

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Indywidualny Zestaw Autostrzykawk przeciwko Bojowym Środkom Trującym IZAS-05
Autostrzykawka ATROPINA, 2 mg/2 mL, roztwór do wstrzykiwań
Autostrzykawka DIAZEPAM, 10 mg/ 2 mL, roztwór do wstrzykiwań
Autostrzykawka PRALIDOKSYM + ATROPINA, 600 mg/ 2 mL + 2 mg/2 mL, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Autostrzykawka ATROPINA, 2 mg/2 mL, roztwór do wstrzykiwań
2 mL roztworu do wstrzykiwań zawierają 2 mg atropiny siarczanu (*Atropini sulfas*).

Autostrzykawka DIAZEPAM, 10 mg/2 mL, roztwór do wstrzykiwań
2 mL roztworu do wstrzykiwań zawierają 10 mg diazepamum (*Diazepamum*)

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 mL roztworu do wstrzykiwań zawiera: 100 mg etanolu 96%, 15 mg alkoholu benzylowego, 48,8 mg sodu benzoesanu (E 211), 450 mg glikolu propylenowego.

Produkt zawiera 7,8 mg sodu w 1 mL.

Autostrzykawka PRALIDOKSYM + ATROPINA, 600 mg/2 mL + 2 mg/2 mL, roztwór do wstrzykiwań (*Pralidoximi chloridum* + *Atropini sulfas*)

Autostrzykawka PRALIDOKSYM + ATROPINA składa się z dwóch oddzielonych komór:
komora z pralidoksymem: 2 mL roztworu zawierają 600 mg pralidoksymu chlorku;
komora z atropiną: 2 mL roztworu zawierają 2 mg atropiny siarczanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Autostrzykawka ATROPINA, 2 mg/2 mL – klarowny, bezbarwny płyn
Wartość pH roztworu wynosi 2,8-4,5.

Autostrzykawka DIAZEPAM, 10 mg/2 mL – bezbarwny lub żółtozielony, przezroczysty płyn
Wartość pH roztworu wynosi 6,0-7,5.

Autostrzykawka PRALIDOKSYM + ATROPINA, 600 mg/2 mL + 2 mg/2 mL

Komora z roztworem atropiny - klarowny, bezbarwny płyn
Wartość pH roztworu wynosi 2,8-4,5.

Komora z roztworem pralidoksymu – żółtobrazowy płyn
Wartość pH roztworu wynosi 2,0-3,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Zatrucie bojowymi środkami trującymi pochodnymi związków fosforoorganicznych o działaniu paralityczno-drgawkowym.

4.2. Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Autostrzykawka ATROPINA: zawiera dawkę 2 mg atropiny siarczanu; przeznaczona jest do jednorazowego zastosowania, dostarcza stałą dawkę, dawkę można powtarzać do zaniku objawów zatrucia; nie przekraczać maksymalnej dawki 100 mg w ciągu pierwszych 24 godzin.

Podanie domięśniowe

Autostrzykawka DIAZEPAM: zawiera dawkę 10 mg diazepam, przeznaczona jest do jednorazowego zastosowania, dostarcza stałą dawkę 10 mg diazepam, nie może być stosowana w sytuacjach wymagających niższej dawki całkowitej.

Podanie domięśniowe

Autostrzykawka PRALIDOKSYM + ATROPINA: zawiera dawkę 600 mg pralidoksymu chlorku i 2 mg atropiny siarczanu, przeznaczona jest do jednorazowego zastosowania, dostarcza stałą dawkę 600 mg pralidoksymu chlorku i 2 mg atropiny siarczanu, nie może być stosowana w sytuacjach wymagających niższej dawki całkowitej.

Podanie domięśniowe

Dzieci i młodzież

Produkt nie jest przewidziany do stosowania u dzieci.

4.3. Przeciwwskazania

Atropiny siarczan

Zamieszczone poniżej przeciwwskazania nie odnoszą się do stosowania atropiny w stanach zagrożenia życia.

Najczęściej występujące przeciwwskazania przy podaniu domięśniowym:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych leku;
- jaskra z wąskim kątem przesączania;
- schorzenia powodujące zaburzenia drożności dróg moczowych (np. przerost gruczołu krokowego) lub przewodu pokarmowego.

W przypadku zatrucia bojowymi środkami trującymi o działaniu paralityczno-drgawkowym, należy ocenić zasadność wymienionych przeciwwskazań, rozważając akceptowalne potencjalne ryzyko względem korzyści klinicznych.

Diazepam

Najczęściej występujące przeciwwskazania przy podaniu domięśniowym:

- nadwrażliwość na diazepam, benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- nużliwość mięśni (*myasthenia gravis*)

- ciężka niewydolność oddechowa
- zespół bezdechu podczas snu
- ciężka niewydolność wątroby
- fobie lub natręctwa
- przewlekłe psychozy

Zasadność wymienionych przeciwwskazań należy uwzględnić rozważając akceptowalne potencjalne ryzyko względem klinicznych korzyści w przypadku zatrucia bojowymi środkami trującymi o działaniu paralityczno-drgawkowym.

Pralidoksymu chlorek

Nie są znane bezwzględne przeciwwskazania wobec stosowania pralidoksymu chlorku.

