawkę lenalidomidu. - *Lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, a następnie lenalidomid w leczeniu podtrzymującym u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia* Leczenia lenalidomidem nie wolno rozpoczynać, jeśli bezwzględna liczba neutrofilów (ANC)

wynosi mniej niż $1,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek wynosi mniej niż $75 \times 10^9/l$. *Zalecana dawka* Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 10 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli, przez nie więcej niż 9 cykli, melfalan podaje się w dawce 0,18 mg/kg mc. doustnie w dniach od 1. do 4. powtarzanych 28-dniowych cykli, a prednizon w dawce 2 mg/kg mc. doustnie w dniach od 1. do 4. powtarzanych 28-dniowych cykli. Pacjenci, którzy ukończą 9 cykli lub którzy nie mogą ukończyć leczenia skojarzonego na skutek nietolerancji, otrzymują lenalidomid w monoterapii, według schematu: 10 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. powtarzanych 28- dniowych cykli do progresji choroby. - *Etapy zmniejszania dawki* Dawka początkowa: Lenalidomid: 10 mg^a; Melfalan: 0,18 mg/kg mc.; Prednizon: 2 mg/kg mc. . Poziom dawki -1: Lenalidomid: 7,5 mg; Melfalan: 0,14 mg/kg mc.; Prednizon: 1 mg/kg mc.. Poziom dawki -2: Lenalidomid: 5 mg; Melfalan: 0,10 mg/kg mc.; Prednizon: 0,5 mg/kg mc.. Poziom dawki -3: Lenalidomid: 2,5 mg; Melfalan: nie dotyczy; Prednizon: 0,25 mg/kg mc. ^a Jeśli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik pobudzający tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) i utrzymać poziom dawki lenalidomidu. - *Trombocytopenia* Liczba płytek krwi: Pierwsze zmniejszenie do $< 25 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie: Przerwać podawanie lenalidomidu. Liczba płytek krwi: Powrót do $\geq 25 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie: Wznowić leczenie lenalidomidem i melfalanem w dawce z poziomu -1 raz na dobę. Liczba płytek krwi: Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $< 30 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie: Przerwać podawanie lenalidomidu. Liczba płytek krwi: Powrót do $\geq 30 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie: Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania (poziom dawki -2 lub -3) raz na dobę. - *Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) - neutropenia* Jeśli ANC: Pierwsze zmniejszenie do $< 0,5 \times 10^9/l$, Zalecane postępowanie ^a: Przerwać leczenie lenalidomidem. Jeśli ANC: Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$, jeśli neutropenia jest jedynym obserwowanym działaniem toksycznym; Zalecane postępowanie ^a: Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę. Jeśli ANC: Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$, jeśli występuje zależna od dawki toksyczność hematologiczna inna niż neutropenia; Zalecane postępowanie ^a: Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę. Jeśli ANC: Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $< 0,5 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie ^a: Przerwać leczenie lenalidomidem. Jeśli ANC: Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$, Zalecane postępowanie ^a: Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania, raz na dobę. ^a Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. G-CSF - granulocyte colony-stimulating factor) i utrzymać dawkę lenalidomidu. - *Lenalidomid w leczeniu podtrzymującym pacjentów po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ang. ASCT - autologous stem cell transplantation)*. Leczenie podtrzymujące lenalidomidem należy rozpoczynać po odpowiednim znormalizowaniu parametrów hematologicznych po ASCT u pacjentów niewykazujących dowodów na progresję choroby. Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli liczba bezwzględna neutrofilii (ANC) wynosi jest mniejsza niż $1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi jest mniejsza niż $75 \times 10^9/l$. *Zalecana dawka* Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 10 mg doustnie raz na dobę bez przerwy (w dniach 1-28 powtarzanych 28 dniowych cykli) do progresji choroby lub nietolerancji. Po 3 cyklach lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym dawkę można zwiększyć do 15 mg doustnie raz na dobę, jeżeli będzie dobrze tolerowany. - *Etapy zmniejszania dawki* Poziom dawki -1: Dawka początkowa (10 mg): 5 mg; Dawka zwiększona (15 mg)^a: 10 mg. Poziom dawki -2: Dawka początkowa (10 mg): 5 mg (dni 1-21 co 28 dni); Dawka zwiększona (15 mg)^a: 5 mg. Poziom dawki -3: Dawka początkowa (10 mg): nie dotyczy; Dawka zwiększona (15 mg)^a: 5 mg (dni 1-21 co 28 dni). Nie podawać dawki mniejszej niż 5 mg (dni 1-21 co 28 dni).^a Po 3 cyklach lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym dawkę można zwiększyć do 15 mg doustnie raz na dobę, jeżeli jest dobrze tolerowana. - *Trombocytopenia* Liczba płytek krwi: zmniejszenie do $< 30 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie: Przerwać podawanie lenalidomidu. Liczba płytek krwi: Powrót do $\geq 30 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie: Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę. Liczba płytek krwi: ponowne zmniejszenie poniżej $30 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie: Przerwać podawanie lenalidomidu. Liczba płytek krwi: Powrót do $\geq 30 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie: Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania raz na dobę. - *Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) - neutropenia* Jeśli ANC: Zmniejszenie do $< 0,5 \times 10^9/l$, Zalecane postępowanie ^a: Przerwać leczenie lenalidomidem. Jeśli ANC: Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie ^a: Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę. Jeśli ANC: Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $< 0,5 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie ^a: Przerwać leczenie lenalidomidem. Jeśli ANC: Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$, Zalecane postępowanie ^a: Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania, raz na dobę. ^a Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. G-CSF - granulocyte colony-stimulating factor) i utrzymać dawkę lenalidomidu. *Szpiczak mnogi u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia* Leczenia lenalidomidem nie wolno rozpoczynać, jeśli wartość ANC wynosi mniej niż $1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi jest mniejsza niż $75 \times 10^9/l$ lub mniejsza niż $30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne. *Zalecana dawka* Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25

mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli. Zalecana dawka deksametazonu to 40 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 4., od 9. do 12. i od 17. do 20. każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach od 1. do 4. co 28 dni. Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien dokładnie określić dawkę deksametazonu, biorąc pod uwagę stan pacjenta i nasilenie choroby. - *Etapy zmniejszania dawki* Dawka początkowa: 25 mg; Poziom dawki -1: 15 mg; Poziom dawki -2: 10 mg; Poziom dawki -3: 5 mg. - *Trombocytopenia* Liczba płytek krwi: Pierwsze zmniejszenie do $< 30 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie: Przerwać podawanie lenalidomidu. Liczba płytek krwi: Powrót do $\geq 30 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie: Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1. Liczba płytek krwi: Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $30 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie: Przerwać podawanie lenalidomidu. Liczba płytek krwi: Powrót do $\geq 30 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie: Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania (poziom dawki -2 lub -3) raz na dobę. Nie stosować dawki mniejszej niż 5 mg raz na dobę. - *Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) - neutropenia* Jeśli ANC: Pierwsze zmniejszenie do $< 0,5 \times 10^9/l$, Zalecane postępowanie ^a: Przerwać leczenie lenalidomidem. Jeśli ANC: Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$, jeśli neutropenia jest jedynym obserwowanym działaniem toksycznym; Zalecane postępowanie ^a: Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę. Jeśli ANC: Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$, jeśli występuje zależna od dawki toksyczność hematologiczna inna niż neutropenia, Zalecane postępowanie ^a: Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę. Jeśli ANC: Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $< 0,5 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie ^a: Przerwać leczenie lenalidomidem. Jeśli ANC: Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$, Zalecane postępowanie ^a: Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania (poziom dawki -1, -2 lub -3) raz na dobę. Nie stosować dawki mniejszej niż 5 mg raz na dobę. ^a Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. G-CSF - granulocyte colony-stimulating factor) i utrzymać dawkę lenalidomidu. *Chłoniak grudkowy (ang. Follicular lymphoma, FL)* Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli wartość ANC wynosi $< 1 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 50 \times 10^9/l$, chyba że jest to skutkiem nacieczenia szpiku kostnego przez chłoniaka. *Zalecana dawka* Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 20 mg doustnie raz na dobę w dniach 1 do 21 powtarzanych 28-dniowych cykli przez maksymalnie 12 cykli leczenia. Zalecana dawka początkowa rytuksymabu wynosi 375 mg/m² pc. dożylnie (iv.) co tydzień w 1. cyklu (dni 1, 8, 15 i 22) oraz w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu w cyklach od 2 do 5. - *Etapy zmniejszania dawki* Dawka początkowa: 20 mg raz na dobę w dniach 1-21, co 28 dni; Poziom dawki -1: 15 mg raz na dobę w dniach 1-21, co 28 dni; Poziom dawki -2: 10 mg raz na dobę w dniach 1-21, co 28 dni; Poziom dawki -3: 5 mg raz na dobę w dniach 1-21, co 28 dni. Informacji na temat modyfikacji dawki z powodu działań toksycznych rytuksymabu należy szukać w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego. - *Trombocytopenia* Liczba płytek krwi: Pierwsze zmniejszenie do $< 50 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie: Przerwać podawanie lenalidomidu i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz w tygodniu. Liczba płytek krwi: Powrót do $\geq 50 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie: Wznowienie leczenia w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1). Liczba płytek krwi: Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $< 50 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie: Przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz na tydzień. Liczba płytek krwi: Powrót do $\geq 50 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie: Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania (poziom dawki -2 lub -3) raz na dobę. Nie stosować dawki poniżej poziomu dawki -3. - *Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) - neutropenia* Jeśli ANC: Zmniejszy się do $< 1,0 \times 10^9/l$ na co najmniej 7 dni lub Zmniejszy się do $< 1,0 \times 10^9/l$ z towarzyszącą gorączką (temperatura ciała $\geq 38,5^\circ C$), lub Zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l$, Zalecane postępowanie ^a: Przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz na tydzień. Jeśli ANC: Powróci do $\geq 1,0 \times 10^9/l$; Zalecane postępowanie ^a: Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1). Jeśli ANC: W przypadku każdego następnego spadku poniżej $1,0 \times 10^9/l$ na co najmniej 7 dni lub spadku do $< 1,0 \times 10^9/l$ z towarzyszącą gorączką (temperatura ciała $\geq 38,5^\circ C$), lub spadku do $< 0,5 \times 10^9/l$, Zalecane postępowanie ^a: Przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz na tydzień. Jeśli ANC: Powróci do $\geq 1,0 \times 10^9/l$, Zalecane postępowanie ^a: Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -2, -3). Nie stosować dawek poniżej poziomu dawki -3. ^a Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać G-CSF. *Chłoniak grudkowy (FL) Zespół rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS)* Wszyscy pacjenci powinni otrzymywać leczenie zapobiegające TLS (allopuryinol, rasburykaza lub leki równoważne, zgodnie z wytycznymi danej placówki) i odpowiednio nawodnienie (doustne) w ciągu pierwszego tygodnia pierwszego cyklu lub w dłuższym okresie, w zależności od wskazań klinicznych. W ramach monitorowania w kierunku TLS, u pacjentów należy wykonywać badania biochemiczne co tydzień w czasie pierwszego cyklu leczenia oraz w przypadku wskazań klinicznych. Leczenie lenalidomidem można kontynuować (utrzymując dawkę) u pacjentów z laboratoryjnymi cechami TLS lub TLS objawowym stopnia 1. Można też, w zależności od uznania

lekarza, zmniejszyć dawkę o jeden poziom i kontynuować podawanie lenalidomidu. Należy stosować intensywne nawadnianie dożylnie i odpowiednie leczenie farmakologiczne zgodnie z miejscowym standardem postępowania do czasu wyrównania zaburzeń elektrolitowych. W celu złagodzenia hiperurykემii konieczne może być leczenie z zastosowaniem rasburykazy. Hospitalizacja pacjenta zależy od uznania lekarza. U pacjentów z TLS objawowym stopnia 2-4 należy przerwać leczenie lenalidomidem i wykonywać panel badań biochemicznych co tydzień lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Należy stosować intensywne nawadnianie dożylnie i odpowiednie leczenie farmakologiczne zgodnie z miejscowym standardem postępowania do czasu wyrównania zaburzeń elektrolitowych. Leczenie rasburykazą i hospitalizacja zależą od uznania lekarza. Gdy objawy TLS ulegną złagodzeniu do stopnia 0, można wedle uznania lekarza wznowić leczenie lenalidomidem w następnej niższej dawce. *Reakcja typu „tumour flare”* (ang. *TFR - tumour flare reaction*) W zależności od uznania lekarza u pacjentów, u których wystąpiła reakcja typu „tumour flare” 1. lub 2. stopnia, lenalidomid można nadal stosować bez przerwy i zmiany dawkowania. Podobnie w zależności od uznania lekarza można stosować leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), leczenie kortykosteroidami o ograniczonym czasie działania i (lub) leczenie opioidowymi lekami przeciwbólowymi. U pacjentów z reakcją typu „tumour flare” 3. lub 4. stopnia należy przerwać leczenie lenalidomidem i rozpocząć leczenie z zastosowaniem NLPZ, kortykosteroidów i (lub) opioidowych leków przeciwbólowych. Gdy objawy reakcji typu „tumour flare” ulegną złagodzeniu do ≤ 1 . stopnia, należy wznowić leczenie lenalidomidem w tej samej dawce do końca cyklu. Pacjentów można leczyć objawowo zgodnie z wytycznymi dla leczenia reakcji typu „tumour flare” 1. i 2. stopnia. Wszystkie wskazania W przypadku innych działań toksycznych 3. lub 4. stopnia, których wystąpienie zostało uznane za związane ze stosowaniem lenalidomidu, należy przerwać leczenie i ponownie je rozpocząć w mniejszej dawce tylko po ustąpieniu objawów toksyczności do 2. stopnia i poniżej, według uznania lekarza. Przy wystąpieniu wysypki skórnej 2. lub 3. stopnia należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie stosowania lenalidomidu. Stosowanie lenalidomidu należy przerwać w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej, wysypki 4. stopnia, wysypki złuszczonej lub związanej z powstawaniem pęcherzy albo w razie podejrzenia zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome, SJS*), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis, TEN*) lub wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*), i nie należy wznowiać leczenia, po ustąpieniu tych reakcji. Szczególne grupy pacjentów - Dzieci i młodzież Produktu leczniczego Lenalidomide Grindeks nie należy stosować u dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 lat ze względu na bezpieczeństwo stosowania. - Osoby w podeszłym wieku Aktualnie dostępne dane dotyczące farmakokinetyki przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Lenalidomid stosowano w ramach badań klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku do 91 lat. Ze względu na większe prawdopodobieństwo zmniejszonej czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki i kontrolować czynność nerek. Nowo rozpoznany szpiczak mnogim: pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepienia Stan pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim w wieku 75 lat i starszych należy dokładnie ocenić przed podjęciem decyzji o leczeniu. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, dawką początkową deksametazonu jest 20 mg raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego 28-dniowego cyklu. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem nie jest konieczne dostosowanie dawki. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali lenalidomid, częściej występowały ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane, które prowadziły do przerwania leczenia. W porównaniu z młodszymi pacjentami, pacjenci w wieku powyżej 75 lat z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim gorzej tolerowali leczenie skojarzone lenalidomidem. W grupie tej więcej pacjentów przerwało leczenie z powodu nietolerancji (działania niepożądane 3. lub 4. stopnia oraz ciężkie działania niepożądane) niż w grupie pacjentów w wieku poniżej 75 lat. Szpiczak mnogim: pacjenci, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia Odsetek pacjentów w wieku 65 lat lub starszych ze szpiczakiem mnogim nie różni się istotnie pomiędzy grupami otrzymującymi lenalidomid z deksametazonem, a placebo i deksametazon. Nie obserwowano ogólnej różnicy w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy tymi pacjentami, a pacjentami młodszymi, jednak nie można wykluczyć większej podatności osób starszych. Chłoniak grudkowy: U pacjentów z chłoniakami grudkowymi leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z rytuksymabem ogólny odsetek występowania zdarzeń niepożądanych był podobny wśród pacjentów w wieku 65 lat lub starszych i pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Nie zaobserwowano ogólnej różnicy w skuteczności między tymi dwiema grupami wiekowymi. - Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek Lenalidomid jest wydalany głównie przez nerkę; u pacjentów z cięższymi zaburzeniami czynności nerek może wystąpić obniżona tolerancja na leczenie. Należy zachować ostrożność podczas doboru dawki i wskazane jest kontrolowanie czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i szpiczakiem mnogim lub chłoniakiem grudkowym dostosowanie dawki nie jest konieczne. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub końcowym stadium niewydolności nerek zaleca się niżej przedstawione dostosowanie