Przeciwwskazania względne obejmują nadwrażliwość na lek oraz inne sytuacje, w których w sposób oczywisty korzyści związane ze stosowaniem leku przewyższają możliwe ryzyko.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Atropiny siarczan

Ostrożnie podawać pacjentom w wieku powyżej 40 lat ze względu na możliwość przerostu gruczołu krokowego i wystąpienia zaburzeń drożności dróg moczowych.

Podanie atropiny może spowodować ostry atak jaskry u osób podatnych, przyspieszyć wystąpienie całkowitej niedrożności w przypadku zwężenia odźwiernika i zatrzymania moczu u pacjentów z przerostem gruczołu krokowego.

W przebiegu chorób układu oddechowego, zablokowanie wydzielania gruczołowego będące skutkiem działania atropiny może na skutek zagęszczenia wydzieliny pogorszyć wentylację i nasilić duszność.

Atropinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze zwiększoną temperaturą ciała (może dojść do zwiększenia temperatury), z nadczynnością tarczycy, chorobami wątroby lub nerek, z nadciśnieniem tętniczym. Podczas stosowania atropiny, pacjent nie powinien przebywać w pomieszczeniach, gdzie panują wysokie temperatury.

Ostrożnie stosować u pacjentów z tachyarytmią, zastoinową niewydolnością serca, dławicą piersiową. Podczas stosowania leków cholinolitycznych u pacjentów z neuropatią autonomicznego układu nerwowego należy zachować szczególną ostrożność.

Leki cholinolityczne działają rozkurczająco na mięśniówkę gładką przewodu pokarmowego i mogą opóźnić opróżnianie zawartości żołądka. Leki te należy stosować z zachowaniem ostrożności u osób z chorobą wrzodową żołądka, chorobą refluksową przełyku lub przepukliną rozworu przełykowego, związanego z zapaleniem przełyku, biegunką lub zakażeniem przewodu pokarmowego.

Diazepam

Diazepam należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, przewlekłą niewydolnością płuc, jaskrą z zamkniętym kątem przesączania lub zaburzeniami organicznymi mózgowia, szczególnie z miażdżycą.

Diazepam może nasilać działanie innych leków hamujących ośrodkowy układ nerwowy i dlatego należy unikać ich jednoczesnego stosowania.

Podobnie jak po zastosowaniu innych benzodiazepin, po zastosowaniu diazepamu może wystąpić niepamięć następową.

Nie zaleca się stosowania diazepamu w leczeniu podstawowym chorób psychicznych. Diazepam nie należy stosować u pacjentów ze stanami fobii lub natręctw ani w monoterapii u pacjentów z depresją lub lękiem skojarzonym z depresją, ze względu na nasilenie ryzyka samobójstwa w tej grupie pacjentów. Diazepam należy stosować bardzo ostrożnie u pacjentów nadużywających alkoholu lub leków w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych benzodiazepin, należy maksymalnie ostrożnie stosować diazepam u pacjentów z zaburzeniami osobowości. U pacjentów z depresją lub ujawniających zachowania agresywne, w tym autoagresywne, wpływ benzodiazepin na procesy hamowania może zagrażać próbą samobójczą.

Zaleca się zmniejszenie dawek u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową z uwagi na zagrożenie depresją oddechową. Diazepam nie jest wskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ może wywołać objawy encefalopatii.

Ryzyko uzależnienia w przypadku krótkotrwałego stosowania diazepamu jest małe. Objawy odstawienia benzodiazepin mogą wystąpić po krótkotrwałym stosowaniu w dawkach terapeutycznych, w postaci bólów głowy, bólów mięśni, nasilonych stanów lękowych, napięcia emocjonalnego, niepokoju, splątania i drażliwości. W ciężkich przypadkach może wystąpić odrealnienie, depersonalizacja, nadwrażliwość na bodźce słuchowe, światło i dotyk, uczucie mrowienia i drętwienia kończyn, halucynacje lub napady padaczkowe. Możliwość wystąpienia tych objawów należy brać pod uwagę, gdy leczenie trwa dłużej niż kilka dni. Po odstawieniu leku może wystąpić nasilenie bezsenności i lęku, które to objawy były wskazaniami do zastosowania diazepamu. Mogą temu towarzyszyć inne zaburzenia, w tym zmiany nastroju, zaburzenia snu i niepokoje. Po wielokrotnym podaniu w okresie kilku tygodni może dojść do zmniejszenia skuteczności działania nasennego benzodiazepin. Jeżeli pacjent przyjmował lek z grupy benzodiazepin o długim czasie działania, należy zachować ostrożność przy zmianie leku na benzodiazepinę o krótkim czasie działania, ponieważ mogą wystąpić objawy odstawienia.

Zaburzenia pamięci

Benzodiazepiny mogą wywołać niepamięć następową. Stan ten występuje najczęściej po kilku godzinach od przyjęcia leku.

Reakcje psychotyczne i paradoksalne

Przy stosowaniu benzodiazepin opisywano reakcje takie jak niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresywność, urojenia, ataki furii, koszmary senne, omamy, psychozy, niewłaściwe zachowanie i inne zaburzenia zachowania. W razie wystąpienia takich objawów należy przerwać stosowanie leku. Ryzyko wystąpienia wspomnianych powyżej działań niepożądanych jest większe u dzieci i u osób w wieku podeszłym.

Pralidoksymu chlorek

Pralidoksymu chlorek nie jest skuteczny w leczeniu zatrucia fosforem, fosforanami nieorganicznymi lub środkami fosforoorganicznymi nie mającymi działania antycholinoesterazowego. Pralidoksymu chlorek nie jest wskazany jako odtrutka w przypadku zatrucia pestycydami należącymi do klasy karbaminianów, ponieważ może wzmacniać ich działanie toksyczne.

Zestaw IZAS-05 zawiera:

Alkohol benzylowy, będący substancją pomocniczą produktu, jest przeciwwskazany u wcześniaków i noworodków. Jeden wkład autostrzykawki z diazepamem zawiera 30 mg alkoholu benzylowego a jeden wkład autostrzykawki z pralidoksymem zawiera 40 mg. Mogą one powodować zatrucia i reakcje rzekomoanafilaktyczne u niemowląt i dzieci w wieku do lat 3.

Etanol. Produkt zawiera 200 mg etanolu w dozie. Należy wziąć to pod uwagę podczas stosowania u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią, dzieci i u osób z grupy dużego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub padaczką. Szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową.

Sodu benzoesan. Ze względu na zawartość sodu benzoesanu, produkt leczniczy może zwiększać ryzyko wystąpienia żółtaczki u noworodków.

Glikol propylenowy. Może wywołać objawy podobne jak po spożyciu alkoholu.

Dzieci i młodzież

Produkt nie jest przewidziany do stosowania u dzieci.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Atropiny siarczan

Leki wykazujące działanie cholinolityczne podawane z atropiną nasilają jej efekty, np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwskurczowe, leki stosowane w chorobie Parkinsona, niektóre leki przeciwhistaminowe, pochodne fenotiazyny, dyzopiramid, chinidyna. Atropina poprzez opóźnianie opróżniania żołądka może powodować zwolnienie lub przyspieszenie wchłaniania niektórych leków przyjętych doustnie.

Diazepam

Stosowanie diazepamu w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy (np. leki przeciwpyschotyczne, przeciwłękowe, sedatywne, przeciwdepresyjne, nasenne, przeciwbólowe zwane opioidowymi, leki stosowane do znieczulenia ogólnego, przeciwpadaczkowe, leki przeciwhistaminowe o działaniu sedatywnym) albo z lekami wpływającymi na metabolizm z udziałem enzymów wątrobowych (np. izoniazyd, disulfiram, cymetydyna, omeprazol, doustne środki antykoncepcyjne) może nasilać działanie sedatywne lub zahamować oddychanie albo krążenie.

W razie jednoczesnego stosowania z narkotycznymi lekami przeciwbólowymi może dojść do euforii, która prowadzi do nasilenia uzależnienia psychicznego.

Wykazano, że cymetydyna i omeprazol zmniejszają klirens benzodiazepin i mogą nasilać ich działanie. Natomiast leki pobudzające enzymy wątrobowe, np. ryfampicyna, mogą zwiększać klirens benzodiazepin.

Stosowanie leku w skojarzeniu z alkoholem może nasilać działanie sedatywne. Ma to wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługę maszyn. Nie zaleca się jednoczesnego przyjmowania diazepamu i alkoholu.

Teofilina i palenie tytoniu przyspieszają metabolizm diazepam.

Diazepam może wykazywać interakcje z innymi lekami metabolizowanymi przez wątrobę, powodując zahamowanie ich działania (lewodopa) lub jego nasilenie (fenytoina, środki zwiotczające mięśnie szkieletowe).

Pralidoksyumu chlorek + Atropiny siarczan

Stosowanie pralidoksyumu w skojarzeniu ze stosowaniem atropiny może spowodować przyspieszenie oznak atropinizacji (zaczernienie twarzy, rozszerzenie źrenic, częstoskurcz, suchość w ustach i nosie).

Działanie barbituranów ulega wzmocnieniu pod wpływem reaktywatorów acetylocholinoesterazy, należy unikać jednoczesnego stosowania morfiny, teofiliny, aminofiliny, reserpiny i środków uspokajających typu fenotiazyny u pacjentów z zatruciem pochodnymi związków fosforoorganicznych.

Opisywano przedłużające się porażenie u pacjentów, u których sukcynylocholinę podawano wraz z lekami mającymi działanie antycholinoesterazowe, z tego względu środki te należy stosować z zachowaniem ostrożności.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Stosowanie produktu u kobiet w ciąży wymaga zachowania szczególnej ostrożności.

Produkt leczniczy IZAS-05 może być stosowany w przypadku zdecydowanej konieczności, kiedy potencjalne ryzyko jest akceptowalne ze względu na rozważane korzyści kliniczne.

Atropiny siarczan

Atropina przenika przez łożysko. Nie przeprowadzono badań u ludzi, natomiast badań przeprowadzonych na zwierzętach jest niewiele.

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

Diazepam

Podawanie leków z grupy benzodiazepin w ciąży może powodować uszkodzenia płodu, dlatego stosowanie leku u kobiet w ciąży jest dopuszczalne jedynie w sytuacji, gdy jego zastosowanie u matki jest bezwzględnie konieczne, a stosowanie bezpieczniejszego leku alternatywnego jest niemożliwe lub przeciwwskazane.