dawkę początkową oraz dawkę stosowaną w trakcie leczenia. Nie ma doświadczenia z badań klinicznych III fazy u pacjentów z końcowym stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min, konieczne dializy). **Szczyzak mnogi** Czynność nerek (CL_{cr}): Umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \leq CL_{cr} < 50$ ml/min), Dostosowanie dawki: 10 mg raz na dobę¹. Czynność nerek (CL_{cr}): Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($CL_{cr} < 30$ ml/min, bez konieczności dializy). Dostosowanie dawki: 7,5 mg raz na dobę² 15 mg co drugi dzień. Czynność nerek (CL_{cr}): Krańcowe stadium niewydolności nerek (ESRD) ($CL_{cr} < 30$ ml/min, konieczność dializowania); Dostosowanie dawki: 5 mg raz na dobę. W dniach dializowania dawkę należy podawać po dializie. ¹Dawkę można zwiększyć po 2 cyklach do 15 mg raz na dobę, przy braku odpowiedzi na leczenie i przy dobrej tolerancji leczenia ze strony pacjenta. ²W krajach, gdzie dostępny jest produkt w kapsułkach o mocy 7,5 mg. **Chłtoniak grudkowy** Czynność nerek (klirens kreatyniny, CL_{cr}): Umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \leq CL_{cr} < 60$ ml/min); Modyfikacja dawki (w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli): 10 mg raz na dobę^{1,2}. Czynność nerek (klirens kreatyniny, CL_{cr}): Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($CL_{cr} < 30$ ml/min, pacjent nie wymaga dializy); Modyfikacja dawki (w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli): brak danych³. Czynność nerek (klirens kreatyniny, CL_{cr}): Szytkowa niewydolność nerek (ESRD) ($CL_{cr} < 30$ ml/min, pacjent wymaga dializy); Modyfikacja dawki (w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli): brak danych³. ¹Dawkę można zwiększyć po 2 cyklach do 15 mg raz na dobę, jeśli pacjent toleruje leczenie. ²W przypadku pacjentów przyjmujących dawkę początkową 10 mg, w przypadku zmniejszania dawki w celu opanowania neutropenii lub trombocytopenii stopnia 3 lub 4 lub innych działań toksycznych stopnia 3 lub 4 uznanych za związane z lenalidomidem, nie stosować dawki mniejszej niż 5 mg co drugi dzień lub 2,5 mg raz na dobę. ³Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ESRD wykluczano z udziału w badaniu. Po rozpoczęciu leczenia lenalidomidem dalsza modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być oparta na indywidualnej tolerancji pacjenta na leczeniu, w sposób opisany powyżej. - **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby** Lenalidomid nie był oficjalnie badany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nie ma szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania. **Sposób stosowania** Podanie doustne. Lenalidomide Grindeks w kapsułkach należy przyjmować doustnie, mniej więcej o tej samej porze w wyznaczonych dniach. Kapsułek nie należy otwierać, łączyć ani żuć. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, zarówno z jedzeniem jak i bez. W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniszczenia lub uszkodzenia. **Przeciwwskazania.** - Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - Kobiety w ciąży; - Kobiety w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są wszystkie warunki Programu zapobiegania ciąży. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** W przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy przed rozpoczęciem leczenia zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych. **Ostrzeżenie dotyczące ciąży** Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, powodującą ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Lenalidomid wywoływał u małp wady wrodzone podobne do opisywanych po zastosowaniu talidomidu. W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu u ludzi. Wszystkie pacjentki muszą spełniać warunki Programu zapobiegania ciąży, chyba że istnieją wiarygodne dowody, że pacjentka nie może zajść w ciążę. **Kryteria określające kobiety, które nie mogą zajść w ciążę** Pacjentka lub partnerka pacjenta jest uznawana za mogącą zajść w ciążę, chyba że spełniają co najmniej jedno z poniższych kryteriów: - Wiek ≥ 50 lat i naturalny brak menstruacji przez ≥ 1 rok (brak menstruacji na skutek leczenia przeciwnowotworowego lub w okresie karmienia piersią nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę). - Przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa - Uprzednia obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia - Genotyp XY, zespół Turnera, ageneza macicy. **Poradnictwo** Lenalidomid jest przeciwwskazany u kobiet mogących zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie z poniższych warunków: - Pacjentka rozumie oczekiwane ryzyko teratogenności dla nienarodzonego dziecka - Pacjentka rozumie konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji bez przerwy przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres trwania leczenia i przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia - Nawet jeśli u kobiety w wieku rozrodczym wystąpi brak menstruacji, musi ona przestrzegać wszystkich zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji - Pacjentka jest w stanie stosować się do wszystkich zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji - Pacjentka została poinformowana i zrozumiała potencjalne następstwa ciąży oraz konieczność natychmiastowej konsultacji w przypadku podejrzenia zajścia w ciążę - Pacjentka rozumie konieczność rozpoczęcia leczenia zaraz po wydaniu lenalidomidu poprzedzonym uzyskaniem ujemnego wyniku testu ciążowego - Pacjentka rozumie konieczność i zgadza się na wykonywanie testu ciążowego przynajmniej co 4 tygodnie, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów - Pacjentka potwierdza, że rozumie zagrożenia i konieczność podjęcia niezbędnych środków ostrożności związanych ze stosowaniem lenalidomidu. W przypadku mężczyzn przyjmujących lenalidomid, dane dotyczące farmakokinetyki wykazały, że w trakcie leczenia lenalidomid jest obecny w ludzkim nasieniu w skrajnie małym stężeniu oraz, że jest niewykrywalny

w ludzkim nasieniu po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie. W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególne populacje z wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, wszyscy mężczyźni zażywający lenalidomid muszą spełniać następujące warunki: - Zrozumieć oczekiwane ryzyko teratogenności leku w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę - Zrozumieć konieczność używania prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę, niestosującą skutecznych środków antykoncepcyjnych (nawet jeżeli mężczyzna w przeszłości poddał się zabiegowi wazektomii) w czasie leczenia i przez co najmniej 7 dni od podania ostatniej dawki i (lub) zakończenia leczenia - Zrozumieć, że jeżeli partnerka zajdzie w ciążę w czasie kiedy mężczyzna przyjmuje produkt Lenalidomide Grindeks lub w krótkim czasie po zaprzestaniu stosowania produktu Lenalidomide Grindeks, mężczyzna powinien jak najszybciej poinformować o tym fakcie swojego lekarza prowadzącego, oraz zaleca się, by partnerka została skierowana do lekarza specjalizującego się lub mającego doświadczenie w zakresie teratologii, w celu przeprowadzenia badań oraz uzyskania porady. W przypadku kobiet mogących zajść w ciążę lekarz przepisujący produkt musi upewnić się, że: - Pacjentka przestrzega zasad Programu zapobiegania ciąży, w tym uzyskać potwierdzenie odpowiedniego poziomu zrozumienia - Pacjentka wyraziła zgodę na powyższe warunki. **Antykoncepcja** Kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować jedną skuteczną metodę antykoncepcji przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia lenalidomidem, nawet w przypadku przerwy w stosowaniu produktu leczniczego, chyba że pacjentka zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej, potwierdzanej co miesiąc abstynencji seksualnej. Jeśli pacjentka nie stosowała skutecznej antykoncepcji, musi zostać skierowana do właściwie przeszkolonego pracownika służby zdrowia w celu uzyskania porady dotyczącej zapobiegania ciąży, by można było rozpocząć stosowanie antykoncepcji. Odpowiednie metody zapobiegania ciąży mogą obejmować następujące przykłady: - Implant, - Wewnątrzmaciczny system hormonalny (IUS) uwalniający lewonorgestrel, - Octan medroksyprogesteronu w postaci depot, - Sterylizacja przez podwiązanie jajowodów, - Współżycie seksualne tylko z partnerem po wazektomii; skuteczność wazektomii musi zostać potwierdzona dwoma ujemnymi badaniami nasienia, - Tabletki hamujące owulację, zawierające tylko progesteron (tzn. dezogestrel). Ze względu na zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim przyjmujących lenalidomid w terapii skojarzonej i w mniejszym stopniu u otrzymujących lenalidomid w monoterapii pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi i z chłoniakiem z komórek płaszczka, nie zaleca się stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jeśli pacjentka stosuje obecnie złożone doustne środki antykoncepcyjne, powinna przejść na jedną ze skutecznych metod wymienionych powyżej. Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej utrzymuje się przez 4-6 tygodni po zakończeniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednoczesne stosowanie deksametazonu może zmniejszać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych. Stosowanie implantów i systemów wewnątrzmacicznych uwalniających lewonorgestrel wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia w trakcie ich umieszczania oraz z nieregularnym krwawieniem z pochwy. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie antybiotyków, zwłaszcza u pacjentek z neutropenią. Zwykle nie zaleca się stosowania wewnątrzmacicznych wkładek uwalniających miedź ze względu na możliwe ryzyko zakażenia w trakcie ich umieszczania i nadmierną utratę krwi menstruacyjnej, co może pogorszyć stan pacjentek z neutropenią lub trombocytopenią. **Testy ciążowe** Zgodnie z miejscową praktyką, u kobiet mogących zajść w ciążę konieczne jest wykonanie pod nadzorem lekarza testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/ml, jak opisano poniżej. Wymóg ten obejmuje również kobiety mogące zajść w ciążę, które zachowują bezwzględną i ciągłą abstynencję seksualną. Najlepiej, jeśli test ciążowy, wypisanie recepty i wydanie leku z apteki odbywa się w tym samym dniu. Lenalidomid powinien zostać wydany kobiecie mogącej zajść w ciążę w ciągu 7 dni od jego przepisania. **Przed rozpoczęciem leczenia** Konieczne jest przeprowadzenie testu ciążowego pod nadzorem lekarza w trakcie wizyty, podczas której przepisywany jest lenalidomid lub na 3 dni przed wizytą u lekarza przepisującego lek, jeśli pacjentka stosowała skuteczną antykoncepcję przez co najmniej 4 tygodnie. Test musi potwierdzić, że w chwili rozpoczęcia leczenia lenalidomidem pacjentka nie jest w ciąży. **Obserwacja i zakończenie leczenia** Test ciążowy wykonywany pod nadzorem lekarza należy powtarzać przynajmniej co 4 tygodnie, w tym co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia. Wyjątek stanowią przypadki potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów. Testy ciążowe powinny być wykonywane w dniu wizyty, podczas której przepisano lek, lub 3 dni przed wizytą u lekarza przepisującego lek. **Dodatkowe środki ostrożności** Należy poinformować pacjentów, aby nigdy nie przekazywali tego produktu leczniczego innej osobie oraz aby zwrócili wszelkie niewykorzystane kapsułki do apteki po zakończeniu leczenia, w celu bezpiecznego ich usunięcia. Podczas leczenia lenalidomidem oraz przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia pacjent nie może oddawać krwi. Osoby należące do fachowego personelu medycznego i opiekunowie powinni nosić rękawiczki jednorazowe podczas pracy z blistrem lub kapsułką. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułki. **Materiały edukacyjne, ograniczenia dotyczące przepisywania i wydawania leku** W celu

ułatwienia pacjentom uniknięcia ekspozycji płodu na lenalidomid podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu przekazać fachowemu personelowi medycznemu materiały edukacyjne, aby podkreślić ostrzeżenia dotyczące spodziewanej teratogenności lenalidomidu, dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia oraz wskazówki na temat konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz przepisujący lek musi poinformować pacjentów płci męskiej i żeńskiej o znanym zagrożeniu związanym z działaniem teratogennym i o ścisłych zasadach dotyczących zapobiegania ciąży określonych w Programie zapobiegania ciąży oraz przekazać odpowiednią ulotkę edukacyjną dla pacjenta, kartę pacjenta i/lub równoważne narzędzie, zgodne z wdrożonym krajowym systemem kart pacjentów. Krajowy system kontrolowanej dystrybucji został wprowadzony w porozumieniu z odpowiednimi władzami krajowymi. Krajowy system kontrolowanej dystrybucji obejmuje stosowanie kart pacjenta i/lub równoważnego narzędzia do kontrolowania przepisywania i (lub) wydawania leku oraz zbierania szczegółowych danych związanych ze wskazaniem, mający na celu dokładne monitorowanie zastosowania produktu leczniczego niezgodnie ze wskazaniami na terenie danego kraju. W sytuacji idealnej wystawienie recepty i wydanie produktu leczniczego powinno mieć miejsce w tym samym dniu. Wydanie produktu leczniczego kobietom mogącym zająć w ciąży powinno nastąpić w ciągu 7 dni od wystawienia recepty, po uzyskaniu ujemnego wyniku testu ciążowego wykonanego pod nadzorem medycznym. Kobietom mogącym zająć w ciąży można przepisać produkt leczniczy maksymalnie na 4 tygodnie leczenia, zgodnie ze schematami dawkowania stosowanymi w zarejestrowanych wskazaniach, natomiast wszystkim pozostałym pacjentom maksymalnie na 12 tygodni leczenia. Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania *Zawał mięśnia sercowego* U pacjentów przyjmujących lenalidomid zgłaszano zawał mięśnia sercowego, zwłaszcza u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka oraz w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia skojarzonego lenalidomidem z deksametazonem. Należy uważnie monitorować pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka, w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy, i podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich możliwych do modyfikacji czynników ryzyka (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). *Epizody zakrzepowo-zatorowe żył i tętnic* U pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczenie skojarzone lenalidomidem z deksametazonem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej). W mniejszym stopniu ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej dotyczy leczenia skojarzonego lenalidomidem z melfalanem i prednizonem. U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczenie lenalidomidem w monoterapii wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej) niż u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid w leczeniu skojarzonym. U pacjentów ze szpiczakiem mnogim skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic (głównie zawału mięśnia sercowego i epizodów naczyniowo-mózgowych). Obserwowano mniejsze ryzyko w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. Ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic było mniejsze u pacjentów otrzymujących lenalidomid w monoterapii niż u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu. Pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy, należy uważnie monitorować. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich czynników ryzyka, które można zmodyfikować (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). Jednoczesne podawanie czynników wpływających na erytropoezę lub występujące w wywiadzie epizody choroby zakrzepowo-zatorowej mogą również zwiększać ryzyko zakrzepicy u tych pacjentów. Dlatego u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid z deksametazonem należy ostrożnie stosować czynniki wpływające na erytropoezę lub inne produkty lecznicze, które mogą zwiększać ryzyko zakrzepicy, takie jak hormonalna terapia zastępcza. Przy stężeniu hemoglobiny powyżej 12 g/dl, należy zaprzestać leczenie czynnikami wpływającymi na erytropoezę. Pacjentom i lekarzom zaleca się zwrócenie szczególnej uwagi na przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby zakrzepowo-zatorowej. Pacjentów należy poinformować o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku zaobserwowania takich objawów, jak duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęk ręki lub nogi. Zaleca się profilaktyczne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po starannej ocenie czynników ryzyka u danego pacjenta. Jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek epizody choroby zakrzepowo-zatorowej, konieczne jest przerwanie leczenia i wdrożenie standardowej terapii przeciwzakrzepowej. Po ustabilizowaniu pacjenta w terapii przeciwzakrzepowej i opanowaniu wszelkich objawów choroby zakrzepowo-zatorowej, można wznowić leczenie lenalidomidem stosując pierwotną dawkę, zależnie od oceny potencjalnych korzyści i ryzyka. Podczas leczenia lenalidomidem pacjent powinien stosować terapię przeciwzakrzepową. *Nadciśnienie płucne* U pacjentów otrzymujących lenalidomid zgłaszano występowanie nadciśnienia płucnego, w tym przypadki prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia lenalidomidem należy badać pacjentów w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej układu krążenia i układu oddechowego. *Neutropenia i trombocytopenia* Do głównych działań toksycznych ograniczających

dawkę lenalidomidu należą neutropenia i trombocytopenia. W celu kontrolowania cytopenii należy wykonywać oznaczenia morfologii krwi obejmujące liczbę krwinek białych z rozważeniem, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny i hematokryt przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem, co tydzień przez pierwsze 8 tygodni leczenia, a następnie co miesiąc. U pacjentów z chłoniakiem grudkowym badania kontrolne należy przeprowadzać co tydzień przez pierwsze 3 tygodnie 1. cyklu (trwającego 28 dni), co 2 tygodnie od 2. do 4. cyklu, a następnie na początku każdego cyklu. Konieczne może być przerwanie podawania produktu leczniczego i (lub) zmniejszenie jego dawki. W przypadku wystąpienia neutropenii, lekarz powinien rozważyć w leczeniu pacjenta zastosowanie czynników wzrostu. Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania epizodów gorączki. Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe krwawienia, w tym wybroczyny i krwawienia z nosa, szczególnie w przypadku jednoczesnego podawania leków, mogących wywoływać krwawienie. Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania lenalidomidu z innymi produktami o działaniu mielosupresyjnym. - Nowo rozpoznany szpiczak mnogiej: pacjenci po ASCT otrzymujący lenalidomid w leczeniu podtrzymującym Działania niepożądane zgłoszone w badaniu CALGB 100104 obejmowały zdarzenia po zastosowaniu dużej dawki melfalanu i po ASCT (HDM/ASCT) oraz zdarzenia z okresu leczenia podtrzymującego. Druga analiza wykazała zdarzenia, które wystąpiły po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego. Działania niepożądane zgłoszone w badaniu IFM 2005-02 obejmowały wyłącznie okres leczenia podtrzymującego. Ogólnie, neutropenię 4. stopnia obserwowano z większą częstością w grupach otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem niż w grupach placebo w dwóch badaniach oceniających leczenie podtrzymujące lenalidomidem u pacjentów z NDMM po ASCT (odpowiednio, 32,1% i 26,7% [16,1% i 1,8% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 16,4% i 0,7% w badaniu IFM 2005-02). Działania niepożądane związane z neutropenią występujące w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia lenalidomidem zgłaszano, odpowiednio, u 2,2% pacjentów w badaniu CALGB 100104 i u 2,4% pacjentów w badaniu IFM 2005-02. Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano z taką samą częstością w grupach otrzymujących podtrzymujące leczenie lenalidomidem i w grupach placebo w obu badaniach (odpowiednio, 0,4% i 0,5% [0,4% i 0,5% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 0,3% i 0% w badaniu IFM 2005-02). Pacjentów należy pouczyć o konieczności szybkiego zgłaszania epizodów gorączki. Konieczne może być przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki. Trombocytopenię stopnia 3. i 4. obserwowano z większą częstością w grupach otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem niż w grupach placebo w dwóch badaniach oceniających leczenie podtrzymujące lenalidomidem u pacjentów z NDMM po ASCT (odpowiednio, 37,5% i 30,3% [17,9% i 4,1% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 13,0% i 2,9% w badaniu IFM 2005-02). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe krwawienia, w tym wybroczyny i krwawienia z nosa, szczególnie w przypadku jednoczesnego podawania leków, mogących wywoływać krwawienie. - Nowo rozpoznany szpiczak mnogiej: pacjenci leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu W badaniu SWOG S0777 neutropenię 4. stopnia obserwowano z mniejszą częstością w grupie otrzymującej lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (RVd) niż w grupie otrzymującej schemat porównawczy - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) (odpowiednio 2,7% i 5,9%). Gorączkę neutropeniczną 4. stopnia zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej schemat RVd i w grupie otrzymującej schemat Rd (odpowiednio 0,0% i 0,4%). Pacjentów należy pouczyć o konieczności szybkiego zgłaszania epizodów gorączki. Konieczne może być przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki. Trombocytopenię 3. lub 4. stopnia obserwowano z większą częstością w grupie otrzymującej schemat RVd niż w grupie otrzymującej schemat porównawczy Rd (odpowiednio 17,2% i 9,4%). - Nowo rozpoznany szpiczak mnogiej: niekwalifikujący się do przeszczepienia pacjenci leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z niższą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (8,5% w grupach Rd [leczenie ciągłe] i Rd18 [leczenie w 18 czterotygodniowych cyklach], w porównaniu do 15% w grupie leczonej melfalanem / prednizonem / talidomidem). Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano z podobną częstością jak w grupie odniesienia (0,6% u pacjentów z grup Rd i Rd18 leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,7% w grupie otrzymującej melfalan / prednizon / talidomid). Trombocytopenię 3. i 4. stopnia obserwowano rzadziej u pacjentów z grup Rd i Rd18, niż u pacjentów z grupy odniesienia (odpowiednio, 8,1% vs 11,1%). - Nowo rozpoznany szpiczak mnogiej: niekwalifikujący się do przeszczepienia pacjenci leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem Skojarzone leczenie lenalidomidem, melfalanem i prednizonem w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z wyższą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (34,1% w grupie otrzymujących melfalan, prednizon i lenalidomid z kontynuacją lenalidomidem [MPR+R] oraz otrzymujących melfalan, prednizon i lenalidomid z kontynuacją placebo [MPR+p], w porównaniu do 7,8% w grupie MPp+p). Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia

obserwowano rzadko (1,7% w grupie MPR+R/MPR+p, w porównaniu do 0,0% w grupie MPp+p). Skojarzone leczenie lenalidomidem, melfalanem i prednizonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia (40,4% w grupach MPR+R/MPR+p, w porównaniu do 13,7% w grupie MPp+p). - Szpiczak mnogi: pacjenci, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia jest związane z większą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (5,1% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,6% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon). Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano rzadko (0,6% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon). Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia (odpowiednio 9,9% i 1,4% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do odpowiednio 2,3% i 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon). - Chłoniak grudkowy Stosowanie skojarzenia lenalidomidu z rytuksymabem u pacjentów z chłoniakiem grudkowym wiąże się z częstszym występowaniem neutropenii 3. lub 4. stopnia w porównaniu z pacjentami z grupy otrzymującej schemat placebo/rytuksymab. Gorączkę neutropeniczną oraz trombocytopenię 3. lub 4. stopnia częściej obserwowano w grupie leczonej schematem lenalidomid/rytuksymab. Zaburzenia czynności tarczycy Opisano przypadki niedoczynności i nadczynności tarczycy. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się optymalną kontrolę współistniejących chorób wpływających na czynność tarczycy. Zaleca się kontrolowanie czynności tarczycy na początku i podczas leczenia. Neuropatia obwodowa Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu, który może wywoływać ciężką neuropatię obwodową. Nie obserwowano zwiększonej częstości neuropatii obwodowej w powiązaniu ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednizonem, monoterapią lenalidomidem lub długotrwałym stosowaniem lenalidomidu w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim. Skojarzone leczenie lenalidomidem, dożylnym bortezomibem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania neuropatii obwodowej. Częstość była niższa, gdy bortezomib podawano podskórnie i ChPL bortezomibu. Reakcja typu „tumour flare” i zespół rozpadu guza W związku z działaniem przeciwnowotworowym lenalidomidu mogą wystąpić powikłania w postaci zespołu rozpadu guza (ang. TLS - *Tumour Lysis Syndrome*). Odnotowano przypadki TLS i reakcje typu „tumour flare” (ang. TFR - *Tumour Flare Reaction*), w tym przypadki zgonów. Ryzyko TLS i TFR dotyczy pacjentów z dużym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia. Należy zachować ostrożność rozpoczynając stosowanie lenalidomidu u tych pacjentów. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani, szczególnie w 1. cyklu lub w trakcie zwiększania dawki, i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności. - Chłoniak grudkowy Zaleca się ścisłe monitorowanie i przeprowadzenie dokładnej oceny w kierunku TFR. TFR może naśladować progresję choroby. U pacjentów, u których wystąpiła TFR 1. i 2. stopnia, objawy TFR kontrolowano podawaniem kortykosteroidów, NLPZ i (lub) opioidowych leków przeciwbólowych. Decyzję o rozpoczęciu terapii TFR należy podjąć po przeprowadzeniu dokładnej oceny klinicznej każdego pacjenta. Zaleca się ścisłe monitorowanie i przeprowadzenie dokładnej oceny w kierunku TLS. Pacjenci powinni być dobrze nawodnieni i oprócz cotygodniowego wykonywania badań biochemicznych powinni otrzymywać leczenie profilaktyczne TLS w ciągu pierwszego cyklu lub dłużej, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne U pacjentów leczonych lenalidomidem odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej i ciężkich reakcji skórnych, takich jak SJS, TEN i DRESS. Lekarze powinni udzielić pacjentom porady w zakresie przedmiotowych i podmiotowych objawów tych reakcji oraz poinformować ich o konieczności natychmiastowego zwrócenia się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia tych objawów. Należy zakończyć stosowanie lenalidomidu w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej, wysypki złuszczonej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS, TEN lub DRESS. Nie należy wznowiać leczenia po ustąpieniu tych reakcji. W przypadku wystąpienia innych form reakcji skórnej należy, w zależności od stopnia ciężkości, rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia. Ścisłe obserwacji należy poddać pacjentów, u których uprzednio występowały reakcje alergiczne w trakcie leczenia talidomidem, ze względu na odnotowane w literaturze przypadki wystąpienia reakcji krzyżowej pomiędzy lenalidomidem i talidomidem. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem nie powinni otrzymywać lenalidomidu. Drugie pierwotne nowotwory W badaniach klinicznych uprzednio leczonych pacjentów ze szpiczakiem otrzymujących lenalidomid i deksametazon obserwowano zwiększenie częstości innych pierwotnych nowotworów (ang. SPM - *second primary malignancies*) (3,98 na 100 osobolat) w porównaniu do grup kontrolnych (1,38 na 100 osobolat). Nieinwazyjne SPM obejmują podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry. Większość inwazyjnych SPM były to guzy lite. W badaniach klinicznych z udziałem niekwalifikujących się do przeszczepienia pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim obserwowano 4,9-krotne zwiększenie częstości występowania

hematologicznych SPM (przypadki ostrej białaczki szpikowej, zespołów mielodysplastycznych) u pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem do progresji (1,75 na 100 osobolat) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi melfalan w skojarzeniu z prednizonem (0,36 na 100 osobolat). Obserwowano 2,12-krotne zwiększenie częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów litych u osób otrzymujących lenalidomid (9 cykli) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (1,57 na 100 osobolat) w porównaniu z melfalanem w skojarzeniu z prednizonem (0,74 na 100 osobolat). U pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do progresji lub do 18 miesięcy, częstość występowania hematologicznych SPM (0,16 na 100 osobolat) nie była zwiększona w porównaniu do pacjentów otrzymujących melfalan w skojarzeniu z prednizonem (0,79 na 100 osobolat). Obserwowano 1,3-krotne zwiększenie częstości występowania SPM w postaci guzów litych u osób otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do progresji lub do 18 miesięcy (1,58 na 100 osobolat) w porównaniu z talidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (1,19 na 100 osobolat). U pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem częstość występowania hematologicznych SPM wynosiła 0,00-0,16 na 100 osobolat, natomiast częstość występowania SPM w postaci guzów litych wynosiła 0,21-1,04 na 100 osobolat. Zwiększone ryzyko drugich pierwotnych nowotworów związane z lenalidomidem jest istotne również w odniesieniu do NDMM po przeszczepieniu komórek macierzystych. Mimo że ryzyko to nie zostało jeszcze w pełni poznane, należy je brać pod uwagę, rozważając i stosując produkt Lenalidomide Grindeks w takim przypadku. Częstość występowania nowotworów hematologicznych, głównie ostrej białaczki szpikowej (ang. AML - *Acute Myeloid Leukemia*), zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic* - MDS) i nowotworów z komórek B (w tym chłoniaka Hodgkina), wynosiła 1,31 na 100 osobolat w grupie pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz 0,58 na 100 osobolat w grupie placebo (1,02 na 100 osobolat w przypadku pacjentów przyjmujących lenalidomid po ASCT oraz 0,60 na 100 osobolat w przypadku pacjentów nieprzyjmujących lenalidomidu po ASCT). Częstość występowania SPM w postaci guzów litych wynosiła 1,36 na 100 osobolat w grupie pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz 1,05 na 100 osobolat w grupie placebo (1,26 na 100 osobolat w przypadku pacjentów przyjmujących lenalidomid po ASCT oraz 0,60 na 100 osobolat w przypadku pacjentów nieprzyjmujących lenalidomidu po ASCT). Przed rozpoczęciem terapii lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem lub bezpośrednio po leczeniu z wykorzystaniem dużych dawek melfalanu i autologicznym przeszczepie komórek macierzystych należy uwzględnić ryzyko wystąpienia hematologicznego SPM. Przed leczeniem oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych metod przesiewowych czy występują u nich drugie pierwotne nowotwory oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami. Drugie nowotwory pierwotne w przebiegu chłoniaka grudkowego W badaniu z udziałem pacjentów z nawrotnym/opornymi na leczenie indolentnym chłoniakiem niezłazniczym (ang. iNHL - *indolent non-Hodgkin lymphoma*), w którym uczestniczyli także pacjenci z chłoniakami grudkowymi, nie zaobserwowano podwyższonego ryzyka wystąpienia SPM w grupie otrzymującej leczenie skojarzone lenalidomid/rytuksymab w porównaniu z grupą otrzymującą schemat placebo/rytuksymab. Hematologiczne SPM w postaci AML wystąpiły z częstością 0,29 na 100 osobolat w grupie otrzymującej leczenie skojarzone lenalidomid/rytuksymab i 0,29 na 100 osobolat wśród pacjentów otrzymujących schemat placebo/rytuksymab. Częstość występowania hematologicznych i litych SPM (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry, ang. NMSC - *non-melanoma skin cancers*) wynosiła 0,87 na 100 osobolat w grupie otrzymującej leczenie skojarzone lenalidomid/rytuksymab i 1,17 na 100 osobolat wśród pacjentów otrzymujących schemat placebo/rytuksymab, przy czym mediana czasu obserwacji wynosiła 30,59 miesiąca (zakres: 0,6-50,9 miesiąca). Przypadki NMSC stanowią zidentyfikowane zagrożenie i obejmują przypadki raka płaskonabłonkowego skóry lub raka podstawnkomórkowego skóry. Pacjentów należy monitorować w kierunku SPM. Rozważając leczenie lenalidomidem, należy wziąć pod uwagę zarówno potencjalne korzyści ze stosowania lenalidomidu, jak i ryzyko związane z SPM. Zaburzenia czynności wątroby U pacjentów leczonych lenalidomidem w terapii skojarzonej odnotowano przypadki niewydolności wątroby (w tym śmiertelne): ostra niewydolność wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby i mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby. Mechanizm ciężkiej hepatotoksyczności wywoływanej lekami jest nieznan, jednak w niektórych przypadkach, przebyte wirusowe zapalenie wątroby, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych oraz terapia antybiotykowa mogą stanowić czynniki ryzyka. Często zgłaszano występowanie nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby, zwykle bezobjawowych i ustępujących po przerwaniu leczenia. Po powrocie parametrów do wartości początkowych, można rozważyć leczenie mniejszą dawką. Lenalidomid jest wydalany przez nerki. Istotne jest dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w celu uniknięcia nadmiernego zwiększenia stężenia leku we krwi, gdyż może to zwiększyć ryzyko hematologicznych działań niepożądanych lub hepatotoksyczności. Zaleca się kontrolowanie czynności wątroby, zwłaszcza u pacjentów z przebyłym lub obecnie istniejącym wirusowym zakażeniem wątroby lub w przypadku jednoczesnego stosowania lenalidomidu z produktami leczniczymi,

o których wiadomo, że zaburzają czynność wątroby. Zakażenia z neutropenią lub bez neutropenii Pacjenci ze szpiczakiem mnogim są podatni na zakażenia, w tym zapalenie płuc. Większą częstość zakażeń obserwowano po zastosowaniu lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z NDMM niekwalifikujących się do przeszczepienia w porównaniu z leczeniem melfalanem, prednizonem i talidomidem (MPT) oraz u pacjentów z NDMM po ASCT, otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem w porównaniu z placebo. Zakażenia ≥ 3 . stopnia występowały przy neutropenii u mniej niż 1/3 pacjentów. Pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka zakażenia należy uważnie monitorować. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia pierwszych objawów zakażenia (np. kaszel, gorączka, itd.), co pozwoli na wczesne podjęcie leczenia i złagodzenie choroby. Reaktywacja zakażenia wirusowego U pacjentów otrzymujących lenalidomid zgłaszano przypadki reaktywacji zakażenia wirusowego, w tym ciężkie przypadki reaktywacji zakażenia wirusem półpaśca lub zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV). Niektóre przypadki reaktywacji zakażenia wirusowego zakończyły się zgonem. W niektórych przypadkach reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca prowadziła do wystąpienia rozsianego półpaśca, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego przez wirusa półpaśca lub ocznej postaci półpaśca, co wymagało tymczasowego wstrzymania lub przerwania podawania lenalidomidu i odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego. U pacjentów przyjmujących lenalidomid, którzy byli w przeszłości zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), rzadko zgłaszano reaktywację zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach choroba postępowała do ostrej niewydolności wątroby, powodując przerwanie leczenia lenalidomidem i wprowadzenie odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego. Przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B. U pacjentów potwierdzonym zakażeniem HBV zaleca się konsultację z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Należy zachować ostrożność podczas stosowania lenalidomidu u pacjentów z wcześniejszym zakażeniem HBV, w tym u pacjentów HBc dodatnich, ale HBsAg negatywnych. U tych pacjentów należy przez cały okres leczenia uważnie kontrolować, czy nie występują podmiotowe i przedmiotowe objawy aktywnego zakażenia HBV. Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa W przypadku stosowania lenalidomidu opisywano przypadki postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy, PML*), w tym przypadki śmiertelne. PML opisywano od kilku miesięcy do kilku lat po rozpoczęciu leczenia lenalidomidem. Przypadki te opisywano zwykle u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmowali deksametazon lub byli wcześniej poddawani chemioterapii immunosupresyjnej. Lekarz powinien monitorować pacjenta w regularnych odstępach czasu i brać pod uwagę PML w diagnostyce różnicowej u pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami neurologicznymi, zaburzeniami poznawczymi lub zaburzeniami zachowania. Pacjentów należy ponadto pouczyć o konieczności poinformowania swojego partnera / swojej partnerki lub opiekuna/opiekunki o stosowanym leczeniu, gdyż mogą oni/one zauważać objawy, których pacjent nie jest świadom. Diagnostyka w kierunku PML opiera się na badaniu neurologicznym, badaniu mózgu metodą rezonansu magnetycznego oraz badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC (JCV) metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej (ang. *polymerase chain reaction, PCR*) albo biopsji mózgu z badaniem w kierunku JCV. Ujemny wynik badania PCR w kierunku JCV nie wyklucza obecności PML. W przypadku niemożności ustalenia innego rozpoznania należy przeprowadzić dodatkową obserwację i diagnostykę. W przypadku podejrzenia PML dalsze podawanie produktu leczniczego należy wstrzymać do wykluczenia PML. Jeśli rozpoznanie PML zostanie potwierdzone, lenalidomid należy na stałe odstawić. - Pacjenci z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim Częstość występowania przypadków nietolerancji (działania niepożądane 3. lub 4. stopnia, ciężkie działania niepożądane, przerwanie leczenia) była większa wśród pacjentów w wieku > 75 lat, ze szpiczakiem III stopnia, zgodnie z międzynarodowym systemem stopniowania, ISS, sprawnością w skali ECOG ≥ 2 lub klirensem kreatyniny < 60 ml/min, otrzymujących lenalidomid w terapii skojarzonej. Pacjenci powinni zostać poddani szczególnej obserwacji pod kątem tolerancji lenalidomidu w terapii skojarzonej, z uwzględnieniem wieku, szpiczaka III stopnia zaawansowania, sprawności w skali ECOG ≥ 2 lub klirensu kreatyniny < 60 ml/min. Zacma Zgłaszano większą częstość występowania zaćmy u pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu. Zaleca się regularne kontrolowanie wzroku. Nietolerancja laktozy Produkt Lenalidomide Grindeks zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Sód Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu” **Działania niepożądane. Streszczenie profilu bezpieczeństwa Nowo rozpoznany szpiczak mnogim: pacjenci po ASCT otrzymujący leczenie podtrzymujące lenalidomidem** Do określenia działań niepożądanych odnotowanych w badaniu CALGB 100104 zastosowano podejście zachowawcze. Działania niepożądane wymienione poniżej obejmowały zarówno zdarzenia po HDM/ASCT, jak i z okresu leczenia podtrzymującego. Druga analiza, w której zidentyfikowano zdarzenia występujące po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego wskazuje, że częstości podane poniżej mogą być większe niż

faktycznie obserwowano podczas leczenia podtrzymującego. Działania niepożądane odnotowane w trakcie badania IFM 2005-02 obejmowały tylko okres leczenia podtrzymującego. Ciężkimi działaniami niepożądanymi, które obserwowano częściej ($\geq 5\%$) podczas terapii podtrzymującej lenalidomidem niż podczas stosowaniu placebo, były: - Zapalenie płuc (10,6%; termin złożony) w badaniu IFM 2005-02, - Zakażenie płuc (9,4% [9,4% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego]) w badaniu CALGB 100104. W badaniu IFM 2005-02 działaniami niepożądanymi, które obserwowano częściej po zastosowaniu lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym niż po podaniu placebo, były: neutropenia (60,8%), zapalenie oskrzeli (47,4%), biegunka (38,9%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (34,8%), skurcze mięśni (33,4%), leukopenia (31,7%), astenia (29,7%), kaszel (27,3%), trombocytopenia (23,5%), zapalenie żołądka i jelit (22,5%) oraz gorączka (20,5%). W badaniu CALGB 100104 działaniami niepożądanymi, które obserwowano częściej po zastosowaniu lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym niż po podaniu placebo, były: neutropenia (79,0% [71,9% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego]), trombocytopenia (72,3% [61,6%]), biegunka (54,5% [46,4%]), wysypka (31,7% [25,0%]), zakażenie górnych dróg oddechowych (26,8% [26,8%]), zmęczenie (22,8% [17,9%]), leukopenia (22,8% [18,8%]) i niedokrwistość (21,0% [13,8%]). Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci otrzymujący lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu W badaniu SWOG S0777 następujące ciężkie działania niepożądane obserwowano częściej ($\geq 5\%$) w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z dożylnym bortezomibem i deksametazonem niż w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem: - niedociśnienie tętnicze (6,5%), zakażenie płuc (5,7%), odwodnienie (5,0%). Następujące działania niepożądane obserwowano częściej w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem niż w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem: zmęczenie (73,7%), neuropatia obwodowa (71,8%), trombocytopenia (57,6%), zaparcie (56,1%), hipokalcemia (50,0%). Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: niekwalifikujący się do przeszczepienia pacjenci otrzymujący lenalidomid w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu Ciężkimi działaniami niepożądanymi, które obserwowano częściej ($\geq 5\%$) podczas stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu (Rd i Rd18) niż po podaniu melfalanu, prednizonu i talidomidu (MPT), były: - Zapalenie płuc (9,8%); - Niewydolność nerek (w tym postać ostra) (6,3%). Działaniami niepożądanymi, które obserwowano częściej po podaniu Rd lub Rd18 niż po podaniu MPT, były: biegunka (45,5%), zmęczenie (32,8%), ból pleców (32,0%), astenia (28,2%), bezsenność (27,6%), wysypka (24,3%), zmniejszony apetyt (23,1%), kaszel (22,7%), gorączka (21,4%) i skurcze mięśni (20,5%). Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: niekwalifikujący się do przeszczepienia pacjenci otrzymujący lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem Ciężkie działania niepożądane obserwowano częściej ($\geq 5\%$) u pacjentów otrzymujących melfalan, prednizon i lenalidomid, a następnie leczenie podtrzymujące lenalidomidem (MPR+R) albo melfalan, prednizon i lenalidomid, a następnie placebo (MPR+p) niż u pacjentów otrzymujących melfalan i prednizon i placebo, a następnie placebo (MPp+p), były: - Gorączka neutropeniczna (6,0%); - Niedokrwistość (5,3%). Działaniami niepożądanymi, które obserwowano częściej po zastosowaniu schematu MPR+R lub MPR+p niż po zastosowaniu MPp+p, były: neutropenia (83,3%), niedokrwistość (70,7%), trombocytopenia (70,0%), leukopenia (38,8%), zaparcie (34,0%), biegunka (33,3%), wysypka (28,9%), gorączka (27,0%), obrzęki obwodowe (25,0%), kaszel (24,0%), zmniejszony apetyt (23,7%) i astenia (22,0%). Szpiczak mnogi: pacjenci, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia W dwóch kontrolowanych placebo badaniach III fazy 353 pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymywało lenalidomid z deksametazonem, a 351 pacjentów otrzymywało placebo z deksametazonem. Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które obserwowano częściej po podaniu lenalidomidu z deksametazonem niż po podaniu placebo z deksametazonem, były: - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna); - Neutropenia 4. stopnia. Działaniami niepożądanymi, które w badaniach klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego (MM-009 i MM-010) występowały częściej po podaniu lenalidomidu z deksametazonem niż po podaniu placebo z deksametazonem, były: zmęczenie (43,9%), neutropenia (42,2%), zaparcie (40,5%), biegunka (38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), trombocytopenia (21,5%) i wysypka (21,2%). Zespoły mielodysplastyczne Ogólny profil bezpieczeństwa lenalidomidu określono na podstawie danych łącznie od 286 pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, uczestniczących w jednym badaniu II fazy i jednym badaniu III fazy. W badaniu II fazy wszystkich 148 pacjentów otrzymywało lenalidomid. W podwójnie zaślepionej części badania III fazy 69 pacjentów otrzymywało lenalidomid w dawce 5 mg, 69 pacjentów lenalidomid w dawce 10 mg, a 67 pacjentów placebo. Większość działań niepożądanych występowała podczas pierwszych 16 tygodni leczenia lenalidomidem. Ciężkimi działaniami niepożądanymi, były: - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna); - Neutropenia 3. lub 4. stopnia, gorączka neutropeniczna oraz trombocytopenia 3. lub 4. stopnia. Najczęściej obserwowanymi w badaniu III fazy działaniami niepożądanymi, które występowały częściej w grupach otrzymujących lenalidomid niż w grupie kontrolnej, były: neutropenia (76,8%), trombocytopenia (46,4%), biegunka (34,8%), zaparcie (19,6%), nudności (19,6%), świąd (25,4%), wysypka (18,1%), zmęczenie (18,1%) i skurcze mięśni

(16,7%). Chłoniak z komórek płaszczą Ogólny profil bezpieczeństwa lenalidomidu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą określono na podstawie danych od 254 pacjentów biorących udział w randomizowanym, kontrolowanym badaniu II fazy MCL-002. Ponadto do danych włączono działania niepożądane z uzupełniającego badania MCL-001. Ciężkimi działaniami niepożądanymi, które w badaniu MCL-002 obserwowano częściej (różnica ≥ 2 punktów procentowych) w grupie otrzymującej lenalidomid niż w grupie kontrolnej, były: - Neutropenia (3,6%), - Zatorowość płucna (3,6%), - Biegunka (3,6%). Najczęściej obserwowanymi w badaniu MCL-002 działaniami niepożądanymi, które występowały częściej w grupie otrzymującej lenalidomid niż w grupie kontrolnej, były: neutropenia (50,9%), niedokrwistość (28,7%), biegunka (22,8%), zmęczenie (21,0%), zaparcie (17,4%), gorączka (16,8%) i wysypka (w tym alergiczne zapalenie skóry) (16,2%). W badaniu MCL-002 stwierdzono widoczne, ogólne zwiększenie liczby wczesnych zgonów (w ciągu 20 tygodni). U pacjentów z dużym rozmiarem guza przed rozpoczęciem leczenia istnieje zwiększone ryzyko wczesnego zgonu; odnotowano 16/81 (20%) wczesnych zgonów u pacjentów otrzymujących lenalidomid i 2/28 (7%) wczesnych zgonów w grupie kontrolnej. W ciągu 52 tygodni wartości te wynosiły odpowiednio 32/81 (39,5%) oraz 6/28 (21%). W trakcie 1. cyklu przerwano leczenie u 11/81 (14%) pacjentów z dużym rozmiarem guza w grupie otrzymującej lenalidomid i u 1/28 (4%) pacjenta z grupy kontrolnej. Głównym powodem przerwania leczenia w 1. cyklu u pacjentów z dużym rozmiarem guza w grupie otrzymującej lenalidomid były działania niepożądane 7/11 (64%). Duży rozmiar guza zdefiniowano jako co najmniej jedną zmianę o średnicy ≥ 5 cm lub 3 zmiany o średnicy ≥ 3 cm. Chłoniak grudkowy Ogólny profil bezpieczeństwa lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym opiera się na danych pochodzących od 294 pacjentów uczestniczących w randomizowanym badaniu fazy III z grupą kontrolną, NHL-007. Poniżej uwzględniono ponadto działania niepożądane pochodzące z badania uzupełniającego NHL-008. Ciężkie działania niepożądane, które w badaniu NHL-007 obserwowano najczęściej (z różnicą co najmniej 1 punktu procentowego) w grupie leczonej według schematu lenalidomid/rytuksymab w porównaniu z grupą otrzymującą schemat placebo/rytuksymab, to: - gorączka neutropeniczna (2,7%), - zatorowość płucna (2,7%), - zapalenie płuc (2,7%). W badaniu NHL-007 do działań niepożądanych obserwowanych częściej w grupie otrzymującej schemat lenalidomid/rytuksymab niż w grupie otrzymującej schemat placebo/rytuksymab (z różnicą częstości między grupami wynoszącą co najmniej 2%) należały: neutropenia (58,2%), biegunka (30,8%), leukopenia (28,8%), zaparcie (21,9%), kaszel (21,9%) i zmęczenie (21,9%). Zestawienie działań niepożądanych Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych lenalidomidem przedstawiono niżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącym nasileniem. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Poniżej działania niepożądane włączono do odpowiedniej kategorii zgodnie z największą częstością odnotowaną w którymkolwiek z głównych badań klinicznych. Podsumowanie działań, które wystąpiły podczas monoterapii szpiczaka mnogiego Poniżej przedstawiono dane zebrane podczas badań u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim po ASCT, otrzymujących lenalidomid w leczeniu podtrzymującym. Danych nie korygowano względem dłuższego czasu trwania leczenia w grupach otrzymujących lenalidomid, kontynuowanego do wystąpienia progresji choroby w porównaniu z grupami placebo w głównych badaniach dotyczących szpiczaka mnogiego. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących lenalidomid w leczeniu podtrzymującym Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Zapalenie płuc^a, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie neutropeniczne, zapalenie oskrzeli^o, grypa^o, zapalenie żołądka i jelit^o, zapalenie zatok, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, nieżyt nosa; Często: Zakażenie^o, zakażenie układu moczowego^{o*}, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie płuc. Działania niepożądane stopnia 3-4.: Bardzo często: Zapalenie płuc^a, zakażenie neutropeniczne; Często: Posocznica^{a,b}, bakteriemia, zakażenie płuc^o, bakteryjne zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli^o, grypa^o, zapalenie żołądka i jelit^o, zakażenie wirusem *Herpes zoster*^o, zakażenie^o. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) Wszystkie działania niepożądane: Często: Zespół mielodysplastyczny^{o*}. Zaburzenia krwi i układu chłonnego Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Neutropenia^{a,o}, gorączka neutropeniczna^{a,o}, trombocytopenia^{a,o}, niedokrwistość, leukopenia^o, limfopenia. Działania niepożądane stopnia 3-4.: Bardzo często: Neutropenia^{a,o}, gorączka neutropeniczna^{a,o}, trombocytopenia^{a,o}, niedokrwistość, leukopenia^o, limfopenia; Często: Pancytopenia^o. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Hipokaliemia. Działania niepożądane stopnia 3-4.: Często: Hipokaliemia, odwodnienie. Zaburzenia układu nerwowego Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Parestezje; Często: Neuropatia obwodowa^c. Działania niepożądane stopnia 3-4.: Często: ból głowy. Zaburzenia naczyniowe Wszystkie działania niepożądane: Często: Zatorowość płucna^{o*}. Działania niepożądane stopnia 3-4.: Często: Zakrzepica żył głębokich^{a,o,d}. Zaburzenia układu oddechowego, klatki

piersiowej i śródpiersia Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Kaszel; Często: Dusznosc^o, niezbyt nosa. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Dusznosc^o. *Zaburzenia żołądka i jelit* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Biegunka, zaparcie, ból brzucha, nudności; Często: Wymioty, ból w nadbrzuszu. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Biegunka, wymioty, nudności. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Wysypka, świąd. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Kurcze mięśni; Często: Ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Zmęczenie, astenia, gorączka. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Zmęczenie, astenia.^o Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w trakcie badań klinicznych u pacjentów z nowo rozpoznanyim szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych. * Dotyczy tylko ciężkich polekowych działań niepożądanych. ^ Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”. ^a Złożony termin „zapalenie płuc” obejmuje następujące terminy (poziom Preferred Terms): odoskrzelowe zapalenie płuc, zapalenie płuc płatowe, zapalenie płuc wywołane przez Pneumocystis jiroveci, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez Klebsiella pneumoniae, zapalenie płuc wywołane przez Legionella pneumophila, mykoplazmowe zapalenie płuc, pneumokokowe zapalenie płuc, paciorkowcowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc, zaburzenia dotyczące płuc, zapalenie płuc. ^b Złożony termin „posocznica” obejmuje następujące terminy (poziom Preferred Terms): posocznica bakteryjna, posocznica pneumokokowa, wstrząs septyczny, posocznica gronkowcowa. ^c Złożony termin „neuropatia obwodowa” obejmuje następujące terminy (poziom Preferred Terms): neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, polineuropatia. ^d Złożony termin „zakrzepica żył głębokich” obejmuje następujące terminy (poziom Preferred Terms): zakrzepica żył głębokich, zakrzepica, zakrzepica żylna. *Zestawienie dla terapii skojarzonej w szpiczaku mnogim* Poniżej przedstawiono dane zebrane podczas badań klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących leczenie skojarzone. Dane nie zostały skorygowane o dłuższy czas leczenia w grupach otrzymujących lenalidomid do progresji choroby, w porównaniu do komparatora w kluczowych badaniach dotyczących szpiczaka mnogiego. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, deksametazonem lub melfalanem i prednizonem *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Zapalenie płuc^{o,oo}, zakażenie górnych dróg oddechowych^o, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (w tym zakażenia oportunistyczne)^o, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie oskrzeli^o, zapalenia błony śluzowej nosa; Często: Posocznica^{o,oo}, zakażenie płuc^{o,oo}, zakażenie układu moczowego^{o,oo}, zapalenie zatok^o. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Zapalenie płuc^{o,oo}, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (w tym zakażenia oportunistyczne)^o, zapalenie tkanki łącznej^{o,oo}, posocznica^{o,oo}, zakażenie płuc^{o,oo}, zapalenie oskrzeli^o, zakażenie układu oddechowego^{o,oo}, zakażenie układu moczowego^{o,oo}, zakażenie jelita cienkiego i okrężnicy. *Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)* Wszystkie działania niepożądane: Niezbyt często: Rak podstawnokomórkowy^{o,oo}, rak płaskonabłonkowy^{o,oo}. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Ostra białaczka szpikowa^o, zespół mielodysplastyczny^o, rak płaskonabłonkowy skóry^{o,oo}; Niezbyt często: Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek T^o, rak podstawnokomórkowy^{o,oo}, zespół rozpadu guza. *Zaburzenia krwi i układu chłonnego* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Neutropenia^{o,oo}, trombocytopenia^{o,oo}, niedokrwistość^o, zaburzenia krwotoczne^o, leukopenia, limfopenia; Często: Gorączka neutropeniczna^o, pancytopenia^o; Niezbyt często: Hemoliza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Bardzo często: Neutropenia^{o,oo}, trombocytopenia^{o,oo}, niedokrwistość^o, leukopenia, limfopenia; Często: Gorączka neutropeniczna^o, pancytopenia^o, niedokrwistość hemolityczna; Niezbyt często: Nadkrzepliwość, koagulopatia. *Zaburzenia układu immunologicznego* Wszystkie działania niepożądane: Niezbyt często: Nadwrażliwość^o. *Zaburzenia endokrynologiczne* Wszystkie działania niepożądane: Często: Niedoczynność tarczycy. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Hipokaliemia^{o,oo}, hiperglikemia, hipoglikemia, hipokalcemia^o, hiponatremia^o, odwodnienie^{o,oo}, zmniejszenie apetytu^{o,oo}, zmniejszenie masy ciała; Często: Hipomagnezemia, hiperurykemia, hiperkalcemia^o. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Hipokaliemia^{o,oo}, hiperglikemia, hipokalcemia^o, cukrzyca^o, hipofosfatemia, hiponatremia^o, hiperurykemia, dna moczanowa, odwodnienie^{o,oo}, zmniejszenie apetytu^{o,oo}, zmniejszenie masy ciała. *Zaburzenia psychiczne* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Depresja, bezsenność; Niezbyt często: Utrata libido. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Depresja, bezsenność. *Zaburzenia układu nerwowego* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Neuropatie obwodowe^{o,oo}, parestezja, zawroty głowy^{o,oo}, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy; Często: Ataksja, zaburzenia równowagi, omdlenia^{o,oo}, neuralgia, dyzestezja. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Bardzo często: Neuropatie obwodowe^{o,oo}; Często: Epizody mózgowo-naczyniowe^o, zawroty głowy^{o,oo}, omdlenie^{o,oo}, neuralgia; Niezbyt często:

Krwotok wewnątrzczaszkowy^Δ, przemijający napad niedokrwienny, udar niedokrwienny. *Zaburzenia oka* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Zaćma, niewyraźne widzenie; Często: Zmniejszona ostrość wzroku. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Zaćma; Niezbyt często: Utrata wzroku. *Zaburzenia ucha i błędnika* Wszystkie działania niepożądane: Często: Głuchota (w tym niedostuch), szum w uszach. *Zaburzenia serca* Wszystkie działania niepożądane: Często: Migotanie przedsionków^{Δ,ΔΔ}, bradykardia; Niezbyt często: Zaburzenia rytmu serca, wydłużenie odstępu QT, trzepotanie przedsionkowe, dodatkowe skurcze komorowe. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Zawał mięśnia sercowego (w tym ostry)^{Δ,Δ}, migotanie przedsionków^{Δ,ΔΔ}, zastoinowa niewydolność serca^Δ, tachykardia, niewydolność serca^{Δ,ΔΔ}, niedokrwienie mięśnia sercowego^Δ. *Zaburzenia naczyniowe* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Epizody żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej^Δ, głównie zakrzepica żył głębokich i zatorowości płucnej^{Δ,Δ,ΔΔ}, niedociśnienie tętnicze^{Δ,Δ}; Często: Nadciśnienie tętnicze, wybroczyny^Δ. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Bardzo często: Epizody żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej^Δ, głównie zakrzepica żył głębokich i zatorowości płucnej^{Δ,Δ,ΔΔ}; Często: Zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze^{Δ,Δ}, nadciśnienie tętnicze; Niezbyt często: Niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, wewnątrzczaszkowe, zakrzepowe zapalenie zatok żylnych czaszki. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Duszność^{Δ,ΔΔ}, krwawienie z nosa^Δ, kaszel; Często: Zaburzenia głosu. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Ostre wyczerpanie oddechowe^Δ, duszność^{Δ,ΔΔ}, ból opłucnowy^{Δ,Δ}, hipoksja^{Δ,Δ}. *Zaburzenia żołądka i jelit* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Biegunka^{Δ,ΔΔ}, zaparcie^Δ, ból brzucha^Δ, nudności, wymioty^{Δ,Δ}, niestrawność, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej; Często: Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodu trawiennego i krwawienie z dziąseł)^{Δ,ΔΔ}, zaburzenia połykania; Niezbyt często: Zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Krwawienie z przewodu pokarmowego^{Δ,Δ,ΔΔ}, niedrożność jelita cienkiego^{Δ,Δ}, biegunka^{Δ,Δ}, zaparcie^Δ, ból brzucha^{Δ,Δ}, nudności, wymioty^{Δ,Δ}. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej; Często: Uszkodzenie komórek wątroby^{Δ,Δ}, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby^Δ, hiperbilirubinemia; Niezbyt często: Niewydolność wątroby^Δ. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Zastój żółci^Δ, hepatotoksyczność, uszkodzenie komórek wątroby^{Δ,Δ}, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby^Δ; Niezbyt często: Niewydolność wątroby^Δ. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Wysypki^{Δ,Δ}, świąd; Często: Pokrzywka, nadmierne pocenie się, suchość skóry, nadmierna pigmentacja skóry, wyprysk, rumień; Niezbyt często: Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi^{Δ,Δ}, odbarwienie skóry, reakcja fotowrażliwości. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Wysypki^{Δ,Δ}; Niezbyt często: Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi^{Δ,Δ}. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Osłabienie mięśni^{Δ,Δ}, kurcze mięśni, bóle kostne^Δ, dyskomfort oraz bóle mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (w tym ból pleców^{Δ,Δ,Δ}), ból kończyn, ból mięśni, ból stawów^Δ; Często: Obrzęk stawów. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Osłabienie mięśni^{Δ,Δ}, bóle kostne^Δ, dyskomfort oraz bóle mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (w tym ból pleców^{Δ,Δ,Δ}); Niezbyt często: Obrzęk stawów. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Niewydolność nerek (w tym postać ostra)^{Δ,Δ,Δ}; Często: Krwimocz^Δ, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu; Niezbyt często: Nabyty zespół Fanconiego. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Niezbyt często: Martwica kanalików nerkowych. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi* Wszystkie działania niepożądane: Często: Zaburzenia wzwodu. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Zmęczenie^{Δ,Δ,Δ}, obrzęk (w tym obrzęki obwodowe), gorączka^{Δ,Δ,Δ}, astenia, objawy grypopodobne (w tym gorączka, kaszel, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból głowy i dreszcze); Często: Ból w klatce piersiowej^{Δ,Δ,Δ}, letarg. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Bardzo często: Zmęczenie^{Δ,Δ,Δ}; Często: Obrzęk obwodowy, gorączka^{Δ,Δ,Δ}, astenia. *Badania diagnostyczne* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi; Często: Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego. *Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach* Wszystkie działania niepożądane: Często: Upadki, stłuczenie^Δ. ΔΔ Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych u pacjentów z NDMM, którzy otrzymywali lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. ^ Patrz charakterystyka produktu leczniczego Δ Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w trakcie badań klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednizonem + Dotyczy tylko ciężkich polekowych działań niepożądanych. * Przypadki raka płaskonabłonkowego skóry zgłaszano w badaniach klinicznych u wcześniej leczonych pacjentów ze szpiczakiem podczas stosowania lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu z kontrolami. ** Przypadki raka płaskonabłonkowego skóry zgłaszano w badaniach klinicznych u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem podczas stosowania lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu z kontrolami. *Podsumowanie dla monoterapii* Poniżej są dane pochodzące z głównych badań, w których stosowano lenalidomid w monoterapii zespołów mielodysplastycznych i chłoniaka

z komórek płaszczka. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi leczonych lenalidomidem # Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (w tym zakażenia oportunistyczne)^o. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Bardzo często: Zapalenie płuc^o; Często: Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (w tym zakażenia oportunistyczne)^o, zapalenie oskrzeli. Zaburzenia krwi i układu chłonnego Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Trombocytopenia^o, neutropenia^o, leukopenia. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Bardzo często: Trombocytopenia^o, neutropenia^o, leukopenia; Często: Gorączka neutropeniczna^o. Zaburzenia endokrynologiczne Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Niedoczynność tarczycy. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Zmniejszenie apetytu; Często: Przeladowanie żelazem, zmniejszenie masy ciała. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Hiperglikemia^o, zmniejszenie apetytu. Zaburzenia psychiczne Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Zmiany nastroju^o. Zaburzenia układu nerwowego Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Zawroty głowy, ból głowy; Często: Parestezje. Zaburzenia serca Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Ostry zawał mięśnia sercowego^o, migotanie przedsionków^o, niewydolność serca^o. Zaburzenia naczyniowe Wszystkie działania niepożądane: Często: Nadciśnienie tętnicze, krwaki. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Epizody żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej^o. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Krwawienie z nosa^o. Zaburzenia żołądka i jelit Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Biegunka^o, ból brzucha (w tym ból w nadbrzuszu), nudności, wymioty, zaparcie; Często: Suchość w jamie ustnej, niestrawność. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Biegunka^o, nudności, ból zęba. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Wszystkie działania niepożądane: Często: Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Wysypki, suchość skóry, świąd. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Wysypki, świąd. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Kurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe (w tym ból pleców^o i ból kończyn), ból stawów, ból mięśni. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Ból pleców^o. Zaburzenia nerek i dróg moczowych Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Niewydolność nerek^o. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Zmęczenie, obrzęki obwodowe, objawy grypopodobne (w tym gorączka, kaszel, zapalenie gardła, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból głowy). Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Gorączka. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Upadki.