Diazepam przenika przez łożysko. Stwierdzono, że jego przyjmowanie w pierwszym trymestrze ciąży powoduje wzrost ryzyka wystąpienia wad wrodzonych.

U noworodków, których matkom krótko przed porodem podano jednorazowo diazepam, obserwowano wystąpienie hipotonii, zaburzenie wrażliwości na zimno, braku odruchu ssania, zmniejszenie aktywności, ciśnienia i wystąpienie niewydolności oddechowej. U dzieci matek, które przyjmowały długotrwale diazepam w okresie ciąży, stwierdzono objawy zespołu odstawiennego.

Pralidoksymu chlorek

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu pralidoksymu chlorku na reprodukcję u zwierząt. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ stosowania pralidoksymu chlorku na płód.

Pralidoksym należy podawać kobietom w ciąży jedynie w sytuacji, kiedy jego zastosowanie jest w sposób oczywisty konieczne.

Karmienie piersią

Atropiny siarczan

Niewielkie ilości atropiny przenikają do mleka kobiecego i mogą wywołać działania niepożądane u dziecka.

Stosowanie atropiny u kobiet karmiących piersią wymaga zachowania ostrożności. Może dojść do zahamowania wydzielania mleka.

Diazepam

Diazepam przenika do mleka kobiecego. Nie należy stosować diazepamu w okresie karmienia piersią. W przypadku konieczności podawania leku należy przerwać karmienie.

Pralidoksymu chlorek

Nie wiadomo, czy pralidoksym przenika do mleka kobiecego. Należy zachować ostrożność podając pralidoksymu chlorek kobietom karmiącym.

Płodność

Atropiny siarczan

Nie wiadomo, czy podawanie atropiny siarczanu ma wpływ na płodność u ludzi.

Atropiny siarczan zmniejsza płodność u samców szczurów.

Diazepam

Nie wiadomo, czy podawanie diazepamu ma wpływ na płodność u ludzi.

Pralidoksymu chlorek

Nie przeprowadzono badań na ludziach i nie wiadomo, czy pralidoksymu chlorek wpływa na procesy rozrodcze. Nie prowadzono badań dotyczących wpływu pralidoksymu chlorku na reprodukcję u zwierząt.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Atropiny siarczan

Produkt leczniczy wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Atropina może powodować światłowstręt lub niewyraźne widzenie.

Diazepam

Diazepam wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania leku oraz 24 godziny po jego zastosowaniu nie należy prowadzić pojazdów oraz wykonywać prac wymagających dobrej sprawności psychofizycznej.

Pralidoksyumu chlorek

Lek zaburza zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych.

4.8. Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych wymienionych poniżej 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 $< 1/1000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Atropiny siarczan

Najczęściej zgłaszanymi działaniami są spowodowane działaniem atropiny na receptory muskarynowe, a przy wysokich dawkach, receptory nikotynowe.

Działania niepożądane zależą od wielkości zastosowanej dawki i zazwyczaj przemijają po zaprzestaniu podawania leku.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania					
	bardzo często $\geq 1/10$	często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zmniejszenie wydzielania wydzieliny oskrzelowej, co może powodować zagęszczenie zalegającej wydzieliny i powstanie czopu oskrzelowego (trudnego do usunięcia z dróg oddechowych)	-----	-----	-----	-----	-----
Zaburzenia żołądka i jelit	zmniejszenie wydzielania śliny, suchość w jamie ustnej, zaparcia,	-----	-----	-----	-----	-----

	nudności, wymioty, hamowanie wydzielania żołądkowego, zamostkowy ból spowodowany refluksem żołądka, utrata smaku, uczucie pełności					
Zaburzenia układu nerwowego	-----	podniecenie, brak koordynacji ruchów, splątanie i (lub) omamy (szczególnie przy większych dawkach), hipertermia	-----	senność, zmęczenie	-----	bóle głowy, niepokój, ataksja, bezsennaść

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania					
	bardzo często ≥ 1/ 10	często ≥ 1/ 100 do <1/10	niezbyt często ≥ 1/ 1000 do <1/100	rzadko ≥ 1/ 10 000 do <1/1000	bardzo rzadko <1 / 10 000	nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-----	-----	-----	-----	-----	Zmniejszenie wydzielania potu, pragnienie, gorączka
Po zastosowaniu dużych dawek						
Zaburzenia oka	rozszerzenie źrenic, zaburzenia akomodacji oka, podwyższone ciśnienie wewnątrz- gałkowe	-----	-----	-----	-----	-----
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pokrzywka i wysypka, niekiedy ze złuszczeniem naskórka,	-----	-----	-----	-----	-----

	suchość skóry					
Zaburzenia naczyniowe	zaczerwienienie twarzy	-----	-----	-----	-----	-----
Zaburzenia serca	-----	przyspieszenie czynności serca z możliwością wystąpienia trzepotania i migotania przedsionków,	-----	-----	arytmie przedsionkowe, migotanie komór, dusznica bolesna, przełom nadciśnieniowy	-----
Zaburzenia układu immunologicznego	-----	-----	-----	reakcje alergiczne	anafilaksja	-----
Zaburzenie nerek i dróg moczowych	-----	Zatrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu	-----	-----	-----	-----

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania					
	bardzo często ≥ 1/ 10	często ≥ 1/ 100 do <1/10	niezbyt często ≥ 1/ 1000 do <1/100	rzadko ≥ 1/ 10 000 do <1/1000	bardzo rzadko <1 / 10 000	nie znana
Zaburzenia psychiczne	-----	-----	stan splątania (szczególnie u osób starszych); w wyższych dawkach halucynacje, niepokój, majaczenie	-----	-----	-----

Diazepam

Działania niepożądane pogrupowane są według częstości występowania. Rzadko (≥ 1/10 000, < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania					
	bardzo często ≥ 1/ 10	często ≥ 1/ 100 do <1/10	niezbyt często ≥ 1/ 1000 do <1/100	rzadko ≥ 1/ 10 000 do <1/1000	bardzo rzadko <1 / 10 000	nie znana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-----	-----	-----	zmiany w obrazie krwi	-----	-----

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-----	-----	-----	reakcje skórne	----	----
Zaburzenia psychiczne	-----	-----	-----	reakcje paradoksalne, takie jak niepokój ruchowy, pobudzenie, drażliwość, agresywność, urojenia, napady furii, koszmary nocne, omamy (niektóre o typie seksualnym), psychozy, niewłaściwe zachowanie	----	-----

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania					
	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 $<1/10000$	nie znana
				oraz inne zaburzenia zachowania, ujawnienie istniejącej wcześniej depresji		
Zaburzenia układu nerwowego	-----	-----	-----	splątanie, osłabienie reakcji emocjonalnych, obniżenie poziomu czuwania, niepamięć następca, ataksja, drżenia, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia mowy lub niewyraźna mowa,	----	-----

				senność		
Zaburzenia oka	-----	-----	-----	podwójne lub niewyraźne widzenie	-----	-----
Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe	-----	-----	-----	nadciśnienie tętnicze, zmiany częstości tętna	zatrzymanie czynności serca	-----
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-----	-----	-----	zaburzenia oddychania, bezdech, depresja oddechowa (po szybkim podaniu dożylnym produktu)	-----	-----

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania					
	bardzo często ≥ 1/ 10	często ≥ 1/ 100 do <1/10	niezbyt często ≥ 1/ 1000 do <1/100	rzadko ≥ 1/ 10 000 do <1/1000	bardzo rzadko <1 / 10 000	nie znana
Zaburzenia żołądka i jelit	-----	-----	-----	nudności, suchość błony śluzowej jamy ustnej lub nadmierne wydzielanie śliny, zwiększenie łaknienia, zaparcia	-----	-----
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-----	-----	-----	-----	zwiększanie aktywności transaminaz i fosfatazy zasadowej, żółtaczką	-----
Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej	-----	-----	-----	osłabienie mięśni – zależy zazwyczaj od zastosowania dawki	-----	-----
Zaburzenia nerek i dróg	-----	-----	-----	nietrzymanie lub zatrzymanie	-----	-----

moczowych				moczu		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-----	-----	-----	zwiększenie bądź zmniejszenie popędu płciowego	-----	-----
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-----	-----	-----	zmęczenie (występuje najczęściej na początku leczenia i zazwyczaj ustępuje w trakcie dalszego leczenia); ból, a w niektórych przypadkach rumień po podaniu domięśniowym produktu, bolesność w miejscu podania	-----	-----

Pacjenci w podeszłym wieku są szczególnie wrażliwi na działanie leków hamujących ośrodkowy układ nerwowy i może u nich wystąpić splątanie, szczególnie w przypadku zmian organicznych w mózgu. Dawka produktu w tej grupie pacjentów nie powinna być większa niż połowa dawki zalecanej innym osobom dorosłym.

Może wystąpić depresja krążeniowa (po szybkim podaniu dożylnym produktu).

Zakrzepowe zapalenie żył i zakrzepica żylna może wystąpić po dożylnym podaniu produktu.

W szczególności należy bezwzględnie unikać podawania dotętniczego oraz wynaczynienia leku.

Częstość występowania takich powikłań, jak zaburzenia oddychania, bezdech, depresja oddechowa (po szybkim podaniu dożylnym produktu) można zmniejszyć przez ścisłe przestrzeganie zalecanej szybkości podawania produktu. Przez cały czas trwania wstrzyknięcia lub wlewu należy zawsze utrzymywać pacjenta w pozycji leżącej na plecach.

Osoby w podeszłym wieku oraz pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby są szczególnie narażeni na wystąpienie wymienionych powyżej działań niepożądanych. Zaleca się regularne kontrolowanie przebiegu leczenia i odstawienie leku tak szybko, jak to możliwe. Obserwowano nadużywanie leków z grupy benzodiazepin.

Stosowanie produktu (nawet w dawkach leczniczych) może prowadzić do rozwoju zależności fizycznej i psychicznej (patrz punkt 4.4).

Pralidoksyumu chlorek + Atropiny siarczan

Po jednoczesnym podaniu pralidoksyumu i atropiny, oznaki atropinizacji mogą wystąpić wcześniej niż po zastosowaniu atropiny jako pojedynczego leku. Ma to szczególne znaczenie w sytuacji, gdy całkowita dawka atropiny jest duża, a podanie pralidoksyumu zostało opóźnione. W kilku przypadkach donoszono o występowaniu podniecenia i zachowań maniakałnych po odzyskaniu przytomności.