^ Patrz Charakterystyka produktu leczniczego. ◇ Działania niepożądane zgłaszano jako ciężkie w badaniach klinicznych dotyczących zespołów mielodysplastycznych. ~Zmiany nastroju zgłaszano jako częste ciężkie działanie niepożądane w badaniu III fazy dotyczącym zespołów mielodysplastycznych; nie odnotowano działania stopnia 3. lub 4. Zastosowany algorytm włączenia do ChPL: wszystkie działania niepożądane wychwycone przez algorytm dla badania III fazy zostają włączone do ChPL dla UE. W odniesieniu do tych działań niepożądanych podjęto dodatkowe sprawdzenie częstości z zastosowaniem algorytmu dla badania II fazy. Jeśli częstość danego działania w badaniu II fazy była większa niż w badaniu III fazy, działanie to włączano do ChPL dla UE i przypisywano mu częstość, z jaką było zgłaszane w badaniu II fazy. # Algorytm zastosowany dla zespołów mielodysplastycznych: - Badanie III fazy dotyczące zespołów mielodysplastycznych (w podwójnie zaślepionej populacji, różnica między lenalidomidem w dawce 5 mg /10 mg a placebo według początkowego schematu dawkowania, występująca u co najmniej 2 osób); - Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w grupie otrzymującej lenalidomid i $\geq 2\%$ różnica w odsetku między grupą lenalidomidu a grupą placebo. - Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane stopnia 3. lub 4 u 1% uczestników otrzymujących lenalidomid i $\geq 1\%$ różnica w odsetku między grupą lenalidomidu a grupą placebo. - Wszystkie związane z leczeniem ciężkie działania niepożądane u 1% osób otrzymujących lenalidomid i $\geq 1\%$ różnica w odsetku między grupą lenalidomidu a grupą placebo. - Badanie II fazy dotyczące zespołów mielodysplastycznych; - Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w grupie lenalidomidu. - Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane stopnia 3. lub 4 występujące z częstością 1% w grupie lenalidomidu. - Wszystkie związane z leczeniem ciężkie działania niepożądane występujące z częstością 1% w grupie lenalidomidu. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, leczonych lenalidomidem Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (w tym zakażenia oportunistyczne)^o, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie płuc^o. Często: Zapalenie zatok. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (w tym zakażenia oportunistyczne)^o, zapalenie płuc^o. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) Wszystkie działania niepożądane: Często: Reakcja typu „tumour flare” Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Reakcja typu „tumour flare”, rak płaskonabłonkowy skóry^o,

rak podstawnomórkowy^o. *Zaburzenia krwi i układu chłonnego* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Trombocytopenia^o, neutropenia^o, leukopenia^o, niedokrwistość^o. Często: Gorączka neutropeniczna^o. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Bardzo często: Trombocytopenia^o, neutropenia^o, niedokrwistość^o; Często: Gorączka neutropeniczna^o, leukopenia^o. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, hipokaliemia; Często: Odwodnienie^o. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Odwodnienie^o, hiponatremia, hipokalcemia. *Zaburzenia psychiczne* Wszystkie działania niepożądane: Często: Bezsenność. *Zaburzenia układu nerwowego* Wszystkie działania niepożądane: Często: Zaburzenia smaku, ból głowy, neuropatia obwodowa. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Obwodowa neuropatia czuciowa, letarg. *Zaburzenia ucha i błędnika* Wszystkie działania niepożądane: Często: Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego. *Zaburzenia serca* Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Zawał mięśnia sercowego (w tym ostry)^o, niewydolność serca. *Zaburzenia naczyniowe* Wszystkie działania niepożądane: Często: Niedociśnienie tętnicze^o. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Zakrzepica żył głębokich^o, zator płucny^o, niedociśnienie tętnicze^o. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Duszność^o. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Duszność^o. *Zaburzenia żołądka i jelit* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Biegunka, nudności^o, wymioty^o, zaparcie; Często: Ból brzucha^o. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Biegunka^o, ból brzucha^o, zaparcie. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Wysypki (w tym alergiczne zapalenie skóry), świąd; Często: Nocne poty, suchość skóry. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Wysypki. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Skurcze mięśni, ból pleców; Często: Ból stawów, ból kończyn, osłabienie mięśni^o. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Ból pleców, osłabienie mięśni^o, ból stawów, ból kończyn. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych* Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Niewydolność nerek^o. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Zmęczenie, astenia^o, obrzęki obwodowe, objawy grypopodobne (w tym gorączka^o, kaszel); Często: Dreszcze. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Gorączka^o, astenia^o, zmęczenie.

^ Patrz Charakterystyka produktu leczniczego. ◇ Działania niepożądane zgłaszano jako ciężkie w badaniach klinicznych dotyczących chłoniaka z komórek płaszczka. Dla chłoniaka z komórek płaszczka zastosowano algorytm: - Kontrolowane badanie II fazy dotyczące chłoniaka z komórek płaszczka; - Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w grupie otrzymującej lenalidomid i $\geq 2\%$ różnica w odsetku między grupą lenalidomidu a grupą kontrolną. - Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane stopnia 3. lub 4. występujące u $\geq 1\%$ uczestników otrzymujących lenalidomid i $\geq 1\%$ różnica w odsetku między grupą lenalidomidu a grupą kontrolną. - Wszystkie związane z leczeniem ciężkie działania niepożądane występujące u $\geq 1\%$ osób otrzymujących lenalidomid i $\geq 1\%$ różnica w odsetku między grupą lenalidomidu a grupą kontrolną. - Jednoramienne badanie II fazy dotyczące chłoniaka z komórek płaszczka: - Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane występujące u $\geq 5\%$ uczestników. - Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane stopnia 3. lub 4. Występujące u ≥ 2 uczestników. - Wszystkie związane z leczeniem ciężkie działania niepożądane występujące u ≥ 2 uczestników. *Zestawienie dla terapii skojarzonej chłoniaków grudkowych* Poniżej są dane zgromadzone w czasie kluczowych badań (NHL-007 i NHL-008) z zastosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów z chłoniakami grudkowymi. *Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów z chłoniakami grudkowymi otrzymujących lenalidomid* *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Zakażenie górnych dróg oddechowych; Często: Zapalenie płuc^o, grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zakażenie układu moczowego. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Zapalenie płuc^o, posocznica^o, zakażenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie zatok, zapalenie układu moczowego, zapalenie tkanki łącznej^o. *Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Reakcja typu „tumour flare” (TFR)^o; Często: Rak kolczystokomórkowy skóry^o.^o.⁺. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Rak podstawnomórkowy^o. *Zaburzenia krwi i układu chłonnego* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Neutropenia^o, niedokrwistość^o, małopłytkowość^o, leukopenia^o, limfopenia^o. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Bardzo często: Neutropenia^o; Często: Niedokrwistość^o, małopłytkowość^o, gorączka neutropeniczna^o, pancytopenia, leukopenia^o, limfopenia^o. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Zmniejszone tężnienie, hipokaliemia; Często: Hipofosfatemia, odwodnienie. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Odwodnienie, hiperkalcemia^o, hipokaliemia, hipofosfatemia, hiperurykemia. *Zaburzenia psychiczne* Wszystkie działania niepożądane: Często: Depresja, bezsenność. *Zaburzenia układu nerwowego* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Ból głowy, zawroty głowy; Często: Czuciowa neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Omdlenie. *Zaburzenia serca* Wszystkie działania niepożądane: Niezbyt często: Zaburzenia rytmu serca^o. *Zaburzenia naczyniowe* Wszystkie działania niepożądane: Często: Niedociśnienie tętnicze. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Zatorowość płucna^o, niedociśnienie

tętnicze. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Dusznosc^o, kaszel; Często: Ból jamy ustnej i gardła, zaburzenia głosu. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Dusznosc^o. *Zaburzenia żołądka i jelit* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Ból brzucha^o, biegunka, zaparcia, nudności, wymioty, niestrawność; Często: Ból w nadbrzuszu, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość w jamie ustnej. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Ból brzucha^o, biegunka, zaparcia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Wysypka^a, świąd; Często: Suchość skóry, poty nocne, rumień. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Wysypka^a, świąd. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Skurcze mięśni, ból pleców, bóle stawów; Często: Ból kończyn, osłabienie mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, ból szyi. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Osłabienie mięśni, ból szyi. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych* Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Ostre uszkodzenie nerek^o. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Gorączka, zmęczenie, astenia, obrzęki obwodowe; Często: Złe samopoczucie, dreszcze. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Często: Zmęczenie, astenia. *Badania diagnostyczne* Wszystkie działania niepożądane: Bardzo często: Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej; Często: Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi. ^ Patrz Charakterystyka produktu leczniczego. Algorytm stosowany dla chłoniaków grudkowych: Badanie fazy III z grupą kontrolną: - ADR (niepożądane działanie leku, ang. *adverse drug reaction*) w badaniu NHL-007 - wszystkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia u $\geq 5,0\%$ pacjentów w grupie leczonej według schematu skojarzonego lenalidomid/rytuksymab z częstością (%) o co najmniej 2,0% wyższą w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu z grupą kontrolną (populacja do oceny bezpieczeństwa). - ADR stopnia 3./4. w badaniu NHL-007 - wszystkie zdarzenia niepożądane stopnia 3./4. występujące w trakcie leczenia u co najmniej 1,0% pacjentów w grupie leczonej według schematu skojarzonego lenalidomid/rytuksymab z częstością o co najmniej 1,0% wyższą w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu z grupą kontrolną (populacja do oceny bezpieczeństwa). - Ciężkie ADR w badaniu NHL-007 - wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia u co najmniej 1,0% pacjentów w grupie leczonej według schematu skojarzonego lenalidomid/rytuksymab z częstością o co najmniej 1,0% wyższą w grupie leczonej według schematu lenalidomid/rytuksymab w porównaniu z grupą kontrolną (populacja do oceny bezpieczeństwa). Badanie z pojedynczą grupą badaną dotyczące FL - badanie fazy III: - ADR w badaniu NHL-008 - wszystkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia u $\geq 5,0\%$ pacjentów; - ADR stopnia 3./4. w badaniu NHL-008 - wszystkie zdarzenia niepożądane stopnia 3./4. występujące w trakcie leczenia zgłoszone u $\geq 1,0\%$ pacjentów; - Ciężkie ADR w badaniu NHL-008 - wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia zgłoszone u $\geq 1,0\%$ pacjentów. \diamond Zdarzenia niepożądane zgłoszone jako ciężkie w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z chłoniakami grudkowymi + Dotyczy wyłącznie ciężkich działań niepożądanych leku. * Termin „wysypka” obejmuje następujące terminy preferowane (PT): wysypka i wysypka plamisto-grudkowa ** Termin „leukopenia” obejmuje następujące terminy preferowane (PT): leukopenia i obniżenie liczby białych krwinek. *** Termin „limfopenia” obejmuje następujące terminy preferowane (PT): limfopenia i obniżenie liczby limfocytów. Zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu zawierającego lenalidomid do obrotu Dodatkowo, poza działaniami niepożądanymi zgłoszonymi w kluczowych badaniach klinicznych, w poniższej tabeli opisane zostały działania zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane zgłoszone w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych lenalidomidem *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze* Wszystkie działania niepożądane: Częstość nieznaną: Zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca oraz zapalenia wątroby typu B. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Częstość nieznaną: Zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca oraz zapalenia wątroby typu B. *Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)* Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Rzadko: Zespół rozpadu guza. *Zaburzenia układu immunologicznego* Wszystkie działania niepożądane: Rzadko: Reakcja anafilaktyczna^a; Częstość nieznaną: Odrzucenie przeszczepionego narządu. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Rzadko: Reakcja anafilaktyczna^a. *Zaburzenia krwi i układu chłonnego* Wszystkie działania niepożądane: Częstość nieznaną: Nabyta hemofilia. *Zaburzenia endokrynologiczne* Wszystkie działania niepożądane: Często: Nadczynność tarczycy. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* Wszystkie działania niepożądane: Niezbyt często: Nadciśnienie płucne. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Rzadko: Nadciśnienie płucne; Częstość nieznaną: Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych. *Zaburzenia żołądka i jelit* Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Częstość nieznaną: Zapalenie trzustki, perforacja przewodu pokarmowego (w tym perforacja uchyłka, jelita cienkiego i grubego)^a. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych* Wszystkie działania niepożądane: Częstość nieznaną: Ostra niewydolność wątroby^a, toksyczne zapalenie wątroby^a, cytolityczne zapalenie wątroby^a, cholestatyczne zapalenie wątroby^a, mieszane cytolityczno/cholestatyczne zapalenie wątroby^a. Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Częstość nieznaną: Ostra niewydolność wątroby^a, toksyczne zapalenie wątroby^a.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Działania niepożądane stopnia 3.-4.: Niezbyt często: Obrzęk naczyńioruchowy; Rzadko: Zespół Stevensa-Johnsona[^], toksyczna nekroliczna naskórka[^]; Częstość nieznana: Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)[^]. [^] Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego. Opis wybranych działań niepożądanych Teratogenność Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, powodująca ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Lenalidomid wywoływał u małp wady rozwojowe podobne do opisywanych po zastosowaniu talidomidu. W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu u ludzi. Neutropenia i trombocytopenia - Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci po ASCT otrzymujący lenalidomid w leczeniu podtrzymującym Neutropenię 4. stopnia obserwowano z większą częstością w grupach otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem po ASCT niż w grupach placebo (odpowiednio, 32,1% i 26,7% [16,1% 28 i 1,8% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 16,4% i 0,7% w badaniu IFM 2005-02). Działania niepożądane związane z neutropenią występujące w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia lenalidomidem zgłaszano, odpowiednio, u 2,2% pacjentów w badaniu CALGB 100104 i u 2,4% pacjentów w badaniu IFM 2005-02. Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano z taką samą częstością w grupach otrzymujących podtrzymujące leczenie lenalidomidem i w grupach placebo w obu badaniach (odpowiednio, 0,4% i 0,5% [0,4% i 0,5% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 0,3% i 0% w badaniu IFM 2005-02). Trombocytopenię stopnia 3. i 4. obserwowano z większą częstością w grupach otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem po ASCT niż w grupach placebo (odpowiednio, 37,5% i 30,3% [17,9% i 4,1% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 13,0% i 2,9% w badaniu IFM 2005-02). - Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci otrzymujący lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu W badaniu SWOG S0777 neutropenię 4. stopnia obserwowano w grupie otrzymującej schemat Rvd w mniejszym stopniu niż w grupie otrzymującej schemat porównawczy Rd (odpowiednio 2,7% i 5,9%). Gorączkę neutropeniczną 4. stopnia zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej schemat Rvd i w grupie otrzymującej schemat Rd (odpowiednio 0,0% i 0,4%). Trombocytopenię 3. lub 4. stopnia obserwowano w grupie otrzymującej schemat Rvd w większym stopniu niż w grupie otrzymującej schemat porównawczy Rd (odpowiednio 17,2% i 9,4%). - Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: niekwalifikujący się do przeszczepienia pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim jest związane z mniejszą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (8,5% w grupach Rd i Rd18), w porównaniu do grupy MPT (15%). Gorączkę neutropeniczną 4. stopnia obserwowano rzadko (0,6% w grupach Rd i Rd18 w porównaniu do 0,7% w grupie MPT). Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim jest związane z mniejszą częstością występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia (8,1% w grupach Rd i Rd18), w porównaniu do grupy MPT (11%). - Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: niekwalifikujący się do przeszczepienia: pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem Skojarzone leczenie lenalidomidem, melfalanem i prednizonem u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (34,1% w grupach MPR+R/MPR+p), w porównaniu do grupy MPp+p (7,8%). Obserwowano większą częstość występowania epizodów gorączki neutropenicznej 4. stopnia (1,7% w grupach MPR+R/MPR+p, w porównaniu do 0,0% w grupie MPp+p). Skojarzone leczenie lenalidomidem, melfalanem i prednizonem u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia (40,4% w grupach MPR+R/MPR+p), w porównaniu grupy MPp+p (13,7%). - Szpiczak mnogi: pacjenci, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (5,1% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,6% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon). Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano rzadko (0,6% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon). Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia (odpowiednio 9,9% i 1,4% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do odpowiednio 2,3% i 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon). - Pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi U pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi leczenie lenalidomidem jest związane z wyższą częstością występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia (74,6% w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem, w porównaniu do 14,9% w grupie pacjentów przyjmujących placebo w badaniu fazy III). Epizody gorączki neutropenicznej 3. lub 4. stopnia obserwowano u 2,2% w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem, w porównaniu do 0,0% w grupie pacjentów przyjmujących placebo. Podawanie lenalidomidu jest związane z częstszym występowaniem trombocytopenii 3. lub 4. stopnia (37% w grupie pacjentów

leczonych lenalidomidem, w porównaniu do 1,5% w grupie pacjentów przyjmujących placebo w badaniu fazy III). - Pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka U pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka leczenie lenalidomidem wiąże się z większą częstością występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia (43,7% w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem, w porównaniu do 33,7% w grupie kontrolnej w badaniu fazy II). Epizody gorączki neutropenicznej 3. lub 4. stopnia obserwowano u 6,0% pacjentów otrzymujących lenalidomid, w porównaniu do 2,4% pacjentów w grupie kontrolnej. - Pacjenci z chłoniakiem grudkowym Stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem w chłoniaku grudkowym wiąże się z większą częstością występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia (odpowiednio 50,7% w grupie leczonej według schematu skojarzonego lenalidomid/rytuksymab i 12,2% w grupie otrzymującej schemat placebo/rytuksymab). Wszystkie przypadki neutropenii 3. lub 4. stopnia ustępowały po przerwaniu podawania lenalidomidu, obniżeniu jego dawki i (lub) zastosowaniu leczenia wspomagającego czynnikami wzrostu. Ponadto rzadko obserwowano gorączkę neutropeniczną (2,7% wśród pacjentów leczonych według schematu skojarzonego lenalidomid/rytuksymab i 0,7% wśród pacjentów otrzymujących schemat placebo/rytuksymab). Stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem wiąże się także z wyższą częstością występowania małopłytkowości 3. lub 4. stopnia (odpowiednio 1,4% w grupie leczonej według schematu skojarzonego lenalidomid/rytuksymab i 0% w grupie otrzymującej schemat placebo/rytuksymab). Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i w mniejszym stopniu leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi i z chłoniakiem z komórek płaszczka, są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Jednoczesne podawanie czynników wpływających na erytropoezę lub występujące w wywiadzie epizody zakrzepicy żył głębokich mogą również zwiększać ryzyko zakrzepicy u tych pacjentów. Zawał mięśnia sercowego U pacjentów przyjmujących lenalidomid odnotowano zawał mięśnia sercowego, w szczególności u tych ze znanymi czynnikami ryzyka. Zaburzenia krwotoczne Zaburzenia krwotoczne wymienione są w kilku jednostkach klasyfikacji układów i narządów: Zaburzenia krwi i układu chłonnego; zaburzenia układu nerwowego (krwotok wewnątrzczaszkowy); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (krwawienie z nosa); zaburzenia żołądka i jelit (krwawienie dziąseł, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z odbytu); zaburzenia nerek i dróg moczowych (krwimocz); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (stłuczenie); oraz zaburzenia naczyniowe (wybroczyny). Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne W związku ze stosowaniem lenalidomidu odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej oraz ciężkich reakcji skórnych, takich jak SJS, TEN i DRESS. W literaturze odnotowano przypadki wystąpienia reakcji krzyżowej pomiędzy lenalidomidem i talidomidem. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem, nie powinni otrzymywać lenalidomidu. Drugie pierwotne nowotwory Drugie pierwotne nowotwory, obejmujące głównie podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry, występowały w porównaniu z grupami kontrolnymi w badaniach klinicznych u leczonych uprzednio lenalidomidem i deksametazonem pacjentów ze szpiczakiem. Ostra białaczka szpikowa - Szpiczak mnogi W badaniach klinicznych obserwowano przypadki ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem lub bezpośrednio po HDM/ASCT. Podobnego zwiększenia częstości nie obserwowano w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy przyjmowali lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, w porównaniu do pacjentów przyjmujących talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. - Zespoły mielodysplastyczne Wyjściowe zmienne, w tym złożone zmiany cytogenetyczne i mutacje w obrębie genu TP53 wiążą się z progresją do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów zależnych od przetoczeń, u których występuje delecja 5q. Szacowane 2-letnie skumulowane ryzyko progresji do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z izolowaną delecją 5q wynosiło 13,8% w porównaniu z 17,3% u pacjentów z delecją 5q i dodatkowo jedną nieprawidłowością cytogenetyczną oraz 38,6% u pacjentów ze złożonym kariotypem. W analizie post-hoc wyników badania klinicznego dotyczącego stosowania lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, wskaźnik progresji w ciągu 2 lat do ostrej białaczki szpikowej (AML) wyniósł 27,5% u pacjentów, którzy uzyskali pozytywny wynik w teście IHC-p53 i 3,6% u pacjentów, którzy uzyskali ujemny wynik w teście IHC-p53 (p=0,0038). Spośród pacjentów z dodatnim wynikiem w teście IHC-p53 mniejszy wskaźnik progresji do ostrej białaczki szpikowej uzyskano u pacjentów, którzy uzyskali niezależność od przetoczeń (11,1%) niż u pacjentów nieodpowiadających na leczenie (34,8%). Zaburzenia wątroby Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane (częstość nieznana): ostra niewydolność wątroby i cholestaza (oba zaburzenia mogą prowadzić do zgonu), toksyczne zapalenie wątroby, cytologiczne zapalenie wątroby oraz mieszane cytologiczne/cholestatyczne zapalenie wątroby. Rabdomioliza Obserwowano rzadkie przypadki rabdomiolizy, niektóre z nich po zastosowaniu lenalidomidu jednocześnie ze statyną. Zaburzenia czynności tarczycy Opisano przypadki niedoczynności i nadczynności tarczycy. Reakcja typu „tumour flare” (TFR) i zespół rozpadu guza W badaniu MCL-002 TFR wystąpiła u około 10% pacjentów

leczonych lenalidomidem w porównaniu z 0% w grupie kontrolnej. Większość zdarzeń miała miejsce w 1. cyklu, wszystkie uznano za związane z leczeniem, i większości była 1. lub 2. stopnia. Pacjenci z wysokim wskaźnikiem MIPI w chwili rozpoznania i pacjenci z maszyną chorobą (co najmniej jedna zmiana z największą średnicą ≥ 7 cm) przed rozpoczęciem leczenia mogą znajdować się w grupie ryzyka dla TFR. W badaniu MCL-002 zgłoszono po jednym przypadku TLS w każdej z dwóch grup badanych. W uzupełniającym badaniu MCL-001 TFR wystąpiła u około 10% pacjentów. Wszystkie zgłoszenia dotyczyły zdarzeń 1. lub 2. stopnia i wszystkie oceniono jako związane z leczeniem. Większość wystąpiła w 1. cyklu leczenia. W badaniu MCL-001 nie zgłoszono żadnego przypadku TLS. W badaniu NHL-007 reakcję TFR zgłoszono u 19/146 (13,0%) pacjentów w grupie leczonej według schematu skojarzonego lenalidomid/rytuksymab w porównaniu do 1/148 (0,7%) pacjentów w grupie otrzymującej schemat placebo/rytuksymab. Większość przypadków reakcji TFR (18 z 19) zgłoszonych w grupie leczonej według schematu skojarzonego lenalidomid/rytuksymab wystąpiła w ciągu dwóch pierwszych cykli leczenia. U jednego pacjenta z chłoniakiem grudkowym w grupie leczonej według schematu skojarzonego lenalidomid/rytuksymab wystąpił epizod TFR o nasileniu 3. stopnia, czego nie stwierdzono u żadnego z pacjentów w grupie otrzymującej schemat placebo/rytuksymab. W badaniu NHL-008 u 7/177 (4,0%) pacjentów z chłoniakami grudkowymi wystąpiła reakcja TFR; (3 zgłoszone przypadki o 1. stopniu nasilenia, a 4 przypadki - o 2. stopniu nasilenia), przy czym 1 zgłoszony przypadek uznano za ciężki. W badaniu NHL-007 zespół TLS wystąpił u 2 pacjentów z chłoniakami grudkowymi (1,4%) w grupie leczonej według schematu skojarzonego lenalidomid/rytuksymab i nie wystąpił on u żadnego z pacjentów z chłoniakami grudkowymi w grupie otrzymującej schemat placebo/rytuksymab; u żadnego z pacjentów nie wystąpił epizod o nasileniu 3. lub 4. stopnia. Zespół TLS wystąpił u 1 pacjenta z chłoniakiem grudkowym (0,6%) w badaniu NHL-008. To pojedyncze zdarzenie zaklasyfikowano jako ciężkie działanie niepożądane o 3. stopniu nasilenia. W badaniu NHL-007 żaden z pacjentów nie musiał przerwać leczenia według schematu skojarzonego lenalidomid/rytuksymab z powodu TFR lub TLS. Zaburzenia żołądka i jelit Podczas leczenia lenalidomidem zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Może ona prowadzić do powikłań septycznych, które mogą prowadzić do zgonu. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS GRINDEKS, Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Łotwa. Tel.: +371 67083205, Faks: +370 67083505. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 25796, 25797, 25798, 25799, 25800, 25801, 25802. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania - Rpz.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. RECREOL, 50 mg/g, maść. Żółtawa maść o jednolitej konsystencji i specyficznym zapachu. **Skład jakościowy i ilościowy.** 1 g maści zawiera 50 mg deksopantenolu (*Dexpanthenolum*). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 g maści zawiera 250 mg lanoliny, 18 mg alkoholu cetylowego i 12 mg alkoholu stearylowego. **Wskazania do stosowania.** Leczenie wspomagające powierzchownych zmian skórnych o różnej genezie, poprzez nawilżenie bariery naskórkowej, wspomaganie epitelizacji, a następnie działanie przeciwzapalne i przeciwświądowe. **Dawkowanie i sposób podawania.** Dawkowanie O ile nie przepisano inaczej, u dorosłych i dzieci cienką warstwę deksopantenolu należy nakładać na zmienioną powierzchnię skóry raz lub kilka razy na dobę. Czas trwania leczenia zależy od rodzaju i przebiegu choroby. Pacjentów należy poinstruować o konieczności skontaktowania się z lekarzem, jeśli po upływie 14 dni objawy będą utrzymywać się lub ulegną pogorszeniu. Większość badań dotyczących miejscowego działania deksopantenolu była krótkoterminowa, zwykle około 3-4 tygodni. *Dzieci i młodzież* Deksopantenol może być stosowany u dzieci i młodzieży. *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby* Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. *Pacjenci w podeszłym wieku* Nie przeprowadzono badań u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starszych). Sposób podawania Do stosowania na skórę. **Przeciwwskazania** - Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - Podawanie na rany u pacjentów z hemofilią z powodu ryzyka ciężkiego krwawienia. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Należy unikać kontaktu deksopantenolu z oczami. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości, należy przerwać stosowanie deksopantenolu. Recreol zawiera alkohol cetylowy, alkohol stearylowy i lanolinę - może powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry). Ze względu na obecność parafiny, stosowanie leczenia w okolicy odbytowo-ściowej może wpłynąć na wytrzymałość prezerwatywy. **Ryzyko związane z łatwopalnością** Ten produkt leczniczy zawiera parafinę. Należy poinformować pacjentów, aby nie palili oraz nie zbliżali się do otwartego ognia ze względu na ryzyko poważnych oparzeń. Tkanina (odzież, pościel, opatrunki itp.), która miała kontakt z tym produktem leczniczym, łatwiej się pali i stanowi poważne zagrożenie pożarowe. Pranie odzieży i pościeli może zmniejszyć nagromadzenie się produktu leczniczego, ale nie całkowicie go z nich usunąć. **Działania niepożądane.** Działania niepożądane uszeregowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Zaburzenia układu immunologicznego** Bardzo rzadko: reakcje alergiczne. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** Bardzo rzadko: reakcje nadwrażliwości (np. zapalenie skóry/alergia i reakcje skórne wynikające z podrażnienia). Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS GRINDEKS, Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Łotwa, tel.: +371 67083320, fax: +371 67083505, e-mail: grindeks@grindeks.lv. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 26337 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza - OTC.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Neiraxin B, (100 mg/100 mg/1 mg/20 mg)/2 ml, roztwór do wstrzykiwań. Przezroczysty, czerwony roztwór, wolny od widocznych cząstek stałych. pH roztworu wynosi 4,4-4,8. **Skład jakościowy i ilościowy.** 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera: 50 mg pirydoksyny chlorowodoru (witamina B₆), 50 mg tiaminy chlorowodoru (witamina B₁), 0,5 mg cyjanokobalaminy (witamina B₁₂), 10 mg lidokainy chlorowodoru. Jedna ampułka (2 ml) zawiera: 100 mg pirydoksyny chlorowodoru (witamina B₆), 100 mg tiaminy chlorowodoru (witamina B₁), 1 mg cyjanokobalaminy (witamina B₁₂), 20 mg lidokainy chlorowodoru. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Alkohol benzylowy - 40 mg (20 mg/ml); sól - 12 mg; potas - 0,07 mg. **Wskazania do stosowania.** Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat. Leczenie hematologicznych i neurologicznych objawów, wynikających z przewlekłego niedoboru witamin B₁, B₆ i B₁₂. **Dawkowanie i sposób podawania.** Dawkowanie W przypadku, gdy występują ciężkie i dotkliwe objawy, zwykle podaje się jedno wstrzyknięcie (2 ml) raz na dobę, w celu uzyskania wysokiego stężenia substancji czynnych we krwi. Gdy przemianie faza ostra, a także w przypadku lżejszych objawów, podaje się jedno wstrzyknięcie 2 lub 3 razy w tygodniu. *Osoby w podeszłym wieku* Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. *Dzieci i młodzież* Produktu leczniczego Neiraxin B, roztwór do wstrzykiwań, nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat. **Sposób podania** Podanie domięśniowe. Roztwór do wstrzykiwań podaje się głęboko domięśniowo w celu uniknięcia działań niepożądanych ze strony układu krążenia. **Przeciwwskazania.** - Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. - Produkt leczniczy nie powinien być stosowany w przypadku ciężkich zaburzeń przewodzenia impulsów elektrycznych w sercu i w ostrej niewyrównanej niewydolności serca. - Ze względu na zawartość alkoholu benzylowego, produktu leczniczego nie wolno podawać noworodkom, a szczególnie wcześniakom. - Produktu leczniczego nie wolno stosować w okresie ciąży i karmienia piersią. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** Roztwór do wstrzykiwań powinien być podawany tylko domięśniowo (i.m.), nie dożylnie (i.v.), w celu uniknięcia działań niepożądanych ze strony układu krążenia. W sytuacji przypadkowego podania dożylnego, należy monitorować aktywność serca pacjenta (EKG) lub hospitalizować pacjenta, w zależności od ciężkości występujących objawów ze strony układu krążenia (arytmia, bradykardia). Substancje pomocnicze *Alkohol benzylowy:* - Dobowa dawka alkoholu benzylowego nie może przekroczyć 90 mg: u dzieci w wieku poniżej 3 lat może rozwinąć się zatrucie oraz reakcja anafilaktoidalna. - Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna). *Sól:* - Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. *Potas:* - Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od potasu”. **Działania niepożądane.** Działania niepożądane opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i na podstawie częstości występowania zdefiniowanej następująco: Bardzo często: ≥ 1/10, Często: ≥ 1/100 do < 1/10, Niezbyt często: ≥ 1/1 000 do < 1/100, Rzadko: ≥ 1/1 000 do < 1/1 000, Bardzo rzadko: < 1/10 000, Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zaburzenia układu immunologicznego Rzadko: reakcje nadwrażliwości (np. wysypka skórna, zatrzymanie oddechu, wstrząs, obrzęk naczynioruchowy). Alkohol benzylowy: reakcje nadwrażliwości. Zaburzenia układu nerwowego Częstość nieznana: zawroty głowy, zaburzenia świadomości. Zaburzenia serca Bardzo rzadko: tachykardia. Częstość nieznana: bradykardia, arytmia. Zaburzenia żołądka i jelit Częstość nieznana: wymioty. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo rzadko: nasilone pocienie się, trądzik, reakcje skórne ze świądem i pokrzywką. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Częstość nieznana: drgawki. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Częstość nieznana: reakcje systemowe, włączając pobudzenie i (lub) depresję ośrodkowego układu nerwowego (zaburzenia równowagi, zdenerwowanie, uczucie zagrożenia, euforia, splątanie, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, szumy uszne, niewyraźne lub podwójne widzenie, wymioty, uczucie zimna lub gorąca, uczucie drętwienia), mogą pojawić się w następstwie szybkiego wstrzyknięcia (przypadkowe wstrzyknięcie dożylnie, wstrzyknięcie do dobrze ukrwionych tkanek) lub w wyniku przedawkowania. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi

odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.**
AS KALCEKS, Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Łotwa, tel.: +371 67083320, e-mail: kalceks@kalceks.lv.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji: Pozwolenie
nr: 24336 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o.,
ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Dexamethasone Kalceks, 4 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny roztwór, wolny od widocznych cząstek. pH roztworu wynosi od 7,0 do 8,5. Osmolalność 270 do 310 mOsmol/kg. **Skład jakościowy i ilościowy.** Każda 1 mL ampulka zawiera deksametazonu sodu fosforan, w ilości odpowiadającej 4 mg deksametazonu fosforanu. Każda 2 mL ampulka zawiera deksametazonu sodu fosforan, w ilości odpowiadającej 8 mg deksametazonu fosforanu. **Substancja pomocnicza o znanym działaniu** Każdy mL roztworu zawiera około 3 mg sodu. **Wskazania do stosowania.** **1. Podanie ogólnoustrojowe** Dexamethasone Kalceks roztwór do wstrzykiwań/infuzji jest często używany w następujących nagłych przypadkach zaczynając od wysokiej dawki: - Leczenie i profilaktyka obrzęku mózgu w guzach mózgu (po zabiegu chirurgicznym i po naświetleniu rentgenowskim) oraz po urazie rdzenia kręgowego. - Stan wstrząsu anafilaktycznego (np. reakcja na środek kontrastowy), w połączeniu z adrenaliną, produktami leczniczymi przeciwhistaminowymi i właściwym uzupełnieniem objętości (uwaga: strzykawki mieszane). - Wstrząs pourazowy / profilaktyka pourazowego „płuca wstrząsowego”. - Ciężkie zaostrzenia astmy (tylko z jednocześnie stosowanymi sympatykomimetykami). - Ostre, ciężkie dermatozy (np. pęcherzyca zwykła (łac. *pemphigus vulgaris*), erythrodermia (łac. *erythrodermia*)). - Ciężkie choroby krwi (np. ostra plamica małopłytkowa, niedokrwistość hemolityczna, jako produkt leczniczy towarzyszący w leczeniu białaczki). - Jako leczenie drugiego rzutu w ostrej niewydolności kory nadnerczy (przełom Addisona). Dexamethasone Kalceks jest stosowany w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg), którzy wymagają tlenoterapii. **2. Podanie miejscowe** - Terapia okotostawowa i naciekowa np. w zapaleniu okotostawowym barku, zapaleniu nadkłykcia, zapaleniu kaletki maziowej, zapaleniu pochewek ścięgnistych, zapaleniu wyrostka rylcowatego. - Iniekcje dostawowe, np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów, jeśli poszczególne stawy są zajęte lub niewystarczająco reagują na leczenie ogólnoustrojowe, towarzyszące reakcjom zapalnym w reumatoidalnym zapaleniu stawów. **Dawkowanie i sposób podawania.** **Dawkowanie** Dawkowanie zależy od nasilenia objawów patologicznych, indywidualnej odpowiedzi pacjenta oraz od wielkości stawu podczas stosowania dostawowego. Glikokortykosteroidy należy stosować tylko tak długo - i tylko w tak małych dawkach - jak jest to absolutnie konieczne do osiągnięcia i utrzymania pożądanego działania. W przypadku, gdy wymagane jest podawanie dużych dawek jednorazowo, należy rozważyć zastosowanie produktu leczniczego zawierającego deksametazon o większej mocy na jednostkę objętości. **1. Podanie ogólnoustrojowe** W leczeniu i profilaktyce obrzęku mózgu w guzach mózgu (pooperacyjnie i po naświetleniu) oraz po urazach rdzenia kręgowego W zależności od przyczyny i ciężkości dawka początkowa wynosi 8-10 mg (do 80 mg) dożylnie (łac. *iv.*), następnie 16-24 mg (do 48 mg)/dobę podzielona na 3-4 (6) pojedyncze dawki *iv.* przez 4-8 dni. Długotrwałe podawanie mniejszych dawek fosforanu deksametazonu może być konieczne podczas radioterapii oraz w leczeniu zachowawczym nieoperacyjnych guzów mózgu. W przypadku wstrząsu anafilaktycznego, najpierw zastrzyk adrenaliny *iv.*, następnie 40-100 mg (dzieci 40 mg) *iv.* wstrzyknięcie, powtarzane w razie potrzeby. **Wstrząs po ciężkim urazie / profilaktyka pourazowego płuca wstrząsowego** Początkowo 40-100 mg (dzieci 40 mg) *iv.*, powtórzenie dawki po 12 godzinach, lub co 6 godzin 16-40 mg przez 2-3 dni. W przypadku ciężkich zaostrzeń astmy, 8-40 mg *iv.* tak wcześnie, jak to możliwe; w razie potrzeby powtarzane wstrzyknięcia 8 mg co 4 godziny. W przypadku ostrej, ciężkiej dermatozy i ciężkich chorób krwi, początkowe leczenie 20-40 mg deksametazonu fosforanu *iv.* i dalsze leczenie, w zależności od ciężkości przypadku, taką samą dawką dobową lub mniejszymi dawkami w ciągu pierwszych kilku dni i przejście na terapię doustną. W leczeniu ostrej niewydolności kory nadnerczy (przełom Addisona), rozpoczęcie leczenia 4-8 mg deksametazonu fosforanu *iv.* **W leczeniu COVID-19** **Pacjenci dorośli:** 6 mg *iv.*, raz na dobę do 10 dni. **Osoby w podeszłym wieku, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia czynności wątroby (w małych dawkach (6 mg na dobę) i przez krótki czas stosowania):** Nie jest konieczne dostosowanie dawki. **Dzieci i młodzież:** Pacjentom pediatrycznym (młodzież w wieku 12 lat lub starszym o masie ciała co najmniej 40 kg) jest zalecane stosowanie 6 mg *iv.*, raz na dobę przez maksymalnie 10 dni. Czas trwania leczenia powinien być uzależniony od odpowiedzi klinicznej i indywidualnych wymagań pacjenta. **2. Podanie miejscowe** W przypadku miejscowego leczenia naciekowego, okotostawowego i dostawowego w ściśle aseptycznych warunkach, wstrzyknięcia 4 mg lub 8 mg fosforanu deksametazonu. Do wstrzyknięcia do małego stawu wystarczy 2 mg fosforanu deksametazonu. W zależności od ciężkości schorzenia, nie należy wykonywać więcej niż 3-4 nacieki lub 3-4 wstrzyknięcia na staw. Odstęp między wstrzyknięciami nie powinien być krótszy niż 3-4 tygodnie. **Zaburzenia czynności nerek** Nie ma potrzeby modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. **Zaburzenia czynności wątroby** U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczna modyfikacja dawki. **Dzieci i młodzież** U dzieci w wieku do 14 lat, w trakcie długotrwałego leczenia, po każdej 3-dniowej kuracji należy wprowadzić 4-dniową przerwę w leczeniu (terapia przerywana), ze względu na ryzyko zaburzeń wzrostu. **Sposób podawania** Podanie dożylnie, domięśniowe, dostawowe lub miejscowe (nasączenie iniekcyjne). Dexamethasone Kalceks roztwór do wstrzykiwań/do infuzji jest zwykle podawany dożylnie powoli (2-3 minuty) w ostrych stanach chorobowych, poprzez wstrzyknięcie lub infuzję. Można go jednak podawać również domięśniowo (tylko w wyjątkowych

przypadkach), jako miejscowe nasączenie iniekcyjny lub dostawowo. **Przeciwwskazania.** - Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. - Układowe zakażenia grzybicze; układowe zakażenia, chyba że zastosowano swoistą terapię przeciwzakaźniową. Wstrzyknięcie dostawowe jest przeciwwskazane w przypadkach: - zakażenia w obrębie lub w bezpośrednim sąsiedztwie stawu wymagającego leczenia; - bakteryjnego zapalenia stawów; - niestabilności stawu wymagającego leczenia; - skłonności do krwawień (samoistnej lub spowodowanej przez leki przeciwzakrzepowe); - zwapnienia okostawowego; - pozanaczyniowej martwicy kości; - zerwania ścięgna; - stawu Charcota. Podanie nasiękowe bez dodatkowego leczenia przyczynowego jest przeciwwskazane w przypadku występowania zakażeń w miejscu podania. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** *Ostra niewydolność kory nadnerczy* Nagłe przerwanie leczenia, które trwało dłużej niż 10 dni, może spowodować rozwój ostrej niewydolności kory nadnerczy. W związku z tym dawkę należy powoli zmniejszać, jeśli planowane jest przerwanie leczenia. W zależności od dawki i czasu trwania leczenia, niewydolność kory nadnerczy spowodowana terapią glikokortykosteroidami może utrzymywać się przez kilka miesięcy, a w indywidualnych przypadkach nawet przez ponad rok po zakończeniu leczenia. Jeśli w trakcie leczenia wystąpią szczególne sytuacje stresu fizycznego (np. wypadek, zabieg chirurgiczny, poród) może być konieczne tymczasowe zwiększenie dobowej dawki fosforanu deksametazonu. Podawanie glikokortykosteroidów może być również wymagane w sytuacjach stresu fizycznego, jeśli niewydolność kory nadnerczy utrzymuje się po zakończeniu leczenia. *Ryzyko zakażeń bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych, pasożytniczych i oportunistycznych* Leczenie fosforanem deksametazonu, ze względu na działanie immunosupresyjne może prowadzić do wzrostu ryzyka zakażeń bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych, pasożytniczych i oportunistycznych. Objawy istniejącego lub rozwijającego się zakażenia mogą być maskowane, co utrudnia diagnozę. Szczególna ostrożność jest wymagana w ostrych zakażeniach wirusowych (wirusowe zapalenie wątroby typu B, *Herpes zoster*, *Herpes simplex*, *Varicella*, opryszczkowe zapalenie rogówki). W przypadku ostrych i przewlekłych zakażeń bakteryjnych należy zastosować celowaną antybiotykoterapię. Ujajone zakażenia, takie jak gruźlica lub wirusowe zapalenie wątroby typu B, mogą ulec reaktywacji. U pacjentów z gruźlicą w wywiadzie, deksametazon należy stosować wyłącznie z profilaktyką gruźlicy. W przypadku grzybic układowych należy jednocześnie stosować leczenie przeciwgrzybicze. W przypadku niektórych chorób pasożytniczych (zakażenie amebą, nicieniami) należy stosować jednocześnie terapię przeciw pasożytniczą. U pacjentów z rozpoznaną lub podejrzaną infekcją owsików glikokortykosteroidy mogą prowadzić do jej aktywacji i proliferacji. *Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów* Nie należy odstawać kortykosteroidów ogólnoustrojowych u pacjentów, którzy są już leczeni kortykosteroidami ogólnoustrojowymi (doustnymi) z innych powodów (np. pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc), ale nie wymagają suplementacji tlenem. *Przełom w postaci guza chromochłonnego* Po podaniu ogólnoustrojowych kortykosteroidów zgłaszano przełom w postaci guza chromochłonnego, który może być śmiertelny. Kortykosteroidy powinny być podawane wyłącznie pacjentom z podejrzeniem lub rozpoznaniem guza chromochłonnego nadnerczy po przeprowadzeniu odpowiedniej oceny stosunku ryzyka do korzyści. Szczególna ostrożność jest wskazana w następujących sytuacjach: • Od około 8 tygodni przed i do 2 tygodni po profilaktycznych szczepieniach z użyciem żywych szczepionek: Przebieg chorób wirusowych może być szczególnie ciężki u pacjentów leczonych deksametazonem. Szczególnie zagrożone są dzieci z upośledzoną odpornością (z obniżoną odpornością), a także osoby, które jeszcze nie chorowały na odrę lub ospę wietrzną. W przypadku kontaktu takich osób z osobami chorymi na odrę lub ospę wietrzną podczas leczenia deksametazonem należy natychmiast skonsultować się z lekarzem prowadzącym, który w razie potrzeby może zastosować leczenie zapobiegawcze. Zobacz także „Szczepienia” poniżej. • Osteoporoza: W zależności od dawkowania i czasu trwania leczenia należy spodziewać się negatywnego wpływu na metabolizm wapnia; stąd konieczne jest dodatkowe podawanie wapnia i zaleca się witaminę D. Należy rozważyć dodatkowe leczenie u pacjentów z istniejącą wcześniej osteoporozą. U pacjentów z ciężką osteoporozą stosować tylko w sytuacjach zagrażających życiu lub przez krótkie okresy. U pacjentów w podeszłym wieku należy przeprowadzić szczegółową analizę korzyści/ryzyka oraz trzeba zachować czujność pod kątem działań niepożądanych, takich jak osteoporoza. • Cukrzyca: Nadzór kliniczny i dostosowanie leczenia przeciw cukrzycowego. • Wywiad psychiatryczny, w tym ryzyko samobójstwa (zarówno w przeszłości lub obecnie): Proponowany jest nadzór neurologiczny lub psychiatryczny. • Zaburzenia czynności nerek: Jednoczesne skuteczne leczenie choroby podstawowej i ciągłe monitorowanie. • *Myasthenia gravis*: możliwe jest początkowe nasilenie objawów po podaniu kortykosteroidów; stąd staranny i ostrożny dobór dawki początkowej. *Zaburzenia żołądka i jelit* U pacjentów z wrzodami przewodu pokarmowego, wskazane jest jednocześnie leczenie lekami przeciwwrzdowymi, a także uważna obserwacja (w tym monitorowanie rentgenowskie lub gastroskopia). Ze względu na ryzyko perforacji jelita, fosforan deksametazonu może być stosowany wyłącznie w ścisłych wskazaniach i pod odpowiednią kontrolą, u pacjentów z: • ciężkim wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego z ryzykiem perforacji, • powstawaniem ropni lub zakażenia ropne, • zapaleniem uchyłków, • zespoleniem jelitowo-jelitowym (bezpośrednio po operacji). Oznaki podrażnienia otrzewnej po perforacji przewodu

pokarmowego mogą nie wystąpić u pacjentów otrzymujących duże dawki glikokortykosteroidów. *Ryzyko zaburzeń ściegien* Ryzyko zaburzeń ściegien, zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna wzrasta po jednoczesnym stosowaniu doustnych fluorochinolonów i kortykosteroidów. *Szczepienia* Zasadniczo, szczepienia z użyciem szczepionek inaktywowanych są możliwe. Jednakże należy pamiętać, że w przypadku podawania dużych dawek kortykosteroidów odpowiedź immunologiczna i w konsekwencji skuteczność szczepienia może być osłabiona. *Ryzyko reakcji anafilaktycznych* Mogą wystąpić ciężkie reakcje anafilaktyczne. *Terapia długotrwała* W terapii długotrwałej, wskazane są regularne kontrole lekarskie (w tym kontrole okulistyczne w odstępach trzymiesięcznych); po stosunkowo dużych dawkach należy zachować ostrożność, aby zapewnić odpowiednią podaż potasu i ograniczenie sodu, a także monitorować stężenie potasu w surowicy. *Ciąża* Kobiety powinny powiadomić lekarza prowadzącego, jeśli są w ciąży lub zajądą w ciążę. *Zaburzenia serca i naczyniowe* Wskazana jest uważna obserwacja pacjentów z ciężką niewydolnością serca. W przypadku trudnego do kontrolowania nadciśnienia tętniczego, konieczne jest skojarzone leczenie hipotensyjne i regularna kontrola. Bradykardia może wystąpić po dużych dawkach deksametazonu. U pacjentów z niewydolnością serca konieczne jest jednoczesne skuteczne leczenie choroby podstawowej oraz stała kontrola. *Kardiomiopatia przerostowa* Występowanie kardiomiopatii przerostowej notowano po ogólnoustrojowym podaniu niemowlętom przedwcześnie urodzonym kortykosteroidów, w tym deksametazonu. W większości zgłoszonych przypadków było to działanie przemijające po odstawieniu leku. U niemowląt przedwcześnie urodzonych leczonych ogólnoustrojowo deksametazonem, należy wykonać ocenę diagnostyczną i monitorować czynność i strukturę serca. *Obrzęk mózgu lub zwiększone ciśnienie śródczaszkowe* Kortykosteroidów nie należy stosować u pacjentów z urazem głowy lub udarem, ponieważ prawdopodobnie nie przyniosą korzyści lub mogą nawet zaszkodzić. *Zespół rozpadu guza (TLS, ang. tumor lysis syndrome)* Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano zespół rozpadu guza (TLS) u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego, leczonych deksametazonem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Pacjenci z wysokim ryzykiem TLS, tacy jak pacjenci z wysokim wskaźnikiem proliferacji, dużą masą guza i dużą wrażliwością na cytostatyki, powinni być ściśle kontrolowani i leczeni z zachowaniem odpowiednich środków ostrożności. *Zaburzenia widzenia* Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy takie jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn; może do nich należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, np. centralna chorioretinopatia surowicza (CSC, ang. *central serous chorioretinopathy*), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z jaskrą zamkniętego i otwartego kąta. W przypadku owrodzenia i urazu rogówki konieczna jest ścisła kontrola i leczenie okulistyczne. *Pacjenci w podeszłym wieku* U pacjentów w podeszłym wieku, wymagana jest dokładna ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz zachowanie ostrożności ze względu na działania niepożądane takie jak osteoporoza. *Dzieci i młodzież* Wcześniaki: Dostępne dane wskazują na występowanie długotrwałych zdarzeń niepożądanych na rozwój neurologiczny wcześniaków z przewlekłą chorobą płuc po rozpoczęciu wczesnego leczenia (<96 godzin) w dawce początkowej 0,25 mg/kg dwa razy na dobę. Dzieci i młodzież w fazie wzrostu, nie powinny być leczone, chyba że jest to ściśle wskazane. *Informacje związane z określonymi sposobami podawania* *Podanie domięśniowe* Dexamethasone Kalceks należy podawać domięśniowo tylko w wyjątkowych przypadkach, z następujących powodów: - możliwa miejscowa nietolerancja i wyniszczenie tkanek (zanik tkanki tłuszczowej i mięśni); - niedokładność w dawkowaniu: początkowo zbyt duża dawka, później niewystarczające działanie. *Podanie dożylnie* Podczas podawania dożylnego, fosforan deksametazonu należy wstrzykiwać powoli (2-3 minuty), ponieważ zbyt szybkie podanie może skutkować krótkotrwałymi skutkami ubocznymi w postaci nieprzyjemnego mrowienia lub parestezji, które same w sobie są nieszkodliwe i trwają do 3 minut. *Podanie dostawowe* Dostawowe podawanie glikokortykosteroidów zwiększa ryzyko zakażenia stawów. Przedłużone i powtarzane stosowanie glikokortykosteroidów w obrębie obciążonych stawów może prowadzić do pogorszenia zmian degeneracyjnych stawów. Jedną z możliwych przyczyn jest przeciążenie objętego chorobą stawu po ustąpieniu bólu lub innych objawów. *Podanie miejscowe* W przypadku stosowania miejscowego, wymagana jest czujność pod kątem możliwych ogólnoustrojowych działań niepożądanych i interakcji. *Substancje pomocnicze* Produkt leczniczy zawiera około 3 mg sodu na mL roztworu, co odpowiada 0,15% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Ponieważ ten produkt leczniczy może być rozcieńczany roztworami zawierającymi sól, należy to rozpatrywać w odniesieniu do całkowitej zawartości sodu ze wszystkich źródeł, które zostaną podane pacjentowi. **Działania niepożądane.** Podczas krótkotrwałego leczenia deksametazonem ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest małe. Należy jednak zwracać uwagę na wrzody żołądka i dwunastnicy (często związane ze stresem), które w wyniku leczenia kortykosteroidami mogą dawać nieliczne objawy, jak również objawiać się zmniejszoną tolerancją glukozy i odporności na zakażenia. Szczególnie podczas długotrwałego leczenia (dłuższym niż około 2 tygodnie), mogą wystąpić reakcje niepożądane na glikokortykosteroidy, które jako nasilone oddziaływania hormonalne,

są podobne do zespołu Cushinga. Mogą wystąpić następujące działania niepożądane, które są wysoce zależne od dawki i czasu trwania leczenia, a zatem ich częstość jest nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Maskowanie zakażenia, wystąpienie, proliferacja lub reaktywacja zakażeń (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych oraz pasożytniczych i oportunistycznych), aktywacja owisików. Zaburzenia krwi i układu chłonnego Zmiany w morfologii krwi (umiarkowana leukocytoza, limfopenia, eozynopenia, policytomia). Zaburzenia układu immunologicznego Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka), ciężkie reakcje anafilaktyczne, takie jak arytmie, skurcz oskrzeli, obniżenie lub podwyższenie ciśnienia tętniczego, zapaść krążeniowa, zatrzymanie akcji serca, osłabienie układu odpornościowego. Zaburzenia endokrynologiczne Zespół Cushinga (np. księżycowa twarz, otyłość tułowia), inaktywacja lub atrofia kory nadnerczy. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Zatrzymanie sodu z powstawaniem obręzków, zwiększone wydalanie potasu (uwaga: arytmie), przyrost masy ciała, zmniejszona tolerancja glukozy, cukrzyca, zwiększony apetyt, hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia. Zaburzenia psychiczne Psychoza, depresja, drażliwość, euforia, zaburzenia snu, labilność, lęk, mania, halucynacje, myśli samobójcze. Zaburzenia układu nerwowego Guz rzekomy mózgu, manifestacja padaczki utajonej i zwiększona podatność na drgawki w przypadkach rozpoznanej padaczki. Zaburzenia oka Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe (jaskra), zmętnienie soczewki (zaćma). Nasilenie objawów owrzodzenia rogówki, nasilenie wirusowego, grzybiczego i bakteryjnego zapalenia oka, nasilenie bakteryjnego zapalenia rogówki, opadanie powiek, rozszerzenie źrenic, chemoza, jatrogenne perforacja twardówki, chorioretinopatia. W bardzo rzadkich przypadkach odwracalny wytrzeszcz. Zaburzenia serca Kardiomiopatia przerostowa u niemowląt przedwcześnie urodzonych. Zaburzenia naczyniowe Nadciśnienie tętnicze, zwiększone ryzyko miażdżycy i zakrzepicy, zapalenie naczyń (łac. *vasculitis*, także jako zespół odstawienia po długotrwałym leczeniu), zwiększona łamliwość naczyń włosowatych. Zaburzenia żołądka i jelit Niestrawność, aktywacja i rozwój wrzodów żołądka lub dwunastnicy, zapalenie trzustki (u pacjentów predysponowanych, np. z powodu alkoholizmu), krwawienie z przewodu pokarmowego, ryzyko perforacji we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Rozstępy (łac. *striae rubra*), ścięczenie skóry (atrofia), punktowe krwawienia pod skórą (wybroczyny), siniaki (ang. *ecchymosis*), trądzik steroidowy, okotoustne zapalenie skóry, teleangiektazje, nadmierne owłosienie, zmiany pigmentacji skóry. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Osłabienie mięśni, zanik mięśni (atrofia), miopatia, zaburzenia ścięgien, zapalenie ścięgna, zerwanie ścięgna, osteoporoza, aseptyczna martwica kości, opóźnienie wzrostu u dzieci, tłuszczakowatość nadtwardówkowa. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Zaburzenia wydzielania hormonów płciowych (brak miesiączki, hirsutyzm, impotencja). Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Wolniejsze gojenie się ran. Podanie miejscowe: Możliwe miejscowe podrażnienie i oznaki nadwrażliwości (uczucie pieczenia, uporczywy ból), szczególnie po podaniu do oka. Nie można wykluczyć wystąpienia zaniku skóry i tkanki podskórnej, jeśli kortykosteroidy nie są ostrożnie wstrzykiwane do jamy stawowej. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS KALCEKS, Krustpils iela 71E, LV-1057 Rīga, Łotwa, tel.: +371 67083320, e-mail: kalceks@kalceks.lv. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 26779 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna. Furosemide Kalceks, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny lub niemal bezbarwny roztwór, pozbawiony widocznych cząstek. pH pomiędzy 8,0 i 9,3. Osmolarność 260 - 310 mOsmol/kg. **Skład jakościowy i ilościowy.** Każdy 1 ml roztworu zawiera 10 mg furosemidu. Każda ampułka z 2 ml roztworu zawiera 20 mg furosemidu. Każda ampułka z 4 ml roztworu zawiera 40 mg furosemidu. Każda ampułka z 5 ml roztworu zawiera 50 mg furosemidu. Każda ampułka z 25 ml roztworu zawiera 250 mg furosemidu. **Substancja pomocnicza o znanym działaniu:** sól. Każdy 1 ml roztworu zawiera 3,686 mg sodu. **Wskazania do stosowania.** Furosemide Kalceks, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji jest wskazany, jeśli po doustnym podaniu furosemidu nie uzyskano wystarczającej diurezy lub jeśli podawanie doustne nie jest możliwe: - w obrzęku i (lub) wodobrzuszu spowodowanym przez choroby serca lub wątroby; - w obrzęku spowodowanym przez choroby nerek; - w obrzęku płuc (np. w przypadku ostrej niewydolności serca); - w przelomie nadciśnieniowym (jako dodatek do innych środków terapeutycznych). **Dawkowanie i sposób podawania.** Dawkowanie należy ustalić dla każdego pacjenta indywidualnie, głównie w zależności od powodzenia terapii. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, która pozwala osiągnąć zamierzony skutek terapeutyczny. **Dawkowanie Dorośli Obrzęk i (lub) wodobrzusze spowodowane przez choroby serca lub wątroby** Dawka początkowa wynosi 2 do 4 ml (co odpowiada 20 do 40 mg furosemidu) przy podaniu dożylnym. W przypadku trudno ustępującego obrzęku, jeśli to konieczne, należy powtórzyć dawkę aż do uzyskania diurezy. **Obrzęk spowodowany zaburzeniami czynności nerek** Dawka początkowa wynosi 2 do 4 ml (co odpowiada 20 do 40 mg furosemidu) przy podaniu dożylnym. W przypadku trudno ustępującego obrzęku, jeśli to konieczne, należy powtórzyć dawkę aż do uzyskania diurezy. U pacjentów z zespołem nerczycowym, dawka musi być dobierana ostrożnie, ze względu na możliwość nasilenia się działań niepożądanych. **Obrzęk płuc (np. w ostrej niewydolności serca)** Stosować w połączeniu z innymi środkami terapeutycznymi. Dawka początkowa wynosi 2 do 4 ml (co odpowiada 20 do 40 mg furosemidu) przy podaniu dożylnym. Jeżeli nie wystąpi nasilenie się diurezy, należy powtórzyć dawkę po 30 do 60 minutach, w razie konieczności podwajając ją. **Przelom nadciśnieniowy** Od 2 do 4 ml (co odpowiada 20 do 40 mg furosemidu), łącznie z innymi środkami leczniczymi. U dorosłych, zalecana maksymalna dawka dobową furosemidu nie powinna być większa niż 1500 mg. **Dzieci i młodzież** W przypadku niemowląt i dzieci w wieku poniżej 15 lat furosemid należy podawać pozajelitowo tylko w wyjątkowych sytuacjach. Średnia dawka dobową wynosi 0,5 mg furosemidu/kg masy ciała. W wyjątkowych przypadkach dawka ta może wynosić do 1 mg furosemidu/kg masy ciała przy podawaniu dożylnym. **Pacjenci w podeszłym wieku** Zalecana dawka początkowa wynosi 20 mg na dobę. Dawka jest następnie stopniowo zwiększana, aż do uzyskania wymaganej odpowiedzi na leczenie. **Zaburzenia czynności nerek** U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 442 mikromoli/l [> 5 mg/dl]), zaleca się, aby nie przekraczać szybkości wstrzyknięcia lub infuzji 0,25 ml roztworu na minutę (co odpowiada 2,5 mg furosemidu na minutę). **Sposób podawania** Do stosowania dożylnego lub domięśniowego. Furosemide Kalceks, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, zwykle podaje się dożylnie. W wyjątkowych przypadkach, gdy nie jest możliwe podanie doustne ani dożylnie, Furosemide Kalceks, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, można podawać domięśniowo, ale nie jest to właściwe w stanach ostrych (w przypadku wystąpienia obrzęku płuc) oraz nie w dużych dawkach. Pozajelitowe podanie furosemidu jest wskazane w przypadku, gdy podanie doustne jest niemożliwe lub nieskuteczne (np. w przypadku słabego wchłaniania jelitowego), lub gdy wymagane jest szybkie działanie. Aby osiągnąć optymalną skuteczność i zapobiec reakcjom wyrównawczym, na ogół preferowana jest ciągła infuzja furosemidu, zamiast wielokrotnego podawania we wstrzyknięciu. W przypadku, kiedy stosuje się podawanie pozajelitowe, zaleca się możliwie najszybsze przejście na podawanie doustne. Furosemid należy podawać dożylnie w powolnym wstrzyknięciu. Nie należy przekraczać szybkości 0,4 ml roztworu na minutę (co odpowiada 4 mg furosemidu). W przypadku, gdy wymagane jest zwiększenie dawki do 25 ml (co odpowiada 250 mg furosemidu), dawkę tę należy podać pompą infuzyjną. W razie potrzeby, roztwór do wstrzykiwań można rozcieńczyć. Furosemide Kalceks, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, nie powinien być podawany razem z innymi lekami w tej samej strzykawce. Należy upewnić się, że pH gotowego do użycia roztworu do wstrzykiwań mieści się w zakresie od słabo zasadowego do obojętnego (pH nie mniejsze niż 7). Nie należy stosować roztworów kwasowych, ponieważ może dojść do wytrącenia się substancji czynnej. **Czas stosowania** Czas stosowania zależy od charakteru i ciężkości choroby. **Przeciwwskazania.** - Nadwrażliwość na furosemid, sulfonamidy (możliwa alergia krzyżowa z furosemidem) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. - Niewydolność nerek ze skąpomocznym, niereagującym na leczenie furosemidem. - Niewydolność nerek w wyniku zatrucia środkami nefrotoksycznymi lub hepatotoksycznymi. - Niewydolność nerek związana ze śpiączką wątrobową. - Śpiączka wątrobowa i stan przedśpiączkowy związany z encefalopatią wątrobową. - Ciężka hipokaliemia. - Ciężka hiponatremia. - Hipowolemia lub odwodnienie. - Karmienie piersią. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Staranne monitorowanie jest wymagane w następujących przypadkach:

- niedociśnienie; - jawna lub utajona cukrzyca (konieczne regularne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi); - dna moczanowa (konieczne regularne kontrolowanie stężenia kwasu moczowego w surowicy); - niedrożność dróg moczowych (np. pacjenci z rozrostem gruczołu krokowego, wodonerczem, zwężeniem moczowodu); - hipoproteinemia, np. związana z zespołem nerczycowym (należy starannie dobrać dawkę); - zespół wątrobowo-nerkowy (szybko postępujące zaburzenie czynności nerek związane z ciężką chorobą wątroby, np. z marskością wątroby); - u pacjentów, którzy byłiby szczególnie narażeni na ryzyko niepożądanego znacznego spadku ciśnienia krwi, np. pacjenci z zaburzeniami krążenia naczyniowo-mózgowego lub z chorobą niedokrwienną serca; - u wcześniaków (ryzyko wystąpienia wapnicy nerek lub kamicy nerkowej; należy monitorować czynność nerek i przeprowadzać badania ultrasonograficzne nerek). U wcześniaków z zespołem niewydolności oddechowej, leczenie z zastosowaniem furosemidu w pierwszych tygodniach życia może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego przewodu tętniczego. U pacjentów przyjmujących furosemid może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze prowadzące do zawrotów głowy, omdlenia lub utraty przytomności. Dotyczy to w szczególności pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących inne leki mogące powodować niedociśnienie tętnicze oraz pacjentów z innymi stanami chorobowymi, z którymi wiąże się ryzyko niedociśnienia. U pacjentów z zaburzeniami oddawania moczu (np. z rozrostem gruczołu krokowego) furosemid należy stosować wyłącznie w przypadku zapewnienia swobodnego przepływu moczu, ponieważ nagły początek przepływu moczu może prowadzić do wywołania zatrzymania moczu, z nadmiernym rozszerzeniem pęcherza. Furosemid powoduje zwiększone wydalanie sodu i chlorku, a w konsekwencji wody. Wydalanie innych elektrolitów (zwłaszcza potasu, wapnia i magnezu) jest zwiększone. Ponieważ podczas terapii furosemidem często obserwuje się zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej w wyniku zwiększonego wydalania elektrolitów, wskazane jest regularne monitorowanie stężenia elektrolitów w surowicy. Podczas długotrwałego leczenia produktem Furosemide Kalceks należy regularnie kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy (zwłaszcza potasu, sodu i wapnia), wodorowęglanów, kreatyniny, mocznika i kwasu moczowego, a także stężenie glukozy we krwi. Szczególnie dokładne monitorowanie jest konieczne u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia zaburzeń równowagi elektrolitowej lub w przypadku zwiększonej utraty płynów (np. z powodu wymiotów, biegunki lub intensywnego pocenia się). Należy wyrównać hipowolemię lub odwodnienie, jak również wszelkie istotne oraz inne znaczące zaburzenia gospodarki elektrolitowej lub równowagi kwasowo-zasadowej. Może to wymagać tymczasowego przerwania podawania furosemidu. Na możliwy rozwój zaburzeń równowagi elektrolitowej wpływają choroby podstawowe (np. marskość wątroby, niewydolność serca), stosowane jednocześnie produkty lecznicze i dieta. Zmniejszenie masy ciała spowodowane zwiększonym wydalaniem moczu nie powinno przekraczać 1 kg/dobę, niezależnie od objętości wydalanego moczu. Jednoczesne stosowanie z rysperydonem: W kontrolowanych placebo badaniach z użyciem rysperydonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, obserwowano wyższą śmiertelność u pacjentów leczonych równocześnie furosemidem i rysperydonem (7,3 %; średni wiek 89 lat, zakres 75 do 97 lat) w porównaniu do pacjentów leczonych samym rysperydonem (3,1 %, średni wiek 84 lata, zakres 70 do 96 lat) lub samym furosemidem (4,1 %; średni wiek 80 lat, zakres 67 do 90 lat). Jednoczesne stosowanie rysperydonu z innymi lekami moczopędnymi (głównie diuretykami tiazydowymi w małych dawkach) nie wiązało się z podobnymi wynikami. Nie zidentyfikowano mechanizmu patofizjologicznego tego zjawiska, a także nie zaobserwowano spójnego wzorca odnośnie przyczyny śmierci. Niemniej jednak, należy zachować ostrożność, a lekarz powinien rozważyć ryzyko oraz korzyści wynikające z takiego połączenia, przed podjęciem decyzji o leczeniu. Niezależnie od leczenia, ogólnym czynnikiem ryzyka zgonu było odwodnienie i dlatego należy go unikać u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem. Istnieje ryzyko zaostrzenia lub uaktywnienia tocznia rumieniowatego układowego. Inne składniki Produkt leczniczy zawiera 3,686 mg sodu w każdym ml roztworu, co odpowiada 0,18 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. **Działania niepożądane.** Ocena działań niepożądanych opiera się na następującej definicji 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 nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Częstość występowania działań niepożądanych opiera się na danych literaturowych i dotyczy badań, w których łącznie 1 387 pacjentów przyjmujących różne dawki furosemidu było leczonych w różnych wskazaniach. Zaburzenia krwi i układu chłonnego Często: hemokoncentracja (w przypadku nadmiernej diurezy). Niezbyt często: małopłytkowość. Rzadko: eozynofilia, leukopenia. Bardzo rzadko: niedokrwiistość hemolityczna, niedokrwiistość aplastyczna, agranulocytoza. Oznakami agranulocytozy mogą być: gorączka z dreszczami, zmiany w błonie śluzowej i ból gardła. Zaburzenia układu immunologicznego Niezbyt często: alergiczne reakcje skórne i błon śluzowych (patrz "Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej"). Rzadko: ciężkie reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, takie jak wstrząs anafilaktyczny. Początkowe objawy wstrząsu obejmują reakcje skórne, takie jak zaczerwienienie lub pokrzywka, niepokój, ból głowy, pocenie się, nudności, sinicę. Częstość nieznaną: zaostrzenie lub aktywacja tocznia rumieniowatego. Zaburzenia

metabolizmu i odżywiania *Bardzo często*: zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym objawowe), odwodnienie i hipowolemia (szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku), zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi. *Często*: hiponatremia i hipochloremia (szczególnie jeśli podaż chlorku sodu jest ograniczona), hipokalemia (szczególnie w przypadku jednoczesnej zmniejszonej podaży potasu i (lub) zwiększonej utraty potasu, np. na skutek wymiotów lub przewlekłej biegunki), zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi oraz napady dny moczanej. Typowe objawy hiponatremii to apatia, skurcze łydek, utrata apetytu, osłabienie, sennaść, wymioty i dezorientacja. Hipokalemia może przejawiać się objawami nerwowo-mięśniowymi (osłabienie mięśni, parastezje, niedowład), jelitowymi (wymioty, zaparcia, meteoryzm), nerkowymi (wielomocz, polidypsja) i objawami ze strony serca (zaburzenia w powstawaniu i przewodzeniu impulsów w sercu). Duże straty potasu mogą prowadzić do porażennej niedrożności jelit lub zaburzeń świadomości, a nawet śpiączki. *Niezbyt często*: obniżona tolerancja glukozy i hiperglikemia. U pacjentów ze stwierdzoną cukrzycą może to prowadzić do pogorszenia kontroli metabolicznej oraz ujawnienia się utajonej cukrzycy. *Częstość nieznaną*: hipokalcemia, hipomagnezemia, kwasica metaboliczna, zespół pseudo-Barttera (związany z nadużywaniem i (lub) długotrwałym stosowaniem furosemidu). Hipokalcemia może w rzadkich przypadkach wywołać tężyczkę. Hipomagnezemia może w rzadkich przypadkach wywołać tężyczkę lub zaburzenia rytmu serca. Zaburzenia układu nerwowego *Często*: encefalopatia wątrobowa u pacjentów z niewydolnością wątroby. *Rzadko*: parestezja. *Częstość nieznaną*: zawroty głowy, omdlenie i utrata przytomności, ból głowy. Zaburzenia ucha i błędnika *Niezbyt często*: zaburzenia słuchu, głównie odwracalne, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek lub hipoproteinemią (np. zespołem nerczycowym) i (lub) w przypadku zbyt szybkiego wstrzyknięcia dożylnego. Głuchota (niekiedy nieodwracalna). *Rzadko*: szumy uszne. Zaburzenia naczyniowe *Bardzo często (w przypadku podania dożylnego)*: niedociśnienie, w tym zespół ortostatyczny. *Rzadko*: zapalenie naczyń krwionośnych. *Częstość nieznaną*: zakrzepica (szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku). W przypadku nadmiernej diurezy mogą wystąpić problemy z krążeniem (włączając w to zapaść krążeniową), szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku i dzieci, które objawiają się głównie bólem głowy, zawrotami głowy, niewyraźnym widzeniem, suchością w jamie ustnej, niedociśnieniem i zaburzeniem regulacji ortostatycznej. Zaburzenia żołądka i jelit *Niezbyt często*: nudności. *Rzadko*: wymioty, biegunka. *Bardzo rzadko*: ostre zapalenie trzustki. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych. *Bardzo rzadko*: cholestaza wewnątrzwątrobowa, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej *Niezbyt często*: świąd, pokrzywka, wysypki, zmiany pęcherzowe, rumień wielopostaciowy, pemfigoid, złuszczające zapalenie skóry, plamica, nadwrażliwość na światło. *Częstość nieznaną*: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, ostra uogólniona osutka krostowa (AGEP), osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), reakcje lichenoidowe. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej *Częstość nieznaną*: zgłaszano przypadki rabdomiolizy, często związane z ciężką hipokalemią. Zaburzenia nerek i dróg moczowych *Bardzo często*: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi. *Często*: zwiększona objętość moczu. *Rzadko*: cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek. *Częstość nieznaną*: zwiększanie stężenia sodu w moczu, zwiększenie stężenia chloru w moczu, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, objawy niedrożności dróg moczowych (np. u pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego, wodonerczem, zwężeniem cewki moczowej), do zatrzymania moczu z powikłaniami wtórnymi, wapnica nerek i (lub) kamica nerkowa u wcześniaków, niewydolność nerek. Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne *Częstość nieznaną*: zwiększone ryzyko wystąpienia przetrwałego przewodu tętniczego u wcześniaków leczonych furosemidem w pierwszych tygodniach życia. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania *Rzadko*: gorączka. *Częstość nieznaną*: po wstrzyknięciu domięśniowym mogą wystąpić reakcje miejscowe, takie jak ból. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** AS KALCEKS, Krustpils iela 71E, LV-1057 Rīga, Łotwa, Tel.: +371 67083320, E-mail: kalceks@kalceks.lv. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** Pozwolenie nr: 26339 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp.

Reklama prowadzona na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Grindeks Kalceks Polska Sp. z o.o., ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A lok.62, 02-954 Warszawa, adres e-mail: poland@grindeks.pl.