W badaniu na 24 zdrowych ochotnikach przy podanej dawce 600 mg pralidoksyumu chlorku i 2 mg atropiny siarczanu wystąpiły następujące działania niepożądane:

- wzrost tętna
- suchość w ustach
- nieostre widzenie
- mroczki w polu widzenia
- niepokój
- ból głowy
- trudności w oddawaniu 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 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Atropiny siarczan

Objawy

Suchość w jamie ustnej z towarzyszącym uczuciem pieczenia, trudności w przełykaniu, światłowstręt, zaczerwienienie i suchość skóry, podwyższenie temperatury ciała, wysypka, nudności i wymioty, tachykardia oraz podwyższenie ciśnienia tętniczego.

Wskutek pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego mogą wystąpić: nerwowość, drżenia, zmieszanie, pobudzenie, omamy, delirium. Objawy te mogą przekształcić się w senność, stupor, niewydolność układu oddechowego i krążenia niekiedy prowadzącą do zgonu.

Leczenie

W ciężkich przypadkach należy podać dożylnie, domięśniowo lub podskórną od 1 mg do 4 mg fizostygminy. W razie konieczności dawkę fizostygminy można powtórzyć, ponieważ jest ona szybko eliminowana z organizmu.

W celu uzyskania sedacji u mających pacjentów może być podany diazepam, jednak z uwagi na ryzyko wystąpienia zahamowania ośrodkowego występującego po zatruciu atropiną, stosowanie dużych dawek leku uspokajającego jest przeciwwskazane.

Należy utrzymywać prawidłową wentylację dróg oddechowych, a w przypadku wystąpienia niewydolności oddechowej należy zastosować inhalacje z tlenem i dwutlenkiem węgla.

Gorączkę należy zmniejszać za pomocą okładów z lodu lub chłodnej wody.

Należy podać pacjentowi odpowiednią ilość płynów. Może być konieczne cewnikowanie pacjenta. W przypadku wystąpienia światłowstrętu, pacjent powinien być przeniesiony do zaciemnionego pokoju.

Diazepam

Objawy

Po przedawkowaniu mogą wystąpić objawy zatrucia, zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie, zaburzenia oddychania, narastająca senność, splątanie (dezorientacja), spowolnienie ruchowe, dyzartia (zaburzenia mowy), podwójne widzenie, niekiedy podniecenie ruchowe; w okresie pobudzenia stwierdza się wygórowanie odruchów, występować mogą napady drgawkowe, w ciężkich zatruciach

śpiączka. Po długotrwałym przedawkowaniu dużymi dawkami może dojść do alergicznych zmian skórnych, zmniejszenia popędu płciowego, zaburzeń miesiączkowania, wyjątkowo do ataksji (niezborności ruchów).

Postępowanie w przypadku przedawkowania:

W przypadku przedawkowania należy odstawić produkt leczniczy. W razie przyjęcia dawki większej niż zalecana, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza. W przypadku przedawkowania lekarz może zalecić: monitorowanie czynności układu krążenia i oddechowego, podtrzymywanie podstawowych czynności życiowych; w ciężkich zatruciach: flumazenil dożylnie 0,2 do 1 mg z szybkością 0,2 mg/min. (dawkę można powtórzyć po 20 min, nie przekraczać 1 mg w jednej dawce 3 mg w ciągu 1 godz.); w bardzo ciężkich zatruciach hemoperfuzję z użyciem kolumn z węglem aktywnym.

Pralidoksymu chlorek

Objawy

Obserwowane wyłącznie u osób zdrowych: zawroty głowy, zamazane widzenie, podwójne widzenie, ból głowy, zaburzenia akomodacji oka, nudności, lekki częstoskurcz. Podczas prowadzenia terapii jest ciężko rozróżnić działania uboczne leku od objawów wynikających z działania trucizny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Atropiny siarczan

Grupa farmakoterapeutyczna: różne; odtrutki; alkaloidy *Atropa belladonna*, aminy trzeciorzędowe.
Kod ATC: V03AB.

Atropina jest konkurencyjnym antagonistą receptorów muskarynowych w obrębie układu przywspółczulnego. Działa na receptory występujące w gruczołach zewnątrzwydzielniczych, mięśniach gładkich, mięśniu sercowym i ośrodkowym układzie nerwowym.

Skutki obwodowe działania atropiny obejmują: tachykardię, zmniejszenie wytwarzania śliny, potu, zmniejszenie wydzielania oskrzelowego, wydzieliny nosa, płynu łzowego i żołądkowego, zmniejszenie perystaltyki jelit i zahamowanie oddawania moczu.

Atropina przyspiesza rytm zatokowy oraz zwiększa szybkość przewodnictwa między przedsionkami i komorami mięśnia sercowego. Zwykle czynność serca ulega przyspieszeniu, ale początkowo może wystąpić bradykardia.

Atropina hamuje wydzielanie oskrzelowe poprzez działanie na układ oddechowy, polegające na zwiotczeniu mięśni gładkich oskrzeli i wywołaniu rozszerzenia oskrzeli.

Diazepam

Grupa farmakoterapeutyczna: różne; odtrutki.
Kod ATC: V03AB.

Diazepam jest substancją psychotropową, pochodną 1,4-benzodiazepiny. U ludzi wykazuje silne działanie hamujące na wzgórze, podwzgórze i układ limbiczny, co manifestuje się poprzez działanie uspokajające i przeciwlękowe, ułatwia zasypianie. Diazepam obniża napięcie mięśniowe i działa przeciwdrgawkowo. Stosowany w krótkotrwałym leczeniu lęku i napięcia emocjonalnego, jako lek sedatywny i do premedykacji, w celu zwalczaniu skurczów mięśni oraz w leczeniu objawów po odstawieniu alkoholu.

Diazepam łączy się ze swoistymi receptorami w ośrodkowym układzie nerwowym i szczególnymi narządami obwodowymi. Receptory dla benzodiazepin w ośrodkowym układzie nerwowym wykazują ścisłe powiązanie czynnościowe z receptorami GABAergicznymi. Po związaniu się z receptorem benzodiazepinowym, diazepam nasila hamujące działanie przewodnictwa GABA-ergicznego.

Pralidoksymu chlorek

Grupa farmakoterapeutyczna: różne; odtrutki.

Kod ATC: V03AB.

Podstawowym działaniem pralidoksymu jest reaktywacja acetylocholinesterazy (głównie poza ośrodkowym układem nerwowym), która ulega inaktywacji w wyniku fosforylacji pod wpływem działania fosforu organicznego. Dzięki temu może postępować rozkład nagromadzonej acetylocholiny, nastąpić może powrót połączeń nerwowo – mięśniowych do normalnego działania. Pralidoksym spowalnia proces starzenia się fosforyzowanej cholinoesterazy do formy nieaktywnej oraz zapewnia detoksyfikację określonych związków fosforoorganicznych w bezpośredniej reakcji chemicznej. Najistotniejszym działaniem jest łagodzenie porażenia mięśni oddechowych. Ponieważ pralidoksym jest mniej skuteczny w łagodzeniu zapaści ośrodka oddechowego, zawsze jest konieczne jednoczesne podanie atropiny, mającej na celu blokowanie wpływu nagromadzonej acetylocholiny na ten ośrodek.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Atropiny siarczan

Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu domięśniowym pojawia się w ciągu 30 minut, jednak wpływ na czynność serca, wydzielanie potu i wydzielanie śliny występuje po około 60 minutach. W przypadku podania atropiny domięśniowo i dożylnie stężenie w osoczu jest porównywalne po upływie 60 minut.

Atropina ulega dystrybucji do tkanek organizmu i przenika przez barierę krew/mózg.

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 2 do 5 godzin. 50% dawki ulega wiązaniu z białkami.

Atropina ulega metabolizmowi w wątrobie na drodze utleniania i sprzęgania do nieaktywnych metabolitów.

Jest wydalana głównie przez nerki – z moczem jest wydalane około 50% dawki w ciągu 4 godzin, 90% w ciągu doby, około 30% do 50% dawki wydalane jest w postaci niezmienionej.

Diazepam

Badania przeprowadzone na 24 zdrowych mężczyznach wykazują, że po wstrzyknięciu domięśniowo leku (10 mg diazepam) z autostrzykawką w okolicę uda nie zaobserwowano różnicy w dostępności leku w porównaniu ze wstrzyknięciem domięśniowym leku (10 mg diazepam) ze strzykawki. Średnia wartość stężenia maksymalnego uzyskana z autostrzykawką była 314 ng/mL (zakres od 185 do 439 ng/mL) dla diazepam i 48,6 ng/mL (zakres 29,4 do 69,7 ng/mL) dla demetylodiazepam, Podając tę samą dawkę leku ze strzykawki uzyskano następujące wartości 287 ng/mL (zakres 174 do 378 ng/mL) dla diazepam i 47,2 ng/mL (zakres 33,1 do 61,2 ng/mL) dla demetylodiazepam. Maksymalne stężenie było osiągnięte po czasie 1,47 godziny (zakres od 0,8 do 6 godzin) dla diazepam i 61 godzin (zakres od 24 do 144 godzin) dla demetylodiazepam po podaniu 10 mg diazepam z autostrzykawką. Natomiast po podaniu 10 mg diazepam ze strzykawki uzyskano następujące wartości 1,31 godziny (zakres od 0,7 do 2 godzin) dla diazepam i 54,5 godzin (zakres od 12 do 96 godzin) dla demetylodiazepam.

Pralidoksymu chlorek

Badania na zwierzętach wskazują, że minimalne terapeutyczne stężenie w osoczu wynosi 4 µg/mL: poziom ten jest osiągnięty po około 16 minutach od chwili pojedynczego wstrzyknięcia 600 mg pralidoksymu. W jednym badaniu z udziałem zdrowych dorosłych ochotników i pacjentów po samozatruciu związkami fosforoorganicznymi, po podaniu domięśniowym 1000 mg pralidoksymu chlorku stwierdzono najwyższe stężenie leku w osoczu wynoszące odpowiednio $7,5 \pm 0,7$ µg/mL oraz $9,9 \pm 2,4$ µg/mL. Czas w którym zostało osiągnięte najwyższe stężenie wynosił odpowiedni: 34 minuty u zdrowych ochotników i 33 minuty u pacjentów z zatruciem. Średni okres półtrwania wynosił w obu grupach około 3 godzin.

Pralidoksymu chlorek ulega dystrybucji do płynu zewnątrzkomórkowego, według doniesień jego pozorna objętość dystrybucji w stanie stabilnym waha się od 0,6 do 2,7 l/kg.

Pralidoksymu chlorek nie wiąże się z białkami osocza.

Pralidoksymu chlorek ma stosunkowo krótkie działanie i konieczne może być podawanie kolejnych dawek szczególnie w takich sytuacjach, w których istnieją dowody na ciągłe wchłanianie trucizny. Pozorny czas półtrwania pralidoksymu wynosi 74 – 77 minut. Lek jest szybko usuwany z moczem w wyniku wydzielenia w kanalikach nerkowych, częściowo w niezmienionej postaci, a częściowo jako metabolit powstały w wątrobie. Po podaniu domięśniowym 1000 mg pralidoksymu chlorku opisywany klirens nerkowy wynosi $7,2 \pm 2,9$ mL/min/kg u zdrowych ochotników oraz $3,6 \pm 1,5$ mL/min/kg u pacjentów z zatruciem środkiem fosforoorganicznym.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Atropina

Atropina jest lekiem stosowanym w medycynie od wielu lat i jej wpływ na organizm ludzki jest dobrze znany.

Diazepam

Przeprowadzone badania na zwierzętach nad toksycznością przewlekłą, nie wykazały cech zmian wywołanych przez lek. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach z długotrwałym podawaniem leku w celu określenia jego właściwości rakotwórczych. Na podstawie wielu badań stwierdzono słabe działanie mutagenne w dawkach znacznie większych od dawki leczniczej w stosunku do dawki stosowanej u ludzi.

Zbadano tolerancję miejscową po podaniu dawki jednorazowej i dawek wielokrotnych do worka spojówkowego u królików oraz doodbytniczo u psów. Obserwowano jedynie minimalne podrażnienie. Nie stwierdzono zmian układowych.

Pralidoksymu chlorek

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Pralidoksymu chlorek jest wskazany wyłącznie do krótkookresowego celowego stosowania w nagłych sytuacjach, nie przeprowadzono badań jego wpływu rakotwórczego oraz mutagennego.

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu pralidoksymu chlorku na reprodukcję u zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Autostrzykawka ATROPINA

Kwas solny rozcieńczony (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

Autostrzykawka DIAZEPAM

Alkohol benzylowy

Etanol 96%

Glikol propylenowy

Sodu benzoesan (E 211)

Kwas octowy lodowaty

Kwas octowy 10%

Woda do wstrzykiwań

Autostrzykawka PRALIDOKSYM + ATROPINA

1. Komora z pralidoksymu chlorkiem:
Alkohol benzylowy
Glicyna
Kwas solny rozcieńczony (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań
2. Komora z atropiny siarczanem:
Kwas solny rozcieńczony (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Zielone pudełko z tworzywa sztucznego (etui) zawiera trzy pojedyncze autostrzykawkę z wkładem:

- Autostrzykawkę ATROPINA
- Autostrzykawkę DIAZEPAM
- Autostrzykawkę PRALIDOKSYM + ATROPINA

Żółta autostrzykawkę ATROPINA z wkładem jednokomorowym z PP zamkniętym z jednej strony korkiem z elastomeru, z drugiej strony tłoczkiem z elastomeru oraz umieszczoną wewnątrz stalową igłą.

Szara autostrzykawkę DIAZEPAM z wkładem jednokomorowym z PP zamkniętym z jednej strony korkiem z elastomeru, z drugiej strony tłoczkiem z elastomeru oraz umieszczoną wewnątrz stalową igłą.

Brązowa autostrzykawkę PRALIDOKSYM + ATROPINA z żółtą nakrętką z wkładem dwukomorowym z PP zamkniętym z jednej strony korkiem z elastomeru, z drugiej strony tłoczkiem z elastomeru oraz umieszczoną wewnątrz stalową igłą.

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

Autostrzykawkę ATROPINA (mała, koloru żółtego): należy wyjąć z opakowania zewnętrznego (etui), przycisnąć żółty koniec do miejsca wstrzyknięcia, poderwać czerwony bezpiecznik i przytrzymać bez ruchu przez 10 sekund (samopomoc).

Autostrzykawkę DIAZEPAM (mała, koloru szarego): należy wyjąć z opakowania zewnętrznego (etui), przycisnąć szary koniec do miejsca wstrzyknięcia, poderwać czerwony bezpiecznik i przytrzymać bez ruchu przez 10 sekund (pomoc koleżeńska).

Autostrzykawka PRALIDOKSYM + ATROPINA (duża, koloru brązowego, z żółtą nakrętką): należy wyjąć z opakowania zewnętrznego (etui), przycisnąć żółty koniec do miejsca wstrzyknięcia, poderwać czerwony bezpiecznik i przytrzymać bez ruchu przez 10 sekund (samopomoc).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakład Produkcji Sprzętu Medycznego
Ravimed Sp. z o.o.
ul. Polna 54
05-119 Łajski

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO