

WYDŁUŻ ŻYCIE SWOICH PACJENTÓW¹⁻⁴

**DOŁĄCZ JARDIANCE® JUŻ NA WCZESNYM ETAPIE
CUKRZYCY TYPU 2*, ABY OSIĄGNĄĆ WIĘCEJ⁵**

UWAGA!!! NOWOŚĆ!!!

**ROZSZERZONE
KRYTERIA REFUNDACYJNE⁶**

Jardiance®
(empagliflozyna)

Z dniem 1 listopada 2022 nastąpiło rozszerzenie kryteriów refundacyjnych leku JARDIANCE® we wskazaniu cukrzycy typu 2⁶.

**ROZSZERZONE KRYTERIA
REFUNDACYJNE w cukrzycy typu 2⁶**
od 1 listopada 2022 r.

Jardiance, tabl. powł., **10 mg**

Opakowanie: **28 tabl.**

Poziom odpłatności⁶: **30%**

Cena dla pacjenta⁶: **54,00 zł**

NOWOŚĆ

**Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych
co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ oraz bardzo
wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym
rozumianym jako:**

- 1 potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 2 uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 3 obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet
 - dyslipidemia
 - nadciśnienie tętnicze
 - palenie tytoniu
 - otyłość

Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

HbA_{1c} – hemoglobina glikowana * W połączeniu z leczeniem standardowym.
1. Zimman B. i wsp. N Engl J Med. 2015; 373 (22): 2117-2128. 2. Inzucchi S. i wsp. Circulation. 2018; 138 (17): 1904-1907. 3. Fitchett D. i wsp. J Am Coll Cardiol. 2018; 71 (3): 364-367. 4. Cloggett B. i wsp. Circulation. 2018; 138: 1599-1601. 5. Verma S. i wsp. Diabetes. 2020; 69 (suplement 1): 1-17. 6. Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Boehringer Ingelheim Sp. z o.o., ul. Józefa Piłsudskiego 3, 00-728 Warszawa, tel.: (22) 699 0 699 fax: (22) 699 0 698, www.boehringer-ingelheim.pl • info.waw@boehringer-ingelheim.com PC-PL-103938

**Boehringer
Ingelheim**



Wskazany w leczeniu:

-  **Objawowej stabilnej
CHOROBY WIEŃCOWEJ**
-  **NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO
samoistnego**
-  **Stabilnej, łagodnej i umiarkowanej,
przewlekłej NIEWYDOLNOŚCI SERCA,**
jako uzupełnienie standardowej terapii u pacjentów
w podeszłym wieku (70 lat lub więcej)



INFORMACJA O PRODUKCIE DOSTĘPNA
PO ZESKANOWANIU KODU
LUB U PRZEDSTAWICIELA POLPHARMY.



NED/281/05-2022



* Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.

Spis treści

DIABETOLOGIA

*Dr n. med. Elektra Szymańska-Garbacz,
prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak*

Empagliflozyna w farmakoterapii cukrzycy typu 2
według najnowszych wytycznych ADA/EASD 2022 8

*Dr n. med. Elektra Szymańska-Garbacz,
prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak*

Czy w farmakoterapii cukrzycy typu 2
jest jeszcze miejsce na zastosowanie sitagliptyny? 16

KARDIOLOGIA

Lek. Jakub Strzelczyk, dr hab. n. med. Jacek Lewandowski

Zastosowanie nebiwololu
w leczeniu nadciśnienia tętniczego 22

Dr n. med. Anna Szyndler, dr hab. n. med. Jacek Wolf

Czy w terapii nadciśnienia tętniczego
jest miejsce na preparaty łączone olmesartanu? 28

GINEKOLOGIA

Dr n. med. Marcin Sadłocha, prof. dr hab. n. med. Rafał Stojko

Antykoncepcja – co, jak i kiedy? 36

NEUROLOGIA

Dr hab. n. med. Agnieszka Gorzkowska, prof. SUM

Rimegepant – nowa opcja terapeutyczna w leczeniu doraźnym
migreny i profilaktyce migreny epizodycznej 44

ALERGOLOGIA

Lek. Łukasz Pyzia, lek. Sylwia Pyzia, lek. Ewa Krzewicka-Romaniuk,
mgr dietetyki Aleksandra Pelczar, Agnieszka Wanat,
prof. dr hab. n. med. Ryszard Kurzawa

Pozycjonowanie bilastyny, desloratadyny
i lewocetyryzyny w leczeniu alergii 50

LEKARZ RODZINNY

Lek. Ewelina Szymańska

Rola aksetylu cefuroksymu w infekcjach dróg oddechowych 58

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Krasiński,
lek. Aleksandra Krasińska-Płachta

Zastosowanie dobesylanu wapnia w terapii przewlekłej
niewydolności żylnej, żylaków odbytu
oraz retinopatii cukrzycowej 62

Lek. Katarzyna Kozikowska,
dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP

Dlaczego warto sięgać po nieswoiste szczepionki bakteryjne
w profilaktyce nawracających zakażeń dróg oddechowych? 70

ONKOLOGIA

Lek. Iwona Łaksa, prof. dr hab. n. med. Antoni Szczepanik

Znaczenie heparyn drobnocząsteczkowych w profilaktyce
żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów
z chorobą nowotworową 76

NOWOŚCI I WYDARZENIA

Coraz więcej możliwości dla pacjentów
z rzadkimi chorobami neurologicznymi 84

Bioracef

Cefuroximum

Bioracef to **PROLEK**,
który **nie zaburza**
fizjologicznej flory
bakteryjnej jelit¹

Pełna dostępność dawek refundowanych:

10 tabl. 500 mg 14 tabl. 500 mg
10 tabl. 250 mg 14 tabl. 250 mg



Informacje o lekach dostępne
po zeskanowaniu kodu lub
u przedstawiciela Polpharmy.



BIOR/310/01-2023

1. Ratajczak J. Dziesięć powodów, dla których warto stosować aksetyl cefuroksymu, Medycyna Faktów 2014.

Szanowni Państwo

W dniach 17–18 marca bieżącego roku w Katowicach odbędzie się X edycja ogólnopolskiej konferencji „Cukrzyca: od teorii do codziennej praktyki”, którą mamy przyjemność objąć patronatem medialnym. To znamienite wydarzenie diabetologiczne jest miejscem spotkań wybitnych naukowców, przede wszystkim ze Śląska, ale również z innych części kraju. Bogata tematyka konferencji obejmuje zarówno terapię najnowszymi lekami hipoglikemizującymi, jak i zagadnienia związane z systemami do ciągłego wlewu insuliny (pompami insulinowymi) oraz najnowszymi systemami do monitorowania glikemii. Zaprezentowane zostaną wykłady z pogranicza diabetologii i kardiologii, traktujące m.in. o odrębnościach leczenia ostrego zespołu wieńcowego u chorych z cukrzycą czy też o aktualnych wskazaniach do elektroterapii. Przedstawione zostaną również najnowsze polskie i międzynarodowe zalecenia diabetologiczne. W tym numerze „Świata Medycyny i Farmacji” zdecydowaliśmy się natomiast bardziej szczegółowo przyjrzeć tym zaleceniom i odpowiedzieć na dwa podstawowe pytania: jakie jest miejsce empagliflozyny w farmakoterapii cukrzycy typu 2 według najnowszych wytycznych ADA/EASD 2022 oraz czy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 jest jeszcze miejsce na zastosowanie sitagliptyny? Oba te problemy omawiają dr Elektra Szymańska-Garbacz wraz z prof. Leszkiem Czupełnym w swoich artykułach, których lekturę szczególnie polecam zarówno uczestnikom wspomnianej wcześniej konferencji, jak i wszystkim naszym Czytelnikom.

W marcu odbywa się też XVII Kongres Top Medical Trends, na którym również będziemy obecni. To konferencja obejmująca wiele dziedzin medycyny. Ponieważ nie sposób w trzy dni poruszyć wszystkie ważne tematy, najnowszy „Świat Medycyny i Farmacji” będzie cennym uzupełnieniem tego spotkania. Znajdziecie w nim m.in. praktyczne zalecenia dotyczące wykorzystania preparatów łączonych olmesartanu oraz nebiwololu w terapii nadciśnienia tętniczego, aktualne znaczenie heparyn drobnocząsteczkowych w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobą nowotworową czy też pozycjonowanie bilastyny, desloratadyny i lewocetyryzyny w leczeniu alergii.

Okres wczesnowiosenny to zawsze zwiększone ryzyko zakażeń wirusowych i bakteryjnych górnych i dolnych dróg oddechowych. Nieprzestrzeganie podstawowych zasad profilaktyki w polskiej populacji, pomimo trudnych doświadczeń społecznych wynikających z pandemii, skutkuje m.in. zwiększonym użyciem antybiotyków. W tym numerze omówione zostały zasady poprawnego stosowania aksetylu cefuroksymu w infekcjach dróg oddechowych, a także miejsce nieswoistych szczepionek bakteryjnych w profilaktyce nawracających zakażeń dróg oddechowych.

W numerze znajdziecie też Państwo informacje na temat nowych opcji terapeutycznych w migrenie, zastosowania dobessylanu wapnia w terapii przewlekłej niewydolności żyłnej, żylaków odbytu oraz retinopatii cukrzycowej, a także praktyczny przewodnik po antykoncepcji. Mam nadzieję, że te i pozostałe artykuły będą dla Państwa przyjemną lekturą.

Z poważaniem

Anna Klawnska-Kawecka

redaktor naczelna

21 Kongres Medycyny Rodzinnej

Hejnał na zdrowie!

Kraków, 1-4 czerwca 2023 roku

NOWOŚCI

21 KONGRESU MEDYCYNY RODZINNEJ



POSTĘPY W MEDYCYNIE RODZINNEJ 2023

czyli wszystko... **CO LEKARZ RODZINNY WIEDZIEĆ POWINIEN**

W trakcie trwania kongresu przedstawione zostaną najnowsze osiągnięcia m.in. z zakresu: **kardiologii, geriatry, urologii, dermatologii, endokrynologii** czy **leczenia otyłości**. Poruszone zostaną kwestie dotyczące **opieki nad niemowlętami** w praktyce lekarza rodzinnego, **rozpoznawania i leczenia zaburzeń poznawczych i psychicznych**, **trudności z realizowaniem Programu Szczepień Ochronnych**, **opieki koordynowanej** czy **najczęstszych błędów medycznych** w medycynie rodzinnej.

WARSZTATOWA NIEDZIELA

kształtowanie umiejętności praktycznych czyli... **NAUKA POPRZECZ PRAKTYKĘ**

Zapraszamy do uczestnictwa w warsztatach tematycznych pozwalających nabyć wiedzę oraz udoskonalić i rozwinąć umiejętności praktyczne! Uczestnicy wydarzenia będą mogli doskonalić swoje umiejętności i kompetencje podczas warsztatów m.in. z zakresu **ortopedii, diagnostyki, spirometrii, leczenia ran** czy **komunikacji**.

NIE ZWLEKAJ I DOŁĄCZ DO NAS JUŻ DZIŚ!

Szczegóły dostępne są na stronie:



www.rodzinni.edu.pl
kontakt@rodzinni.edu.pl



Dr n. med. Elektra Szymańska-Garbacz¹, prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak²

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dariusz Moczulski

²Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak

Empagliflozyna w farmakoterapii cukrzycy typu 2 według najnowszych wytycznych ADA/EASD 2022

Empagliflozin in the pharmacotherapy of type 2 diabetes according to the latest ADA/EASD 2022 guidelines

Summary

Since the publication of the EMPA-REG OUTCOME study results in September 2015 the rules of type 2 diabetes management has changed substantially. American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes in their consensus statement published in September 2022 recommend SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists to be used in individuals with diabetes and cardiovascular disease or chronic kidney disease or very high risk of thereof, regardless of metformin use or HbA_{1c} level. Empagliflozin was the first modern antidiabetes agent which was proven to reduce cardiovascular risk, including cardiovascular mortality and renal risk, as well. The article presents the current position of empagliflozin in the newest ADA/EASD guidelines.

Keywords: diabetes type 2, SGLT2 inhibitors, empagliflozin, cardiovascular risk, guidelines

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, inhibitory SGLT-2, empagliflozyna, ryzyko sercowo-naczyniowe, zalecenia terapeutyczne

Od czasu publikacji wyników badania EMPA-REG OUTCOME we wrześniu 2015 roku zasady postępowania w cukrzycy typu 2 uległy zasadniczej zmianie. American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes w swoim konsensusie opublikowanym we wrześniu 2022 r. zalecają stosowanie inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 u osób z cukrzycą i chorobami układu krążenia lub przewlekłą chorobą nerek lub bardzo dużym ryzykiem ich wystąpienia, niezależnie od stosowania metforminy lub poziomu HbA_{1c}. Empagliflozyna była pierwszym nowoczesnym lekiem przeciwcukrzycowym, w przypadku którego udowodniono, że zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe, w tym śmiertelność z przyczyn chorób sercowo-naczyniowych i ryzyko chorób nerek. W artykule przedstawiono aktualną pozycję empagliflozyny w najnowszych wytycznych ADA/EASD.

Wstęp

W poniższym artykule przedstawiono miejsce empagliflozyny w farmakoterapii cukrzycy typu 2 w najnowszych

wspólnych zaleceniach ADA/EASD (Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego, American Diabetes Association, ADA i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą, European Association for the Study of Diabetes, EASD), które ukazały się we wrześniu 2022 r.^[1]

Flozyny, a wśród nich empagliflozyna, wprowadzona na rynek europejski w 2014 roku, to leki, które pierwotnie były stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2. Ich działanie polega na inhibicji kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (sodium-glucose transporter 2, SGLT-2), co prowadzi do zmniejszenia zwrotnego wchłaniania glukozy w nerkach i zwiększenia jej wydalania z moczem, a w konsekwencji do obniżenia glikemii, a także do utraty kalorii. Temu działaniu towarzyszy obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i redukcja wolemii (blokada SGLT-2 powoduje także zahamowanie zwrotnego wchłaniania sodu oraz zmniejszenie masy ciała).

Już wyniki pierwszego badania klinicznego oceniającego bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe (CardioVascular Outcome Trial, CVOT) z empagliflozyną (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus

WYDŁUŻ ŻYCIE SWOICH PACJENTÓW¹⁻⁴

DOŁĄCZ JARDIANCE® JUŻ NA WCZESNYM ETAPIE
CUKRZYCY TYPU 2*, ABY OSIĄGNĄĆ WIĘCEJ⁵

UWAGA!!! NOWOŚĆ!!!

ROZSZERZONE
KRYTERIA
REFUNDACYJNE⁶

Jardiance®
(empagliflozyna)



Z dniem 1 listopada 2022 nastąpiło rozszerzenie kryteriów refundacyjnych leku JARDIANCE® we wskazaniu cukrzyca typu 2⁶.

NOWOŚĆ

ROZSZERZONE KRYTERIA
REFUNDACYJNE
w cukrzycy typu 2⁶

od 1 listopada 2022 r.

Jardiance, tabl. powł., 10 mg

Opakowanie: 28 tabl.

Poziom odpłatności⁶: 30%

Cena dla pacjenta⁶: 54,00 zł

Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} ≥ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- 1 potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 2 uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 3 obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet
 - dyslipidemia
 - nadciśnienie tętnicze
 - palenie tytoniu
 - otyłość

Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} ≥ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. HbA_{1c} – hemoglobina glikowana

1. Zinman B. i wsp. N Engl J Med. 2015; 373 (22): 2117-2128. 2. Inzucchi S. i wsp. Circulation. 2018; 138 (17): 1904-1907. 3. Fitchett D. i wsp. J Am Coll Cardiol. 2018; 71 (3): 364-367. 4. Claggett B. i wsp. Circulation. 2018; 138: 1599-1601.

5. Verma S. i wsp. Diabetes. 2020; 69 (suplement 1): 1-7. 6. Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych

specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o., ul. Józefa Piłsudskiego 3, 00-728 Warszawa, tel.: (22) 699 0 699 fax: (22) 699 0 698, www.boehringer-ingelheim.pl • info.waw@boehringer-ingelheim.com PC-PL-103938

Boehringer
Ingelheim



Skrócona informacja o leku JARDIANCE®

Nazwa produktu leczniczego, dawka i postać farmaceutyczna: Jardiance® 10 mg, 25 mg tabletki powlekane. Każda tabletka zawiera 10 mg empagliflozyny lub 25 mg empagliflozyny. **Jardiance® 10 mg** okrągła tabletka powlekana barwy białosrebrnej, obustronnie wypukła, o średnicy 9,1 mm ze ścieżką ostro krawędzią, z wytłoczonym symbolem „S10” na jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim na drugiej. Każda tabletka zawiera ilość laktozy jednowodnej odpowiadającą 154,3 mg laktozy bezwodnej. **Jardiance® 25 mg** owalna, białosrebrna, obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym symbolem „S25” na jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim na drugiej (długość tabletki: 11,1 mm, szerokość: 5,6 mm). Każda tabletka zawiera ilość laktozy jednowodnej odpowiadającą 107,4 mg laktozy bezwodnej. **Wskazania do stosowania:** **Cukrzyca typu 2** Produkt leczniczy Jardiance® jest wskazywany do stosowania w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 (złaznienie diety i aktywność fizyczna; w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji; w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy). Wyniki badań dotyczących różnych skojarzeń, wpływu na kontrolę glikemii i zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz badane populacje, **patrz punkt** Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. **Niewydolność serca** Produkt leczniczy Jardiance® jest wskazywany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie Cukrzyca typu 2 Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg empagliflozyny raz na dobę w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. U pacjentów tolerujących dawkę 10 mg empagliflozyny raz na dobę z wartością eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73 m² i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg. Niewydolność serca Zalecana dawka to 10 mg empagliflozyny raz na dobę. Wszystkie wskazania Podczas stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, konieczne może być zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii. W razie pominięcia dawki pacjent powinien ją zacyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym; nie należy jednak przyjmować podwójnej dawki tego samego dnia. **Specjalne grupy pacjentów** **Upośledzenie czynności nerek** U pacjentów z cukrzycą typu 2 skuteczność empagliflozyny w kontrolowaniu glikemii zależy od czynności nerek. Aby zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe, u pacjentów z wartością eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² dodatkowo do standardowego leczenia należy stosować 10 mg empagliflozyny raz na dobę (patrz Tabela 1). Ze względu na to, że skuteczność empagliflozyny w zmniejszaniu glikemii jest mniejsza u pacjentów z umiarkowanym uszkodzeniem nerek i prawdopodobnie nieobecna u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem nerek, jeśli konieczna jest dalsza kontrola glikemii, należy rozważyć zastosowanie innych produktów leczniczych obniżających stężenie glukozy. Patrz tabela 1, aby uzyskać informacje dotyczące dostosowywania dawki w zależności od wartości eGFR lub CrCL. Tabela 1: Zalecenia dotyczące dostosowywania dawki*

Wskazanie	eGFR [ml/min/1,73 m ²] lub CrCL [ml/min]	Całkowita dawka dobową
Cukrzyca typu 2	$\geq$ 60	Rozpocząć od dawki 10 mg empagliflozyny. U pacjentów tolerujących dawkę 10 mg empagliflozyny i wymagających dodatkowej kontroli glikemii dawkę można zwiększyć do 25 mg empagliflozyny.
	45 do <60	Rozpocząć od dawki 10 mg empagliflozyny. ³ Kontynuować stosowanie dawki 10 mg empagliflozyny u pacjentów, którzy już przyjmują produkt leczniczy Jardiance®.
	30 do <45 ³	Rozpocząć od dawki 10 mg empagliflozyny. Kontynuować stosowanie dawki 10 mg empagliflozyny u pacjentów, którzy już przyjmują produkt leczniczy Jardiance®.
	<30	Nie zaleca się stosowania empagliflozyny.
	$\geq$ 20	Zalecana dawka dobowo to 10 mg empagliflozyny.
Niewydolność serca (z cukrzycą typu 2 lub bez cukrzycy typu 2)	<20	Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się stosowania empagliflozyny.

* Patrz punkty Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Działania niepożądane * Pacjenci z cukrzycą typu 2 i z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową

W przypadku leczenia niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą typu 2 lub bez cukrzycy typu 2 stosowanie dawki 10 mg empagliflozyny można rozpocząć lub kontynuować leczenie do wartości eGFR równej 20 ml/min/1,73 m² lub wartości CrCL równej 20 ml/min. Nie należy stosować empagliflozyny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN), ani u pacjentów dializowanych. Nie ma wystarczających danych, aby uzasadnić stosowanie w tej grupie pacjentów. **Upośledzenie czynności wątroby** Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby ekspozycja na empagliflozynę jest zwiększona. Doświadczenie w leczeniu pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby jest ograniczone, w związku z czym nie zaleca się stosowania empagliflozyny w tej populacji pacjentów. **Pacjenci w podeszłym wieku** Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko zmniejszenia objętości płynów. **Dzieci i młodzie** Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności empagliflozyny u dzieci i młodzieży. Dane są niepełne. **Sposób podawania** Tabletki mogą być przyjmowane jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Tabletki należy połykać w całości pościągając wodę. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancje czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie Wykaz substancji pomocniczych ChPL. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Kwasica ketonowa** U pacjentów z cukrzycą leczonych inhibitrami SGLT2, w tym empagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki kwasicy ketonowej, w tym przypadki zagrażające życiu i zakażenie zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy w krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo, czy zastosowanie większych dawek empagliflozyny zwiększa ryzyko kwasicy ketonowej. Należy wykluczyć ryzyko kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jawdreszcz, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, śpiączka, niewzruskie zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy w krwi. Należy natychmiast przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem kwasicy ketonowej. Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu różnych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Preferowane jest oznaczenie stężeń ciał ketonowych we krwi, niż w moczu. Leczenie empagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się. Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną należy wykonać czynności w wywiadzie: przedpłacające pacjenta do kwasicy ketonowej. Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem kwasicy ketonowej zalicza się osoby z młłą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 i małym stężeniem pętydu C w pożywności), pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami – ang. latent autoimmune diabetes in adults – LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie, pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny oraz pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2. Nie zaleca się znawienia leczenia inhibitorem SGLT2 u pacjentów, u których wystąpiła wystąpiła kwasica ketonowa podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunęto inną wyraźną przyczynę. Produktu leczniczego Jardiance® nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1. Dane z programu badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazały zwiększone, częste występowanie kwasicy ketonowej u pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg i 25 mg jako uzupełnienie insuliny w porównaniu z placebo. **Niewydolność nerek** We wskazanym cukrzycy typu 2 u pacjentów z wartością eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² lub CrCL <60 ml/min/1,73 m² dawka empagliflozyny jest ograniczona do 10 mg. Nie zaleca się stosowania empagliflozyny w przypadku wartości eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m² lub CrCL poniżej 30 ml/min. We wskazanym niewydolności serca nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Jardiance® u pacjentów z wartością eGFR <20 ml/min/1,73 m². Nie należy stosować empagliflozyny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) u pacjentów dializowanych. Nie ma wystarczających danych, aby uzasadnić stosowanie w tej grupie pacjentów. **Monitorowanie czynności nerek** Zaleca się ocenę czynności nerek w następujący sposób: przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną i okresowo podczas leczenia, tzn. co najmniej raz na rok; przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek innym jednocześnie stosowanym produktem leczniczym, który może mieć niekorzystny wpływ na czynność nerek. **Ryzyko zmniejszenia objętości płynów** Z uwagi na mechanizm działania inhibitora SGLT2, diureza osmotyczna towarzysząca glukozurii może spowodować nieznacznie zmniejszenie ciśnienia krwi. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów, dla których taki spadek ciśnienia krwi spowodowany przez empagliflozynę mógłby stanowić zagrożenie, takich jak pacjenci z rozpoznaną chorobą układu krążenia, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z epizodami niedociśnienia w wywiadzie lub pacjenci w wieku 75 i więcej lat. W przypadku stanu, które można prowadzić do utraty płynów przez organizm (np. choroby przewodu pokarmowego) zaleca się dokładne monitorowanie stanu nawodnienia (np. badanie przedmiotowe, pomiar ciśnienia krwi, test laboratoryjny włącznie z oznaczeniem hematokrytu) i stężenia elektrolitów u pacjentów przyjmujących empagliflozynę. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną do czasu wyrównania utraty płynów. **Pacjenci w podeszłym wieku** Wpływ empagliflozyny na wydalenie glukozy z moczem związany jest z diurezą osmotyczną, co może mieć wpływ na stan nawodnienia. Pacjenci w wieku 75 i więcej lat mogą być w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem zmniejszenia objętości płynów. Wskazania i zalecenia takich pacjentów leczonych empagliflozyną należy zalecać szczególnie uważnie związane ze zmniejszeniem objętości płynów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W związku z tym należy zwracać szczególną uwagę na przyjmowaną objętość płynów w razie jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi mogącymi prowadzić do zmniejszenia objętości płynów (np. leki moczopędne, inhibitory ACE). **Powikłane zakażenia dróg moczowych** U pacjentów otrzymujących empagliflozynę zgłaszano przypadki powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym ośrodkowe zapalenie nerek i posocznice moczopochodne. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną u pacjentów z powikłanym zakażeniem dróg moczowych. **Martwicze zapalenie powięzi kroczu (zgorzeł Fourniera)** Zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi kroczu (znanego także jako zgorzeł Fourniera) u pacjentów pól żeńskiej i męskiej z cukrzycą przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii. Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub kroczu, z jednoczesną gorączką lub uczuciem zmęczenia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem kroczu. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Jardiance® i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych). **Amputacje w obrębie kończyn dolnych** W długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Podobnie jak w przypadku wszystkich chorób na cukrzycę, zaleca się edukacja pacjenta dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp. **Uszkodzenie wątroby** W badaniach klinicznych obejmujących empagliflozynę zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego empagliflozyny z uszkodzeniem wątroby. **Zwiększenie wartości hematokrytu** Obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu podczas leczenia empagliflozyną. **Przewlekła choroba nerek i kardiomiopatia taktośbna** Nie prowadzono specyficznych badań u pacjentów z chorobą naczękową lub kardiomiopatią taktośbną. Z tego powodu nie określono skuteczności u tych pacjentów. **Laboratoryjna analiza moczu** Z uwagi na mechanizm działania produktu Jardiance®, pacjenci przyjmujący go będą mieli dodatni wynik testu na zawartość glukozy w moczu. **Wpływ na badanie stężenia 1,5-anhydroadglutocytu (1,5-AG)** Nie zaleca się monitorowania kontroli glikemii za pośrednictwem badania stężenia 1,5-AG, ponieważ oznaczanie stężenia 1,5-AG nie jest miarodajne w ocenie kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Zaleca się stosowanie innych metod monitorowania kontroli glikemii. **Laktoza** Tabletki produktu leczniczego zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktozy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Sód** Każda tabletka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Cukrzyca typu 2** Łącznie 15 582 pacjentów z cukrzycą typu 2 włączyło udział w badaniach klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny, z czego 10 044 pacjentów otrzymywało empagliflozynę w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, pochodną sulfonilomocznika, pigułkami, inhibitrami DPP-4 lub insuliną. W 6 badaniach przeprowadzonych z kontrolą placebo trwających od 18 do 24 tygodni wzięło udział 3 534 pacjentów, z których 1 183 otrzymywało placebo, a 2 351 – empagliflozynę. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych empagliflozyną była podobna do częstości w grupie otrzymującej placebo. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była hipoglikemia przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną. **Niewydolność serca** Do badań EMPEROR włączano pacjentów z niewydolnością serca i zredukowaną frakcją wyrzutową (N=3 726) lub zachowaną frakcją wyrzutową (N=5 985), którzy otrzymywali leczenie 10 mg empagliflozyny lub placebo. U około połowy pacjentów występowała cukrzyca typu 2. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym łącznie w badaniach

EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved było zmniejszenie objętości płynów (10 mg empagliflozyny: 11,4%; placebo: 9,7%). Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny był zasadniczo spójny w badanych wskazaniach. **Wykaz działań niepożądanych w postaci tabel** W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane – skłasyfikowane według grup układowo-narządowych oraz według preferowanych terminów MedDRA – zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymali empagliflozynę w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo (Tabela 2). Działania niepożądane są wymienione według bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq$ 1/10); często ($\geq$ 1/100 do < 1/100); 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). Tabela 2: Wykaz działań niepożądanych (MedDRA) obserwowanych w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, w postaci tabeli

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołędzi i inne zakażenia narządów płciowych ^a zakażenie dróg moczowych (w tym ośrodkowe zapalenie nerek i posocznice moczopochodne) ^a		martwicze zapalenie powięzi kroczu (zgorzeł Fourniera)*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną) ^a	pragnienie	cukrzycowa kwasica ketonowa*		
Zaburzenia żołądka i jelit		zaparcie			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd (uogólniony) wysypka	pokrzywka obrzęk naczyńioruchowy		
Zaburzenia naczyniowe	zmniejszenie objętości płynów ^a				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększone oddawanie moczu ^a	dyzuria		cewkowo-śródmieższczone zapalenie nerek
Badania diagnostyczne		zwiększenie stężenia lipidów w surowicy ^a	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej ^a zwiększenie hematokrytu ^a		

* patrz dodatkowe informacje podane poniżej * patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Opis wybranych działań niepożądanych **Hipoglikemia** Częstość występowania hipoglikemii zależała od leczenia podstawowego stosowanego w poszczególnych badaniach i była podobna jak po zastosowaniu placebo u pacjentów stosujących empagliflozynę w monoterapii, jako leczenie skojarzone z metforminą, jako leczenie skojarzone z pigułkami oraz w skojarzeniu z metforminą lub bez niej, jako leczenie skojarzone z insuliną i metforminą, jako leczenie dodane do terapii standardowej oraz w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (10 mg empagliflozyny: 16,1%; 25 mg empagliflozyny: 11,5%; placebo: 8,4%), jako leczenie skojarzone z insuliną podstawową w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub bez niego (10 mg empagliflozyny: 19,5%; 25 mg empagliflozyny: 28,4%; placebo: 20,6% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosować dawki insuliny; 10 mg i 25 mg empagliflozyny: 36,1%; placebo: 35,3% w ciągu 78 tygodni badania) i jako leczenie skojarzone z insuliną MDI w skojarzeniu z metforminą lub bez niej (empagliflozyna 10 mg: 39,8%, empagliflozyna 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% podczas pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosować dawki insuliny; empagliflozyna 10 mg: 51,1%, empagliflozyna 25 mg: 57,7%, placebo: 58% w ciągu 52 tygodni badania). W badaniach niewydolności serca EMPEROR obserwowano podobną częstość występowania hipoglikemii podczas stosowania w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem lub insuliną (10 mg empagliflozyny: 6,5%; placebo: 6,7%). **Ciężka hipoglikemia (zdarzenia wymagające interwencji)** Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkiej hipoglikemii przy stosowaniu empagliflozyny w porównaniu do placebo, w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą, w leczeniu skojarzonym z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w leczeniu skojarzonym z pigułkami oraz w skojarzeniu z metforminą lub bez niej, w leczeniu skojarzonym z insuliną i metforminą, jako leczenie dodane do terapii standardowej oraz w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. W badaniach niewydolności serca EMPEROR obserwowano podobną częstość występowania hipoglikemii przy stosowaniu empagliflozyny w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (10 mg empagliflozyny: 0,6%; 25 mg empagliflozyny: 1,3%; placebo: 0% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosować dawki insuliny; 10 mg empagliflozyny: 0,6%; 25 mg empagliflozyny: 1,3%; placebo: 0% w ciągu 78 tygodni badania) i jako leczenie skojarzone z insuliną MDI w skojarzeniu z metforminą lub bez niej (empagliflozyna 10 mg: 0,5%, empagliflozyna 25 mg: 0,5%, placebo: 0,5% podczas pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosować dawki insuliny; empagliflozyna 10 mg: 1,6%, empagliflozyna 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% w ciągu 52 tygodni badania). W badaniach dotyczących niewydolności serca EMPEROR ciężką hipoglikemię obserwowano z podobną częstością występowania u pacjentów z cukrzycą podczas leczenia empagliflozyną i placebo w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem lub insuliną (10 mg empagliflozyny: 2,2%; placebo: 1,9%). **Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołędzi i inne zakażenia narządów płciowych** Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołędzi i inne zakażenia narządów płciowych były obserwowane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyną (10 mg empagliflozyny: 4,0%; 25 mg empagliflozyny: 3,9%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (1,0%). Zakażenia takie obserwowano częściej u kobiet leczonych empagliflozyną w porównaniu z placebo. Różnica ta była mniej wyraźna w przypadku mężczyzn. Zakażenia narządów płciowych miały nasilanie łagodne lub umiarkowane. W badaniach dotyczących niewydolności serca EMPEROR częstość występowania tego typu zakażeń była większa u pacjentów z cukrzycą (10 mg empagliflozyny: 2,3%; placebo: 0,8%) niż u pacjentów bez cukrzycy (10 mg empagliflozyny: 1,7%; placebo: 0,7%) w trakcie leczenia empagliflozyną w porównaniu z placebo. **Zwiększone oddawanie moczu** Zwiększone oddawanie moczu (obejmujące określone wcześniej takie terminy jak częstomocz, wielomocz i oddawanie moczu w nocy) były obserwowane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyną (10 mg empagliflozyny: 3,5%; 25 mg empagliflozyny: 3,3%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (1,4%). Zwiększone oddawanie moczu miało przeważnie nasilanie łagodne lub umiarkowane. Obserwowana częstość oddawania moczu w nocy była podobna dla empagliflozyny i dla placebo (< 1%). W badaniach niewydolności serca EMPEROR zwiększone oddawanie moczu obserwowano z podobną częstością występowania u pacjentów leczonych empagliflozyną i placebo (10 mg empagliflozyny: 0,9%; placebo 0,5%). **Zakażenia dróg moczowych** Ogólna częstość występowania zakażeń dróg moczowych zgłaszanych jako zdarzenie niepożądane była podobna u pacjentów otrzymujących 25 mg empagliflozyny i placebo (7,0% i 7,2%), i wyższa u pacjentów otrzymujących 10 mg empagliflozyny (8,8%). Podobnie jak w przypadku placebo, zakażenia dróg moczowych były zgłaszane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyną z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem dróg moczowych w wywiadzie. Nasilanie (łagodne, umiarkowane, ciężkie) zakażeń dróg moczowych było podobne u pacjentów otrzymujących empagliflozynę i placebo. Zakażenia dróg moczowych były zgłaszane częściej u kobiet leczonych empagliflozyną w porównaniu z placebo; nie było takiej różnicy w przypadku mężczyzn. **Zmniejszenie objętości płynów** Ogólna częstość występowania zmniejszenia objętości płynów (obejmującego określone wcześniej takie terminy jak spadek ciśnienia krwi (określony ambulatoryjnie), spadek skurczowego ciśnienia krwi, odwodnienie, niedociśnienie, hipotensja, hipotonia ortostatyczna oraz omiedlenia) była podobna u pacjentów otrzymujących empagliflozynę (10 mg empagliflozyny: 0,6%; 25 mg empagliflozyny: 0,4%) i placebo (0,3%). Częstość występowania zmniejszenia objętości płynów była zwiększona u pacjentów w wieku 75 lat i starszych leczonych empagliflozyną (10 mg empagliflozyny: 2,3%; 25 mg empagliflozyny: 4,3%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (2,1%). **Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej** Ogólna częstość występowania przypadków zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi i obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej była podobna u pacjentów otrzymujących empagliflozynę lub placebo (zwiększenie stężenia kreatyniny: empagliflozyna 10 mg 0,6%, empagliflozyna 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; zmniejszenie szybkości filtracji kłębuszkowej: empagliflozyna 10 mg 0,1%, empagliflozyna 25 mg 0,6%, placebo 0,3%). Występujące początkowo zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej u pacjentów leczonych empagliflozyną jako terapią uzupełniającą leczenie metforminą zwykle ustępowało w trakcie ciągłego leczenia lub było odwrotnie po zakończeniu leczenia tym lekiem. Konsekwentnie w badaniu EMPA-REG OUTCOME u pacjentów leczonych empagliflozyną obserwowano występujący początkowo spadek eGFR (średnia: 3 ml/min/1,73 m²). Następnie wartości eGFR utrzymywały się w czasie trwania leczenia. Średnia wartość eGFR powracała do wartości początkowej po zakończeniu leczenia, co sugeruje, że w patogeniezie tych zmian czynnościowych nerek mogą odgrywać rolę ostre zmiany hemodynamiczne. **Zwiększenie stężenia lipidów w surowicy** Średnie zwiększenie procentowe od punktu początkowego dla 10 mg i 25 mg empagliflozyny w porównaniu z placebo wyniosło odpowiednio dla cholesterolu całkowitego 4,9% i 5,7% w porównaniu z 2,5%; dla cholesterolu HDL 3,3% i 3,6% w porównaniu z 0,4%; dla cholesterolu LDL 9,5% i 10,0% w porównaniu z 7,5%; dla trójglicerydów 9,2% i 9,5% w porównaniu z 10,5%. **Zwiększenie wartości hematokrytu** Średnia zmiana wartości hematokrytu od punktu początkowego wynosiła odpowiednio 3,4% i 3,6% dla 10 mg i 25 mg empagliflozyny w porównaniu z 0,1% dla placebo. W badaniu EMPA-REG OUTCOME wartości hematokrytu powróciły do wartości wyjściowych po 30-dniowym okresie kontrolnym po zakończeniu leczenia. **Zgłaszanie podejrzaných działań niepożądanych** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzaných działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwanie monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzané działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działan Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobiozycznych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.uzdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Niemcy. **Numerzy pozwoleni na dopuszczenie do obrotu:** Jardiance® 10 mg tabletki powlekane: EU/1/14/930/013 (28 tabletek), Jardiance® 25 mg tabletki powlekane: EU/1/14/930/014 (30 tabletek) wydane przez Komisję Wspólnot Europejskich. **Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL:** 21 lipca 2022. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany na receptę – Rp. **Cała zawartość detaliczna:** Jardiance® 10 mg x 28 tab. – 170,38 zł. Wysokość dopłaty pacjenta: 54,00 zł we wskazaniach: <1>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemicznymi, z HbA1c $\geq$ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumiązanu jako: 1)powiększenie choroby sercowo-naczyniowej, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerosł lewy komory lub retinopatię, lub 3) obniżenie ciśnienia tętniczego, -palenie tytoniu, -otyłość, <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF<40%) oraz otrzymujących jakiegokolwiek choroby w Klasy II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACE (lub ARB/ARNI) i leków z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów - na podstawie obowiązujące Ministerstwa Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wyłączeń refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. (DZ. URZ. Min. Zd. 2022.132).

tus Patients-Removing Excess Glucose, EMPA-REG OUTCOME z 2015 roku)^[2] spowodowały, że rola tej grupy leków w terapii cukrzycy typu 2 zaczęła sukcesywnie rosnąć i w określonych populacjach chorych zalecane są już w pierwszym etapie leczenia. Co więcej, ich działanie kardioneфроprotektoryjne spowodowało, że przestały być lekami przepisywanymi jedynie przez diabetologów, znajdując miejsce w receptariuszu kardiologów i nefrologów.

Zalecenia ADA/EASD – uwagi ogólne

Najnowsze „Zalecenia...” wskazują na dwa podstawowe cele leczenia cukrzycy: zapobieganie powikłaniom choroby i optymalizację jakości życia osoby z cukrzycą typu 2, która zajmuje centralne miejsce w opiece diabetologicznej.

Stąd bardzo ważne jest dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb pacjenta (jego oczekiwań; prowadzonego stylu życia i zachowań prozdrowotnych; chorób towarzyszących; danych klinicznych, tj. wiek, HbA_{1c}, masa ciała, motywacji i czynników psychicznych – występowania depresji czy zaburzeń poznawczych; socjalnych uwarunkowań stanu zdrowia).

Zadaniem zespołów terapeutycznych jest wspieranie chorego w samoopiece poprzez odpowiednią edukację i motywację do prawidłowego postępowania z cukrzycą (diabetes self-management education and support, DSMES).

Stworzenie wraz z chorym na zasadzie wspólnego podejmowania decyzji realistycznego planu terapeutycznego (i przez niego zaakceptowanego), z bardzo konkretnymi ramami czasowymi jego realizacji, tak, aby uniknąć inercji terapeutycznej, jest istotnym warunkiem powodzenia terapii. Monitorowanie postępów leczenia to nie tylko „dane biologiczne”, tj. parametry uzyskane z pomiarów glikemii z glukometru czy systemów ciągłego monitorowania glikemii (continuous glucose monitoring, CGM) – szczególnie zalecanych osobom z cukrzycą typu 2 leczonym insuliną, masa ciała, aktywność fizyczna oceniana liczbą wykonanych kroków, wartości ciśnienia tętniczego krwi, odsetek HbA_{1c} i oznaczenie lipidogramu, ale i ocena samopoczucia chorego, jego stylu życia i zachowań prozdrowotnych oraz tolerancji stosowanego leczenia.

Kluczowe jest holistyczne podejście do pacjenta, które opiera się według „Zaleceń...” ADA/EASD na 4 filarach: kontroli glikemii, stosowaniu leków o działaniu kardionefroprotektoryjnym, kontroli masy ciała i redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Co więcej, są to aspekty terapii wzajemnie się przenikające. Zapobieganie powikłaniom cukrzycy wymaga odpowiedniej kontroli glikemii, która często wiąże się z zastosowaniem leków o działaniu kardionefroprotektoryj-

nym. Zadbanie o prawidłową masę ciała jest niezwykle istotnym elementem kontroli glikemii w terapii cukrzycy typu 2, co prowadzi do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego i związanych z nim powikłań choroby.

Flozyny jako leki obniżające glikemię o działaniu kardionefroprotektoryjnym

Flozyny są lekami doustnymi zmniejszającymi stężenie glukozy w osoczu poprzez nasilone wydalanie glukozy z moczem w mechanizmie zmniejszenia reabsorpcji glukozy w kanalikach nerkowych, a ich skuteczność w obniżaniu glikemii oceniana jest jako średnia do wysokiej, zależna od szacunkowej wartości frakcji przesączania kłębuszkowego (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) – niższa przy niższym eGFR (natomiast działanie kardionefroprotektoryjne jest od wartości eGFR niezależne). Leczenie flozynami wiąże się z niskim ryzykiem wywołania hipoglikemii oraz średnią redukcją masy ciała.

Stosowanie flozyn znacznie wykracza poza wskazania diabetologiczne, gdyż wyniki badań sercowo-naczyniowych i nerkowych wskazały na ochronny wpływ tej grupy leków w badanych populacjach.

Najwcześniej opublikowanym badaniem było badanie EMPA-REG OUTCOME, w którym 7020 osób z cukrzycą typu 2 o długim czasie trwania (57% >10 lat) i chorobą układu sercowo-naczyniowego było randomizowanych do grupy otrzymującej 10 lub 25 mg/d empagliflozyny lub placebo; obserwacja trwała średnio 3,1 roku. Empagliflozyna istotnie zmniejszyła ryzyko sercowo-naczyniowe (3-punktowy złożony punkt końcowy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem) o 14% vs placebo. Ta redukcja wynikała przede wszystkim z bardzo istotnego zmniejszenia śmiertelności z przyczyn kardiologicznych (o 38%, $p<0,0001$), z rozejściem się krzywych przeżywalności w grupach otrzymujących empagliflozynę i placebo już po 2 miesiącach terapii. Empagliflozyna odpowiadała za 35% redukcję konieczności hospitalizacji z powodu niewydolności serca (hospitalisation for heart failure, HHF), z rozejściem się krzywych grup empagliflozyny i placebo w sposób widoczny prawie natychmiast po rozpoczęciu terapii, sugerując bardzo wczesny wpływ terapii na ryzyko niewydolności krążenia. Empagliflozyna także zmniejszyła śmiertelność całkowitą o 32% ($p<0,0001$), co świadczy o bardzo silnym korzystnym wpływie, przekładając się na NNT=39 (39 osób leczonych przez 3 lata, aby uniknąć 1 zgonu)^[2]. To działanie utrzymywało się we wszystkich podgrupach grupy

badanej. Dodatkowe analizy badania EMPA-REG OUTCOME ujawniły, że korzyści sercowo-naczyniowe dotyczyły zarówno chorych z, jak i bez niewydolności krążenia w chwili włączenia do badania (ci drudzy stanowili 10% badanych)^[3].

Stwierdzono również nefroprotektoryjne działanie empagliflozyny – 39% redukcję względnego ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego, który stanowiły nowe przypadki lub pogorszenie nefropatii – progresja do ACR >33,9 mg/mmol (>300 mg/g), podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu lub schyłkowa niewydolność nerek oraz zgon z powodu schyłkowej niewydolności nerek^[4].

Wspólne zalecenia ADA/EASD z 2018 r. (aktualizowane w 2019 r.) skoncentrowane były na charakterystyce klinicznej chorego przy wyborze terapii hipoglikemizującej.

U osób z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (lub wysokim ryzykiem jej wystąpienia) analogi GLP-1 miały pierwszeństwo przed SGLT-2. Biorąc pod uwagę korzystne działanie flozyn na redukcję konieczności hospitalizacji z powodu niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek, leki te były traktowane priorytetowo u osób z niewydolnością serca, szczególnie tych ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lub u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Najnowsze badania kliniczne oceniające wpływ SGLT-2 na układ sercowo-naczyniowy, afekt nerkowy i niewydolność krążenia oraz opublikowane zaktualizowane metaanalizy porównujące wyniki leczenia w określonych podgrupach chorych (występowanie choroby sercowo-naczyniowej, stosowanie terapii podstawowej metforminą, stadium przewlekłej choroby nerek, występowanie niewydolności serca, wiek) zmieniły istotnie praktykę kliniczną.

Dla przykładu, w badaniu EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction) oceniono wpływ dodania empagliflozyny 10 mg do standardowego leczenia zgodnego z aktualnymi wytycznymi w porównaniu z placebo u 3730 osób dorosłych z objawową przewlekłą niewydolnością serca (II–IV klasy według NYHA, New York Heart Association) i obniżoną frakcją wyrzutową (ejection fraction, EF ≤40%). Było to pierwsze badanie z empagliflozyną, do którego włączono także chorych bez cukrzycy oraz pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (z eGFR ≥20 ml/min/1,73 m²). Stosowanie empagliflozyny pozwoliło istotnie, o 25% (p<0,001, NNT 19), zredukować ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego – zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Korzyści ze stosowania empagliflozyny były niezależne od współistnienia cukrzycy typu 2, wielkości

EF, etiologii i sposobu leczenia HF oraz stopnia zaawansowania niewydolności serca według NYHA^[5].

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii empagliflozyną została także potwierdzona u osób z objawową przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (EF >40%), niezależnie od stanu gospodarki węglowodanowej (także w populacji osób bez cukrzycy), w badaniu EMPEROR-Preserved (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction); empagliflozyna w porównaniu z placebo zmniejszyła o 21% ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i/lub pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca), a wartość NNT wyniosła 31. Do badania EMPEROR-Preserved, podobnie jak w przypadku EMPEROR-Reduced, rekrutowano chorych z upośledzoną funkcją nerek, tj. eGFR od wartości ≥20 ml/min/1,73 m²^[6].

Flozyny w zaleceniach ADA/EASD – rekomendacje dla empagliflozyny jako inhibitora SGLT-2 o potwierdzonym działaniu kardioneфроprotektoryjnym

U osób z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową empagliflozyna powinna być stosowana, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, niewydolności serca i poprawić wyniki nerkowe.

U osób bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej, ale z występującymi wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (tj. wiek ≥55 lat, otyłość, nadciśnienie tętnicze, nikotynizm, dyslipidemia, albuminuria), stosowanie empagliflozyny powinno być rozważone, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, niewydolności serca i poprawić wyniki nerkowe.

U osób z przewlekłą chorobą nerek (na maksymalnych tolerowanych dawkach leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron i eGFR ≥20 ml/min/1,73 m²) powinno się rozpocząć leczenie empagliflozyną, żeby zmniejszyć ryzyko wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, niewydolności serca i parametrów nerkowych (włączając schyłkową niewydolność nerek).

U pacjentów z niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek, rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub występującymi wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego empagliflozyna powinna być stosowana niezależnie od leczenia metforminą.

U osób z niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek, rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub wystę-

pującymi wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego empagliflozyna powinna być stosowana niezależnie od wartości odsetka HbA_{1c}.

Flozyny w terapii skojarzonej

Autorzy „Zaleceń...” ADA/EASD^[1] wskazują na liczne korzyści wynikające z leczenia skojarzonego, odchodząc tym samym od idei stopniowego dołączania kolejnej grupy leków przeciwcukrzycowych w miarę pogarszania wyrównania kontroli metabolicznej cukrzycy lub nieosiągania celów terapeutycznych (ocenianych w interwałach 3–6-miesięcznych odsetkiem HbA_{1c}). Wczesna terapia skojarzona w szczególności zalecana jest u osób z cukrzycą typu 2 <40 r.ż.

Przemawia za tym wydłużenie czasu, gdy takie leczenie pozostaje skuteczne, możliwe przeciwdziałanie tym samym zjawisku inercji terapeutycznej; jednoczesne wpływanie na różne mechanizmy patofizjologiczne prowadzące do wystąpienia hiperglikemii w cukrzycy typu 2; potencjalny wpływ na ograniczenia w stosowaniu leków, przestrzeganie zaleceń i kontynuację terapii; dodatkowe korzyści kliniczne (kontrola metaboliczna, wpływ na masę ciała, ryzyko sercowo-naczyniowe).

Jako przykład takiej terapii przedstawione jest m.in. skojarzenie leczenia empagliflozyną i linagliptyną^[7].

Kontynuacja terapii flozynami rekomendowana jest także u chorych leczonych już insuliną (i to nie tylko z uwagi na ich działanie kardioneфроprotektoryjne), ale by zapobiec przyrostowi masy ciała, zmniejszyć zapotrzebowanie na insulinę i ryzyko hipoglikemii.

W „Zaleceniach...” podkreślono także, że korzystny wpływ terapii flozynami na ryzyko kardionefrologiczne jest niezależny od stosowania metforminy i dlatego leczenie to powinno być rozważone u osób z potwierdzoną chorobą lub wysokim ryzykiem zachorowania na chorobę sercowo-naczyniową, niewydolność serca lub przewlekłą chorobę nerek, niezależnie od tego, czy dana osoba jest leczona metforminą, czy nie^[8].

Inaczej mówiąc, algorytm rozpoczynania terapii metforminą (tradycyjnie lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2) nie u wszystkich chorych jest właściwy^[1].

Odnotowano również skuteczność leczenia empagliflozyną u chorych z cukrzycą typu 2 i stłuszczeniem wątroby^[9] oraz w zespole snu z bezdechem^[10].

Bezpieczeństwo stosowania flozyn

Leczenie inhibitorami SGLT-2 może wiązać się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia grzybiczych infekcji

narządów płciowych (przede wszystkim zapalenia sromu i pochwy u kobiet oraz zapalenia żołądki u mężczyzn)^[11]; zgłaszane infekcje mają najczęściej łagodny charakter i łatwo poddają się standardowemu leczeniu^[12].

Odnotowano przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (diabetic ketoacidosis, DKA) u osób z cukrzycą typu 2 leczonych inhibitorami SGLT-2, ale zwiększone ryzyko tego powikłania nie zostało potwierdzone w dużych badaniach klinicznych – także tych prowadzonych w populacjach osób z niewydolnością krążenia, jak i afektem nerkowym^[2,13].

Leki te należy jednak zalecać z zachowaniem ostrożności, a u osób z niedoborem insuliny należy przeprowadzić odpowiednią edukację dotyczącą np. objawów kwasicy, które powinny skłonić do poszukiwania pomocy medycznej. Zalecane jest tymczasowe odstawienie leku w sytuacjach klinicznych predysponujących do kwasicy ketonowej (np. podczas długotrwałego głodzenia, w stanie ostrym czy okołooperacyjnie, tj. 3 dni przed operacją)^[13].

Najnowsze dane zwiększyły zaufanie do kwestii bezpieczeństwa będących przedmiotem zainteresowania^[14].

Podczas gdy wczesne badania zwróciły uwagę na kilka obszarów bezpieczeństwa (podejrzewano, że leczenie SGLT-2 inhibitorami może wiązać się m.in. ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek, odwodnienia i hipotonii ortostatycznej)^[15], to w prospektywnych badaniach długoterminowych nie znalazło to potwierdzenia^[16].

Empagliflozyna – refundacja (listopad 2022)

Od 1 listopada 2022 r. empagliflozyna objęta jest refundacją^[17] z poziomem odpłatności 30% w następujących wskazaniach:

- cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} ≥7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:
 1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
 2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
 3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek ≥55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu,
 - otyłość,
- przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów

z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II–IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy β -adrenolityków oraz jeśli wskazane, na antagonistach receptora mineralokortykoidów.

Podsumowanie

Najnowsze wspólne zalecenia ADA/EASD wzmocniły pozycję floczyn w algorytmie terapii cukrzycy typu 2.

Leki te powinny być stosowane (niezależnie od leczenia metforminą i wartości HbA_{1c}) u osób z niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek, rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub występującymi wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego z uwagi na ich działanie kardio- i nefroprotekcyjne.

Jako leki przeciwcukrzycowe o średniej do wysokiej skuteczności (zależnej od eGFR), niewywołujące hipoglikemii, o korzystnym wpływie na masę ciała i o potwierdzonym bezpieczeństwie terapii, znajdują zastosowanie w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym cukrzycy u pozostałych osób.

Piśmiennictwo:

1. Davis MJ, Aroda VR, Collins BS i wsp. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM i wsp. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.*, 2015; 373:2117–2128.
3. Fitchett D, Zinman B, Wanner C i wsp. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J.*, 2016;37:1526–1534.
4. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM i wsp. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.*, 2016; 375:323–3345.
5. Packer M, Anker SD, Butler J i wsp. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.*, 2020; 383 (15): 1413–1424.
6. Anker SD, Butler J, Filippatos G i wsp. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.*, 2021; 385(16):1451–1461.
7. Katsiki N, Ofori-Asenso R, Ferrannini E i wsp. Fixed dose combination of empagliflozin and linagliptin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.*, 2020;22(6):1001–1005.
8. Neuen BL, Arnott C, Perkovic V i wsp. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors with and without metformin: a metaanalysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes Metab.*, 2021; 23(2):382–390.
9. Kahl S, Ofstad AP, Zinman B i wsp. Effects of empagliflozin on markers of liver steatosis and fibrosis and their relationship to cardiorenal outcomes. *Diabetes Obes Metab.*, 2022; 24(6):1061–1071.
10. Neeland JJ, Eliasson B, Kasai T i wsp. The impact of empagliflozin on obstructive sleep apnea and cardiovascular and renal outcomes: an exploratory analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*, 2020; 43(12):3007–3015.
11. Li D, Wang T, Shen S i wsp. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.*, 2017;19:348–355.
12. Zhang X-L, Zhu Q-Q, Chen Y-H i wsp. Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Am Heart Assoc.*, 2012; 7:e007165.
13. Mistry S, Eschler DC. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Caused by SGLT2 inhibitors and a ketogenic diet: a case series and review of literature. *AACE Clin Case Rep*, 2021; 7(1):17–19.
14. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F i wsp. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol*, 2021; 6(2):148–158.
15. Davis MJ, D'Alessio DA, Fradkin J. i wsp. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.
16. Dorsey-Trevino EG, González-González JG, Alvarez-Villalobos N i wsp. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Investig*, 2020; 43(3):289–304.
17. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r>.

XVII Ogólnopolska Konferencja Edukacyjna

2023 Gastro AKTUALNOŚCI

31 marca

1 kwietnia

2 0 2 3

WARSZAWA

Hotel Marriott

Al. Jerozolimskie 65/79

KONFERENCJA STACJONARNA

Kierownik naukowy: Prof. dr hab. n. med. **Grażyna Rydzewska**

PROGRAM WSTĘPNY:

- **Choroby górnego odcinka przewodu pokarmowego**
– prof. dr hab. n. med. Andrzej Dąbrowski
- **Choroby czynnościowe układu pokarmowego**
– prof. dr hab. n. med. Barbara Skrzydło-Radomańska
- **Choroby trzustki**
– prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska
- **Choroby jelit** – prof. dr hab. n. med. Piotr Eder
- **Choroby wątroby i dróg żółciowych**
– prof. dr hab. n. med. Piotr Milkiewicz
- **Echoendoskopia przewodu pokarmowego**
– dr hab. n. med. Anna Wiechowska-Kozłowska
- **Nowotwory dolnego odcinka przewodu pokarmowego** – prof. dr hab. n. med. Ewa Małecka-Wojcieszko
- **Radiologia** – dr n. med. Mariusz Furmanek
- **Chirurgia górnego odcinka przewodu pokarmowego**
– prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner
- **Chirurgia dolnego odcinka przewodu pokarmowego**
– prof. dr hab. n. med. Adam Dziński
- **Chirurgia trzustki, wątroby i dróg żółciowych**
– dr hab. n. med. Marek Durlík, prof. CMKP
- **Endoskopia przewodu pokarmowego**
– dr n. med. Tomasz Marek
- **Gastroenterologia dziecięca**
– prof. dr hab. n. med. Piotr Socha

Zapraszamy do uczestnictwa

Organizator

www.gastroaktualnosci.com.pl



WYDAWNICTWO
CZELEJ

Dr n. med. Elektra Szymańska-Garbacz¹, prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak²

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dariusz Moczulski

²Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak

Czy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 jest jeszcze miejsce na zastosowanie sitagliptyny?

Is there still a place for sitagliptin in the pharmacotherapy of type 2 diabetes?

Summary

The following article presents the position of sitagliptin in the pharmacotherapy of type 2 diabetes based on the 2022 guidelines of Diabetes Poland and the consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) published in 2022. The mechanism of action of the drug and the main clinical trials are described. Characteristics of patients with type 2 diabetes who will particularly benefit from the therapy have been proposed. The current reimbursement policy for sitagliptin is presented.

Keywords: diabetes type 2, gliptins, sitagliptin, hypoglycemia, guidelines

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, gliptyny, sitagliptyna, hipoglikemia, zalecenia terapeutyczne

Wstęp

W poniższym artykule przedstawiono miejsce sitagliptyny w farmakoterapii cukrzycy typu 2 w opublikowanych w 2022 roku zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) i wspólnych zaleceniach ADA/EASD (Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego, American Diabetes Association, ADA i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą, European Association for the Study of Diabetes, EASD)^[1,2].

Sitagliptyna

Sitagliptyna jest pierwszym (wprowadzonym do obrotu w 2007 r.) lekiem z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4. Działanie gliptyn (inhibitorów DDP-4) polega na hamowaniu aktywności enzymu rozkładającego glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1), jeden z podstawowych hormonów inkretynowych. Zwiększone dzięki temu stężenie endogennego GLP-1 i wydłużony czas jego działania prowadzi do poprawy kontroli metabolicznej choroby poprzez sty-

mulację wydzielania insuliny w ścisłej korelacji z rosnącą glikemią. W praktyce gliptyny nie zwiększają wydzielania insuliny w warunkach normoglikemii – dlatego też nie wywołują hipoglikemii. Należy podkreślić, że chociaż siła ich działania terapeutycznego jest scharakteryzowana w „Zaleceniach...” PTD^[1] jako „średnia”, to redukcja HbA_{1c} jest zależna od wartości wyjściowej i na przykład w badaniach rejestracyjnych sitagliptyna dodana do metforminy działała podobnie silnie jak glipizyd i w grupie chorych z wyjściową HbA_{1c} ≥9% powodowała obniżenie jej odsetka o ponad 1,5%, a z hemoglobiną >10% – nawet o >3%^[3].

Do zalet gliptyn należy bardzo niskie ryzyko hipoglikemii i neutralny wpływ na masę ciała – odnotowano 6,5 razy wyższe ryzyko hipoglikemii w grupie otrzymującej glipizyd (32% vs 4,9%) niż w grupie leczonej sitagliptyną. Po roku terapii obserwowano redukcję masy ciała o 1,5 kg u osób, które leczono metforminą w skojarzeniu z sitagliptyną vs 1,1 kg przyrostu masy ciała w trakcie leczenia metforminą z glipizydem^[3].

W „Zaleceniach...” PTD gliptyny opisane są jako jedyne leki, których działania niepożądane „istotnie nie występują”. Sitagliptyna okazała się podobnie tolerowana jak placebo^[4].



NOWOŚĆ
Sigletic
Sitagliptinum

Zachowaj równowagę
w glikemii

NOWOŚĆ
Metsigletic
*Sitagliptinum
Metformini hydrochloridum*



Podwójne wsparcie
w kontroli glikemii

REFUNDACJA*
30%



SIGLETIC



www.niebieskipasek.pl www.polpharmadlaciebie.pl www.ekowizyta.pl

Informacje o lekach dostępne po zeskanowaniu kodu lub u przedstawiciela Polpharmy.

*Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.



METSIGLETIC

Wszystkie nowe leki przeciwcukrzycowe wymagają oceny pod kątem bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. W badaniu z sitagliptyną (TECOS, Trial Evaluating Cardiovascular Outcome with Sitagliptin^[5]) nie odnotowano różnic w zakresie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego związanego z układem sercowo-naczyniowym pomiędzy grupami otrzymującymi sitagliptynę i placebo. W badaniu TECOS odnotowano również, że nie różniły się pomiędzy grupami: częstość hospitalizacji z powodu niewydolności krążenia, częstość występowania incydentów ciężkiej hipoglikemii, występowanie nowotworów (nowotworów trzustki liczbowo więcej było w grupie placebo), infekcji (incydentów ostrego zapalenia trzustki liczbowo więcej odnotowano w grupie otrzymującej sitagliptynę).

Potwierdzono również wcześniejsze obserwacje kliniczne^[6,7], że zastosowanie sitagliptyny powoduje odroczenie konieczności inicjacji insulinoterapii (30% redukcja ryzyka w ciągu 4 lat).

Sitagliptynę stosuje się doustnie, jeden raz dziennie w dawce 100 mg (w tabletkach złożonej z metforminą 2 × 50 mg). U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek nie jest wymagane dostosowywanie dawki sitagliptyny. U chorych z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym (GFR ≥ 30 do <45 ml/min) dawka sitagliptyny wynosi 50 mg raz na dobę. U tych z niższymi wartościami klirensu kreatyniny i dializowanych dawkę należy zredukować do 25 mg na dobę^[1].

W badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą niewydolnością nerek o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w rocznej obserwacji odnotowano utrzymujące się działanie hipoglikemizujące (redukcja HbA_{1c} o 0,8% vs 0,6% w grupie leczonej glipizydem), przy mniejszym ryzyku hipoglikemii^[8].

W retrospektywnej obserwacji zaobserwowano wpływ kardioprotekcyjny łącznego stosowania metforminy z gliptyną (w szczególności sitagliptyną i wildagliptyną) vs połączenie metforminy z pochodną sulfonilomocznika. W porównaniu z leczonymi metforminą i pochodną sulfonilomocznika, pacjenci stosujący gliptyny i metforminę wykazywali znamienne niższe ryzyko wystąpienia punktów końcowych sercowo-naczyniowych – o 21% dla hospitalizacji z powodu poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, o 14% dla hospitalizacji z powodu niewydolności serca, o 24% zawału mięśnia sercowego i o 28% choroby naczyń mózgowych. W grupie ponad 37 000 pacjentów objętych rejestrem byli zarówno chorzy z wcześniej rozpoznanymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, jak i bez nich. Jedni i drudzy odnosili korzyści z łączonej terapii gliptyną i metforminą^[9].

Gliptyny w zaleceniach PTD (2022)^[1]

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne rekomenduje zastosowanie gliptyn w następujących sytuacjach klinicznych:

- ❑ rozpoczynanie terapii cukrzycy typu 2 – w przypadku nietolerancji metforminy lub występowaniu przeciwwskazań do jej stosowania,
- ❑ konieczności intensyfikacji terapii – jako kolejny lek u pacjentów leczonych uprzednio metforminą i/lub inhibitorem SGLT-2 lub innymi doustnymi lekami hipoglikemizującymi; gliptyny są zalecane u osób z dużym ryzykiem hipoglikemii,
- ❑ insulinoterapii u osoby z nadwagą lub otyłością (należy preferować terapię skojarzoną z metforminą z inhibitorem SGLT-2 lub lekiem inkretynowym [inhibitor DPP-4 lub agonista receptora dla GLP-1]),
- ❑ u osób >65 r.ż., gdyż nie istnieją specyficzne przeciwwskazania do stosowania tych leków w tej grupie wiekowej, a mogą być one szczególnie korzystne ze względu na znikome ryzyko hipoglikemii.

Schematy rekomendowanych przez PTD algorytmów postępowania u pacjentów uprzednio nieleczonych farmakologicznie i uprzednio leczonych metforminą przedstawiono poniżej (zaznaczono rekomendowane miejsce inhibitorów DPP-4 w algorytmach)^[1].

Gliptyny w zaleceniach ADA/EASD (2022)^[2]

Gliptyny opisane są jako leki o średniej skuteczności w obniżaniu stężenia glukozy we krwi, neutralnym wpływie na masę ciała, ogólnie dobrze tolerowane, obciążone minimalnym ryzykiem wywołania hipoglikemii, z potwierdzonym bezpieczeństwem sercowo-naczyniowym.

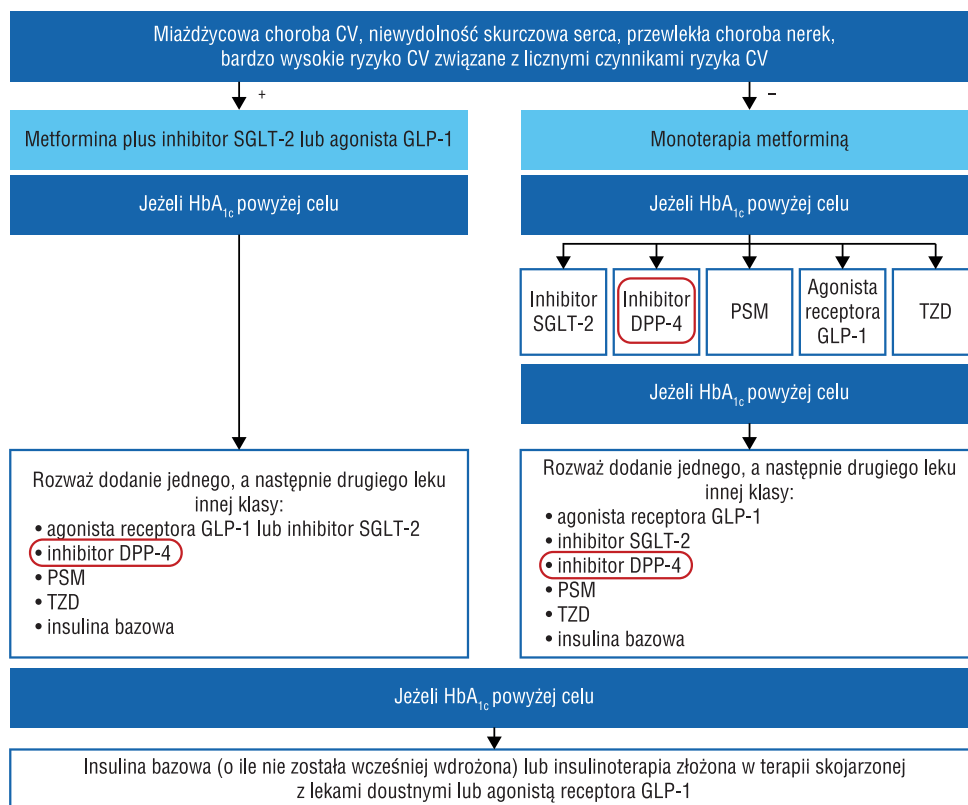
Autorzy zaleceń międzynarodowych podkreślają także, że wczesne leczenie skojarzone metforminą i inhibitorami DPP-4 zwiększa trwałość kontroli glikemii w porównaniu ze stopniowanym algorytmem terapii.

Leki te umieszczone są w grupie leków służących uzyskaniu i utrzymaniu optymalnego wyrównania metabolicznego cukrzycy (w tzw. ścieżce metabolicznej), nie zaś w grupie leków mających wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe i ryzyko rozwoju powikłań nerkowych.

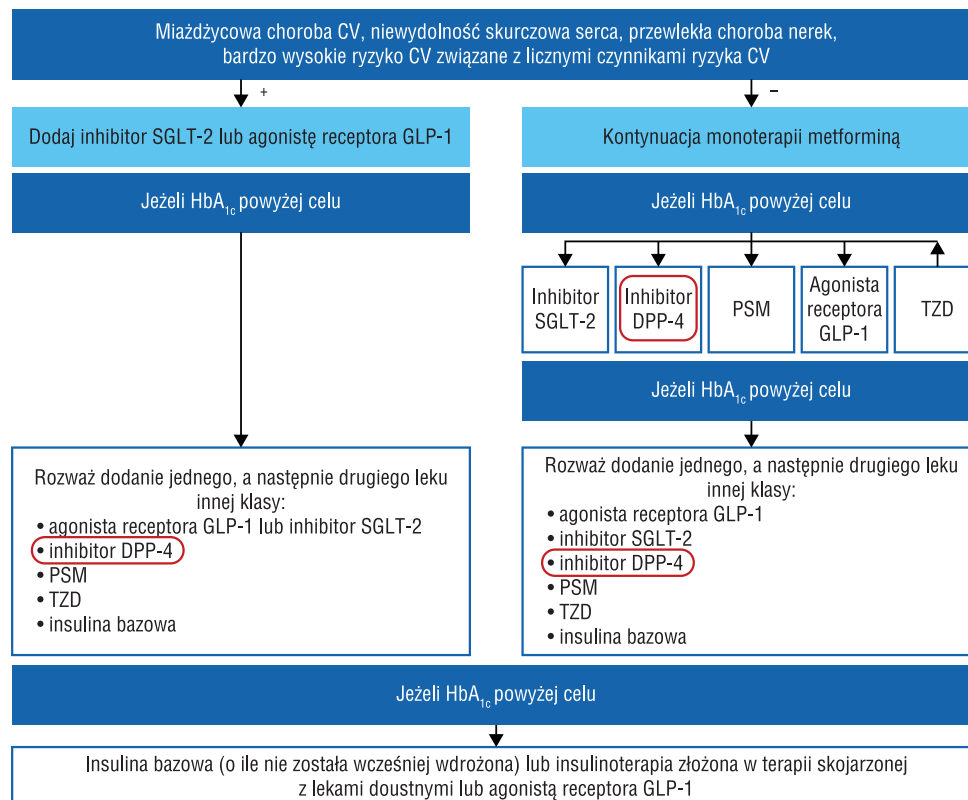
Podsumowanie

Inhibitory DPP-4, a wśród nich najdłużej obecna w diabetologii sitagliptyna, stanowią nadal ważną grupę leków

Ryc. 1. Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczeni farmakologicznie



Ryc. 2. Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio leczeni metforminą



w terapii cukrzycy typu 2 – powinny być zalecane w szczególności wówczas, gdy chory jest nieskutecznie leczony metforminą (lub nie może jej przyjmować). Priorytetem terapii jest unikanie hipoglikemii i przyrostu masy ciała, a jednocześnie pacjent nie ma obciążeń kardionefrologicznych, które wymagałyby zastosowania innych grup leków.

Zwiększenie finansowej dostępności na rynku polskim preparatów sitagliptyny i jej złożonej z metforminą postaci (ramka 1), do czego doszło dzięki wprowadzeniu pod koniec 2022 r. refundacji generycznych preparatów sitagliptyny, niewątpliwie doprowadzi do powszechniejszego stosowania tego inhibitora DDP-4 w cukrzycy typu 2. Trend taki był obserwowany w krajach, w których wprowadzono refundację gliptyn dużo wcześniej. Praktyka wskazuje, że gliptyny będą najczęściej stosowane w miejsce pochodnych sulfonilomocznika. Szeroka dostępność dwóch podstawowych inhibitorów DPP-4 (sitagliptyny i wildagliptyny) pozwoli zebrać Czytelnikowi własne doświadczenie. W ramce 2 zebrano przykłady pacjentów, którzy zdaniem autorów odniosą największe korzyści z terapii gliptynami.

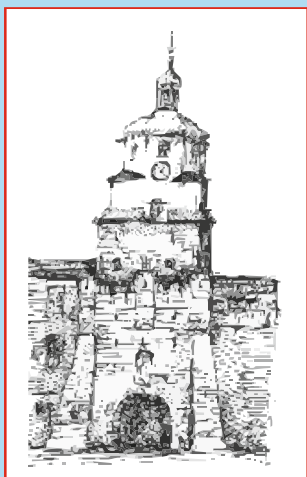
Refundacja sitagliptyny (stan prawny na luty 2023)
Cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA _{1c} >7% (przez co najmniej 3 miesiące).

Przykłady pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy odniosą korzyści z terapii sitagliptyną
❑ pacjent źle tolerujący inne leki pierwszego rzutu (np. metforminę, inhibitory SGLT-2, analogi GLP-1) lub z przeciwwskazaniami do ich stosowania, ❑ pacjent w wieku podeszłym, ❑ pacjent z zespołem kruchości, ❑ pacjent z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 i wysoką wartością HbA_{1c} (>8%), bez obciążeń kardionefrologicznych, ❑ pacjent leczony pochodną sulfonilomocznika w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem (np. metforminą) z epizodami hipoglikemii, ❑ pacjent bez choroby sercowo-naczyniowej, z prawidłową czynnością nerek i bez innych istotnych czynników ryzyka przewlekłych powikłań, nieskutecznie leczony metforminą w monoterapii, ❑ pacjent nieosiągający docelowych wartości HbA_{1c} pomimo leczenia dwoma lekami (metformina + inhibitor SGLT-2 lub metformina + pochodna sulfonilomocznika), ❑ pacjent „niewspółpracujący”.

Piśmiennictwo:

1. Polish Diabetes Association. Guidelines on the management of diabetic patients. Curr Top Diabetes 2022; 2(1):1–134.
2. Davis MJ, Aroda VR, Collins BS i wsp. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2022. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>.
3. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin, compared with sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2007;9:194–205.
4. Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2006;49:2564–2571.
5. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373:232–242.
6. Valensi P, de Povourville G, Benard N, et al. Treatment Maintenance Duration of Dual Therapy with Metformin and Sitagliptin in Type 2 Diabetes: The Odyssey Observational Study. Diabetes, 2014; 63 (suppl. 1), LB 35.
7. Blonde L, Qiu Y, Rajpathak S, et al. Assessing Time to Insulin Use among Type 2 Diabetes Patients Treated with Sitagliptin or Sulfonylurea-Plus-Metformin Dual Therapy. Diabetes, 2014; 63 (suppl. 1), LB 43.
8. Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. Diabetes Care. 2013;36:1067–1073.
9. Wang J, Wu H-Y, Chien K-L. Cardioprotective effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus sulfonylureas in addition to metformin: A nationwide cohort study of patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab, 2022; 48:101299.

Lubelskie Stowarzyszenie Naukowe na Rzecz Rozwoju Psychiatrii



oraz partnerzy i instytucje współpracujące

zapraszają na Konferencję Naukowo-Szkoleniową

XXIII Lubelskie Spotkania Naukowe

25 - 27 maja 2023 r. w Lublinie



Szanowni Państwo, Koleżanki i Koledzy, Drodzy Przyjaciele,

Z wielką przyjemnością zapraszamy na **XXIII edycję LUBELSKICH SPOTKAŃ NAUKOWYCH**, które odbędą się w dniach 25 - 27 maja 2023 roku w Lublinie w hotelu Ibis Styles Lublin Stare Miasto, Aleja Solidarności 7.

Mottem naszej tegorocznej konferencji jest:

„PSYCHIATRIA I PSYCHIATRY W CZASACH CYWILIZACYJNYCH I MENTALNYCH PRZEMIAN”.

Dokładamy wszelkich starań, by różnorodność sesji tematycznych, wypełnionych wykładami i warsztatami znakomitych polskich naukowców i klinicystów, spełniła najwyższe standardy i zaspokoila oczekiwania naszych uczestników.

Lublin jako pierwsze miasto w Polsce, zdobył tytuł **EUROPEJSKIEJ STOLICY MŁODZIEŻY**, a wydarzenia z tym związane odbywają się właśnie w 2023 roku. W związku z tym nie zabraknie sesji poświęconych problemom zdrowia psychicznego młodego pokolenia, a także systemom kształcenia podyplomowego w zakresie psychiatrii na świecie.

Spotkania podczas LSN są miejscem prezentacji najnowszych naukowych doniesień, inspirujących dyskusji, ale także osobistych spotkań i integracji środowiska psychiatrów i psychologów.

Gorąco zapraszamy do uczestnictwa w naszym Zjeździe, oczekując na Państwa przyjazd w maju do Lublina!

Przewodnicząca
Komitetu Organizacyjnego

Dr n.med. Justyna Moryłowska-Topolska

Przewodnicząca
Komitetu Naukowego

Prof. dr hab. n. med. Hanna Karakuła-Juchnowicz

Dodatkowe informacje i rejestracja:

www.Lsn.org.pl



Lek. Jakub Strzelczyk, dr hab. n. med. Jacek Lewandowski
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii Centralnego Szpitala Klinicznego
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Jacek Lewandowski

Zastosowanie nebiwololu w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Use of nebivolol in the treatment of hypertension

Summary

Nebivolol occupies an important place among hypotensive drugs. Through its unique agonist activity on beta-3 receptors, it reduces vascular resistance, heart rate and increases left ventricular ejection fraction. Furthermore, it positively influences the control of diabetes and hyperlipidemia. As it has a low incidence of side effects, nebivolol is a drug well tolerated by patients. Nebivolol is used in the treatment of hypertension in patients with various comorbidities: coronary artery disease, heart failure in the elderly, erection disorders, diabetes and dyslipidemia. Numerous randomized trials and the experts opinion highlight the special position of nebivolol at various doses as first choice drug in the treatment of hypertension.

Keywords: nebivolol, hypertension, heart failure, diabetes, hyperlipidemia

Słowa kluczowe: nebiwolol, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, cukrzyca, hiperlipidemia

Nebivolol zajmuje ważne miejsce wśród leków hipotensyjnych. Poprzez swoje unikalne działanie agonistyczne na receptory β_3 zmniejsza opór naczyniowy, częstość akcji serca oraz zwiększa frakcję wyrzutową lewej komory. Ponadto korzystnie wpływa na kontrolę cukrzycy i hiperlipidemii. Niska częstość występowania działań niepożądanych sprawia, że nebiwolol jest lekiem dobrze tolerowanym przez pacjentów. Nebivolol jest stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z różnymi chorobami współistniejącymi: chorobą wieńcową, niewydolnością serca u osób starszych, zaburzeniami erekcji, cukrzycą i dyslipidemią. Liczne badania z randomizacją oraz opinie ekspertów podkreślają szczególną pozycję nebiwololu w różnych dawkach jako pierwszego wyboru w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Wprowadzenie

Nadciśnienie tętnicze pozostaje najważniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia, a według Światowej Organizacji Zdrowia jest wciąż pierwszą przyczyną przedwczesnych zgonów na świecie. Wysokość ciśnienia tętniczego wykazuje liniowy związek ze śmiertelno-

ścią i zapadalnością na choroby układu krążenia (zawał serca, udar, choroba tętnic obwodowych) we wszystkich grupach wiekowych, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn^[1].

Dane z ostatnich 20 lat wskazują na wzrost rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego w Polsce, szczególnie wśród młodszych grup wiekowych. Według badania NATPOL 2011 rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego wśród osób w wieku 18–79 lat w ciągu 10 lat wzrosło z 30% do 32%, czyli dotyczy ponad 9,5 milionów osób^[2].

Utrzymanie się obserwowanych tendencji może spowodować, że do roku 2035 liczba pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zwiększy się o połowę.

Do skutecznych strategii obniżania ciśnienia tętniczego należą modyfikacja stylu życia, redukcja masy ciała i farmakoterapia. Modyfikacja stylu życia może spowodować obniżenie wartości ciśnienia tętniczego, a w niektórych przypadkach także ryzyka sercowo-naczyniowego, jednak większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga zastosowania farmakoterapii. Istnieją bardzo silne dowody na skuteczność farmakoterapii w nadciśnieniu tętniczym, poparte największą liczbą badań z randomizacją i z twardymi punktami końcowymi w medycynie klinicznej^[1].



Wskazany w leczeniu:

-  **Objawowej stabilnej
CHOROBY WIEŃCOWEJ**
-  **NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO
samoistnego**
-  **Stabilnej, łagodnej i umiarkowanej,
przewlekłej NIEWYDOLNOŚCI SERCA,**
jako uzupełnienie standardowej terapii u pacjentów
w podeszłym wieku (70 lat lub więcej)



INFORMACJA O PRODUKCIE DOSTĘPNA
PO ZESKANOWANIU KODU
LUB U PRZEDSTAWICIELA POLPHARMY.



NED/281/05-2022



* Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.

Metaanalizy badań z randomizacją oparte na danych uzyskanych od kilkuset tysięcy pacjentów wykazały, że redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego o 10 mmHg lub obniżenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 5 mmHg wiąże się z istotnym ograniczeniem występowania wszystkich poważnych incydentów sercowo-naczyniowych o około 20%, śmiertelności ogólnej o 10–15%, udarów o około 35%, incydentów wieńcowych o około 20%, a niewydolności serca o około 40%^[3,4]. To zmniejszenie ryzyka względnego jest obserwowane niezależnie od wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego w zakresie nadciśnienia tętniczego, poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, obecności chorób współistniejących, wieku, płci oraz pochodzenia etnicznego^[1].

W aktualnych wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego zalecono stosowanie leków z pięciu podstawowych grup: inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany, β -adrenolityki, antagoniści kanału wapniowego i leki moczopędne. W świetle wielu metaanaliz korzyści stosowania podstawowych grup leków hipotensyjnych są podobne w zakresie redukcji śmiertelności i sumarycznego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, co wynika z podobnej siły ich działania hipotensyjnego^[1]. Z uwagi na fakt, że pacjenci z nadciśnieniem tętniczym są heterogenną grupą, która różni się wiekiem, wyjściowym ryzykiem sercowo-naczyniowym i obecnością chorób współistniejących, konieczne jest stosowanie indywidualizacji terapii hipotensyjnej, czyli dobór poszczególnych grup leków zależnie od szczególnych wskazań i przeciwwskazań u określonych chorych.

Miejsce nebiwololu wśród leków z grupy β -adrenolityków

Wskazaniem do stosowania β -adrenolityków jest nadciśnienie tętnicze u chorych z: tachykardią, częstością rytmu serca powyżej 80 uderzeń na minutę, zaburzeniami rytmu serca, objawami krążenia hiperkinetycznego, szczególnie u młodszych pacjentów (alternatywa dla inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz sartanów u kobiet planujących ciążę i w wieku prokreacyjnym), ze współistniejącą niewydolnością serca, przewlekłym zespołem wieńcowym, zwłaszcza po przebytym zawałe mięśnia sercowego, także w przypadku towarzyszącej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

W dużych badaniach z randomizacją i metaanalizach zaobserwowano, że β -adrenolityki w porównaniu z placebo obniżają ryzyko udaru, niewydolności serca oraz poważnych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym^[5].

β -adrenolityki nie są jednak jednolitą klasą leków. Zależnie od powinowactwa do receptora β_1 dzieli się je na kar-

dioselektywne i klasyczne – niekardioselektywne oraz charakteryzujące się wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną lub niewykazujące tej cechy. Najkorzystniejsze pod względem profilu sercowo-naczyniowego są kardioselektywne β -adrenolityki bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej – takie jak nebiwolol.

Nebiwolol należy do trzeciej generacji β -adrenolityków, które oprócz właściwości blokujących receptory adrenergiczne charakteryzują się dodatkowymi właściwościami farmakologicznymi. W przypadku nebiwololu są to właściwości rozszerzające naczynia krwionośne. Nebiwolol, aktywując receptory β_3 , znacznie poprawia funkcję śródbłonna poprzez silne działanie stymulujące aktywność śródbłonkowej syntazy tlenu azotu i jej właściwości antyoksydacyjne^[6]. Uwalniany przez śródbłonek tlenek azotu pełni funkcję protekcyjną wobec ścian tętnic, zapobiegając adhezji monocytów, agregacji płytek krwi, proliferacji i migracji naczyniowych komórek mięśni gładkich, tzn. stabilizuje blaszkę miażdżycową^[6]. Działanie antyoksydacyjne może odpowiadać za kardioprotekcyjny efekt u pacjentów stosujących chemioterapię^[7]. Ważne jest, że dysfunkcja i uszkodzenie śródbłonna stanowią jeden z pierwszych etapów powikłań naczyniowych, jakie spotyka się w nadciśnieniu tętniczym. Zastosowanie nebiwololu u chorych na nadciśnienie może we wczesnym etapie choroby sprzyjać zahamowaniu uszkodzenia naczyń.

W ostatnich latach stosowanie β -adrenolityków wazodylatacyjnych, takich jak nebiwolol, znacznie wzrosło. Badania z wykorzystaniem nebiwololu wykazały jego korzystny wpływ na ciśnienie centralne, sztywność naczyniową i dysfunkcję śródbłonna. Dzięki korzystnemu wskaźnikowi T/P lek działa przez całą dobę, co pozwala uniknąć porannych wzrostów ciśnienia tętniczego. Nie ma on niekorzystnego wpływu na gospodarkę węglowodanową oraz charakteryzuje się lepszym profilem działań niepożądanych niż klasyczne β -adrenolityki, w tym mniejszym wpływem na funkcje seksualne^[8]. Zgodnie z wynikami badań z randomizacją, nebiwolol poprawia rokowanie w niewydolności serca^[9].

Szczególne pozycja nebiwololu w ostatnich latach znalazła odzwierciedlenie w tekście wytycznych europejskich ESH/ESC z 2018 roku, które preferują ten β -adrenolityk u chorych z nadciśnieniem tętniczym niepowikłanym, u osób młodych do 40 r.ż., u chorych z nadciśnieniem tętniczym z towarzyszącym przewlekłym zespołem wieńcowym lub z niewydolnością serca, u osób starszych oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z towarzyszącymi zaburzeniami metabolicznymi. Wytyczne wskazują na korzystne działanie nebiwololu z uwagi na jego odmienne właściwości hemodynamiczne (mniejsze działanie chronotropowo

ujemne i dodatkowy efekt wazodylatacyjny wynikający z pobudzenia receptorów β_3). Zwraca uwagę duża dopuszczalna dawka nebiwololu (w zaleceniach AHA/ACC 2017 do 40 mg). W Polsce dostępne są preparaty w dawce 5 mg i 10 mg, co jest istotne w świetle danych o korzystniejszym wpływie większych dawek leku na redukcję wartości ciśnienia tętniczego i ryzyka sercowo-naczyniowego oraz jako jeden z kolejnych kroków w farmakoterapii opornego nadciśnienia tętniczego^[10].

Nebivolol w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego

W badaniu z randomizacją i z podwójnie ślepą próbą oceniano wpływ 12-tygodniowego leczenia nebiwolem w dawce 5–40 mg/dobę. Do badania włączono 491 pacjentów, których następnie przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo i nebiwolol. Stosowanie nebiwololu wiązało się z istotną redukcją rozkurczowego ciśnienia tętniczego w grupie leczonej nebiwolem w porównaniu z grupą placebo ($-7,8 \pm 10,1$ mmHg vs $-3,5 \pm 10,6$ mmHg, $p < 0,001$). Nie stwierdzono różnicy w działaniach niepożądanych między nebiwolem a placebo^[11]. Nebivolol stosowany w dawce od 5 do 40 mg/d był dobrze tolerowany.

W badaniu NEBIS (the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study) porównywano skuteczność hipotensyjną nebiwololu w dawce 5 mg i bisoprololu w tej samej dawce u 273 chorych z nadciśnieniem tętniczym^[12]. Punktem końcowym był odsetek badanych z ciśnieniem skurczowym poniżej 90 mmHg lub obniżenie wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego o przynajmniej 10 mmHg. Po 12 tygodniach leczenia złożony punkt końcowy osiągnięto u 92% chorych w grupie leczonej nebiwolem i u 89,6% w grupie leczonej bisoprololem, uzyskując podobną redukcję wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, bez istotnej różnicy w zwolnieniu czynności serca^[12]. Liczba działań niepożądanych w grupie stosującej nebiwolol była mniejsza niż w grupie z bisoprololem (5,8% vs 8,9%)^[12].

Wyniki kilku metaanaliz wskazują, że wysokie wartości centralnego ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wiązały się z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym^[13]. Wysokie centralne ciśnienie tętnicze wiąże się z dużymi siłami ścinającymi działającymi na ścianę naczynia, co z kolei przekłada się na zwiększone ryzyko pęknięcia blaszki miażdżycowej i wystąpienia zawału serca lub udaru. Nebivolol ma korzystny wpływ na ciśnienie centralne. Poprzez syntezę tlenu azotu i hamowanie stresu oksydacyjnego redukuje siły ścinające^[14].

Nebivolol u chorych z nadciśnieniem tętniczym i innymi powikłaniami

Nebivolol, podobnie jak inne leki z grupy β -adrenolityków, są wskazane w okresie po zawale mięśnia sercowego u pacjentów ze współistniejącymi: nadciśnieniem tętniczym, arytmia, niewydolnością serca, tachykardią i niedokrwieniem mięśnia sercowego w wyniku niepełnej rewaskularyzacji^[15]. Wykazano również, że karwedylol i nebiwolol zwiększają rezerwę przepływu wieńcowego u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i kardiomiopatią rozstrzeniową^[14]. β -adrenolityki mogą być także stosowane bezpiecznie u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, gdyż nie powodują osłabienia działania leków bronchodylatacyjnych^[16]. Leki z tej klasy mają także korzystne działanie wśród pacjentów z jaskrą, gdyż obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Zmniejszenie stresu oksydacyjnego i uszkadzającego działania wolnych rodników na śródbłonek naczyniowy powoduje zmniejszone odkładanie cholesterolu frakcji LDL w ścianie naczyń, a co za tym idzie – powstawanie blaszek miażdżycowych^[17]. Ponadto poprzez działanie na receptory β_3 usprawniany jest metabolizm lipidów w wątrobie. Nebivolol jako jedyny lek z grupy β -adrenolityków ma potwierdzone korzystne działanie w redukcji otyłości. Zmniejszenie masy ciała jest ważną strategią postępowania w kontroli ciśnienia tętniczego^[18]. Celik i wsp. wykazali w swoim badaniu, że nebiwolol, zmniejszając stres oksydacyjny, redukuje insulinooporność^[19].

Właściwości wazodylatacyjne nebiwololu związane z uwalnianiem tlenu azotu powodują, że jest lekiem preferowanym u mężczyzn, gdyż w mniejszym stopniu wpływa na zaburzenia erekcji.

Badanie prowadzone przez Domasa i wsp. dotyczyło mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym leczonych atenolem, metoprololem lub bisoprololem. Wykazano w nim, że w 69% przypadków zmiana dotychczas stosowanego β -adrenolityku na nebiwolol prowadziła do poprawy funkcji seksualnych^[20].

W badaniu SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure), którym objęto 2128 pacjentów powyżej 70. roku życia, obserwowano zmniejszenie o 14% ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego w postaci całkowitej śmiertelności oraz ponownej hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie leczonej nebiwolem. Obserwowano ten efekt niezależnie od wyjściowej frakcji wyrzutowej lewej komory, również u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową^[21]. Jest to

największe badanie z randomizacją dotyczące zastosowania leku β -adrenolitycznego w leczeniu niewydolności serca u osób w podeszłym wieku. Badanie SENIORS potwierdziło również bardzo dobrą tolerancję leku – nietolerancja leku wystąpiła jedynie u 2,2% przyjmujących preparat. Innym ważnym badaniem oceniającym nebiwolol w leczeniu niewydolności serca jest badanie ENECA (Efficacy of Nebivolol in the treatment of Elderly patients with Chronic heart failure as Add-on therapy to ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers, diuretics, and/or digitalis). Wykazano w nim poprawę frakcji wyrzutowej lewej komory w grupie stosującej nebiwolol w porównaniu z placebo^[22].

Podsumowanie

Zdaniem ekspertów towarzystw kardiologicznych β -adrenolityki powinny być rozważane jako leki pierwszego wyboru w leczeniu hipotensyjnym, a ich pozycja w wytycznych powinna ulec wzmocnieniu^[15].

Nebivolol z uwagi na swój wielokierunkowy profil działania zajmuje ważne miejsce wśród leków hipotensyjnych. Jako lek wysoce kardioselektywny może być stosowany u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc czy miażdżycą tętnic obwodowych. Poprzez swoje wyjątkowe działanie agonistyczne na receptory β_3 zmniejsza opór naczyniowy, redukuje częstość rytmu serca i zwiększa objętość wyrzutową lewej komory. Dodatkowo przejawia pozytywny efekt na gospodarkę węglowodanową i lipidową. Z powodu rzadkich działań niepożądanych nebiwolol jest lekiem dobrze tolerowanym przez pacjentów. Na podstawie powyższych danych, nebiwolol powinien być rozważany jako lek pierwszego wyboru wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i wieloma częstymi chorobami współistniejącymi, m.in. przewlekłym zespołem wieńcowym, niewydolnością serca, zaburzeniami potencji, cukrzycą, otyłością i dyslipidemią.

Piśmiennictwo:

- Williams B, et al. "Wytyczne ESC/ESH dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym (2018)." *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 4.2 (2018): 49–142.
- Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P, et al. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiol Pol.* 2013; 71: 381–392.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016; 387(10022): 957–967.
- Tsai WC, Wu HY, Peng YS, et al. Association of intensive blood pressure control and kidney disease progression in nondiabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017; 177(6): 792–799.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015 Feb;33(2):195–211.
- Münzel T, Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Oct 13;54(16):1491–9.
- de Nigris F, Rienzo M, Schiano C, et al. Prominent cardioprotective effects of third generation beta blocker nebiwolol against anthracycline-induced cardiotoxicity using the model of isolated perfused rat heart. *Eur J Cancer.* 2008 Feb;44(3):334–40.
- Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(3):615–629.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37(27): 2129–2200.
- Fongemie J, Felix-Getzik E. A Review of Nebivolol Pharmacology and Clinical Evidence. *Drugs.* 2015 Aug;75(12):1349–1371.
- Weiss RJ, Stapf M, Lin Y. Placebo Effect and Efficacy of Nebivolol in Patients with Hypertension not Controlled with Lisinopril or Losartan: A Phase IV, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013 Apr;13(2):129–140.
- Czuriga I., Rieckensky I., Bodnar J. et al.: for the NEBIS Investigators; NEBIS Investigators Group. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebiwolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2003; 17: 257–263.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. CAFE Investigators, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213–1225.
- Galderisi M, D'Errico A. Beta-blockers and coronary flow reserve: the importance of a vasodilatory action. *Drugs.* 2008; 68(5):579–590.
- Mancia G, Kjeldsen SE, Kreutz R et al. Individualized Beta-Blocker Treatment for High Blood Pressure Dictated by Medical Comorbidities: Indications Beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines. *Hypertension.* 2022 Jun;79(6):1153–1166.
- Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH, et al. Association of β -blocker use with survival and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2020;41:4415–4422.
- Oelze M, Daiber A, Bran des RP, et al. Nebivolol inhibits superoxide formation by NADPH oxidase and endothelial dysfunction in angiotensin II-treated rats. *Hypertension* 2006;48(4): 677–684.
- Huang C, Chen D, Xie Q, et al. Nebivolol stimulates mitochondrial biogenesis in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Biophys. Res Commun.* 2013; 438(1): 211–217.
- Celik T, Ilysoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebiwolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-se lectin levels in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2006; 24(3): 591–596.
- Doumas M, Tsakiris A, Douma S, et al. Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebiwolol on the erectile function in hypertensive patients. *Asian J An drol.* 2006; 8: 177–182.
- Flather MD, Shibata MC, Coats MJS, et al. Randomized trial to determine the effect of nebiwolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.* 2005; 26: 215–225.
- Edes I, Gasior Z, Wita K. Effects of nebiwolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Fail.* 2005 Jun;7(4):631–639.



86

Zapraszamy na

Wiosenną Konferencję Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

oraz XV Konferencję „Kardiologii Polskiej”

Program naukowy Konferencji przygotowany został przez wybitnych specjalistów polskiej kardiologii. Tematyka jest bardzo zróżnicowana i obejmie praktycznie wszystkie gałęzie kardiologii, o co doskonale zadbał Komitet Naukowy Konferencji PTK.

Ponadto kilka ważnych i ciekawych zagadnień praktycznych zostało przygotowanych w atrakcyjnej konwencji warsztatowej.

WYBRANE TEMATY PRZEWODNIE:

- KARDIOLOGIA DZIECIĘCA
- KARDIOLOGIA EKSPERYMENTALNA
- KARDIOONKOLOGIA
- KARDIOLOGIA INTERWENCYJNA
- EKG
- ELEKTROKARDIOLOGIA
- NIEWYDOLNOŚĆ SERCA
- KARDIOCHIRURGIA
- WYTYCZNE VA & SCD
- OBRAZOWANIE NMR/CT

KOMITET ORGANIZACYJNY:

Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego
prof. dr hab. n. med. Marek GIERLOTKA

Zastępca Przewodniczącego Komitetu Organizacyjnego
dr n. med. Piotr FEUSETTE

OPOLE, 17-18 marca 2023



szczegółowe informacje: www.wiosennakp.ptkardio.pl

Dr n. med. Anna Szyndler, dr hab. n. med. Jacek Wolf

Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz

Czy w terapii nadciśnienia tętniczego jest miejsce na preparaty łączone olmesartanu?

Is there a place for olmesartan combination preparations in the treatment of hypertension?

Summary

Olmesartan is a long-acting, selective angiotensin II receptor antagonist with high antihypertensive efficacy and is very well tolerated. There are combination preparations based on olmesartan in combination with amlodipine and hydrochlorothiazide available on the market. The use of combination preparations results in high antihypertensive efficacy, a high percentage of patients achieving therapeutic goals and good tolerance, which has been proven both in clinical trials and in everyday practice, in the doctor's office as well as in 24-hour blood pressure records. In addition, it has been shown that the use of a three-component drug consisting of olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide has significantly better antihypertensive efficacy than two-drug combinations, is well tolerated by patients, enables a significantly larger number of people to achieve satisfactory blood pressure control. Moreover, it is characterized by hypotensive potential in very diverse groups of patients, showing no significant differences in effectiveness.

Keywords: olmesartan, amlodipine, hydrochlorothiazide, hypertension

Słowa kluczowe: olmesartan, amlodypina, hydrochlorotiazyd, nadciśnienie tętnicze

Olmesartan jest długo działającym, wybiórczym antagonistą receptora dla angiotensyny II, o wysokiej skuteczności hipotensyjnej i bardzo dobrze tolerowanym. Na rynku dostępne są preparaty złożone oparte na olmesartanie w połączeniu z amlodypiną i hydrochlorotiazylem. Stosowanie preparatów złożonych skutkuje dużą skutecznością hipotensyjną, wysokim odsetkiem pacjentów uzyskujących cele terapeutyczne oraz dobrą tolerancją, co udowodniono zarówno w warunkach badań klinicznych oraz codziennej praktyce, w gabinecie lekarskim, jak również w całodobowych zapisach ciśnienia tętniczego. Ponadto wykazano, że stosowanie leku trójskładnikowego składającego się z olmesartanu/amlodypiny/hydrochlorotiazylu ma istotnie lepszą skuteczność hipotensyjną niż połączenia dwulekowe, jest dobrze tolerowane przez pacjentów i umożliwia osiągnięcie istotnie większej liczby osób zadowolającej kontroli ciśnienia. Co więcej, charakteryzuje się potencjałem hipotensyjnym w bardzo zróżnicowanych grupach pacjentów, nie wykazując istotnych różnic w skuteczności.

Nadciśnienie tętnicze od wielu lat pozostaje głównym czynnikiem ryzyka odpowiedzialnym za największą liczbę

zgonów na świecie^[1], a liczba osób obciążonych nadciśnieniem stale rośnie. W ostatnich trzydziestu latach zaobserwowano podwojenie liczby osób z nadciśnieniem tętniczym^[2], bez istotnego wzrostu odsetka osób uzyskujących docelowe wartości ciśnienia. Co więcej, istnieją kraje oraz grupy pacjentów, w których kontrola ciśnienia pogorszyła się w ostatnich latach. Niewystarczająca kontrola ciśnienia tętniczego na poziomie populacyjnym jest jednym z powodów, dla których publikowane są wciąż uaktualniane wytyczne postępowania i opracowywane są nowe strategie poprawy skuteczności leczenia. Wiemy również z obserwacji i dużych badań randomizacyjnych, że większość pacjentów do skutecznej kontroli ciśnienia tętniczego wymaga stosowania przynajmniej dwóch leków hipotensyjnych^[3]. Właśnie z tego powodu w najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego/Nadciśnienia Tętniczego (ESC/ESH) oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) eksperci zalecają u większości pacjentów rozpoczęcie leczenia nadciśnienia od farmakoterapii złożonej^[4,5]. Intencją takiego zalecenia jest ułatwienie uzyskania nowych, niższych celów terapeutycznych przez rozpocz-

Siła i synergia leków złożonych



w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego¹⁻⁵



Revival[®]
Olmesartanum medoxomilum

20 mg x 28
40 mg x 28



Elestar[®]
Olmesartanum medoxomilum
+ Amlodipinum

20 mg/5 mg x 28
40 mg/5 mg x 28
40 mg/10 mg x 28



Revival[®] PLUS
Olmesartanum medoxomilum
+ Hydrochlorothiazidum

20 mg/12,5 mg x 28



Elestar[®] HCT
Olmesartanum medoxomilum
+ Amlodipinum + Hydrochlorothiazidum

40 mg/5 mg/12,5 mg x 28
40 mg/10 mg/12,5 mg x 28
40 mg/10 mg/25 mg x 28

Informacja o leku znajduje się wewnątrz publikacji.

1.ChPL Elestar (09.2020). 2. ChPL Revival Plus (06.2020). 3. ChPL Revival (06.2018). 4.ChPL Elestar HCT (09.2020). 5.Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39(33): 3021-3104

Przygotowano: luty 2021
PL-ELE-2021-C1-5-PRINT-DERIV

[illegible]

Ważna własność produktu leczniczego: Revalplus 20 mg + 12,5 mg, tabletki powłokowe. **Revalplus 20 mg + 25 mg, tabletki powłokowe. Skład jakościowy i ilościowy:** Revalplus 20 mg + 12,5 mg, tabletki powłokowe: każda tabletka powłokowa zawiera 20 mg omeprazanu medoksimu (*Omeprazanu medoksimum*) + 12,5 mg hydrochlorydu zydostyna (*Zydostynu hydrochlorydum*). Revalplus 20 mg + 25 mg, tabletki powłokowe: każda tabletka powłokowa zawiera 20 mg omeprazanu medoksimu (*Omeprazanu medoksimum*) + 25 mg hydrochlorydu zydostyna (*Zydostynu hydrochlorydum*). **Substancje pomocnicze o znanym działaniu:** Revalplus 20 mg + 12,5 mg, tabletki powłokowe: każda tabletka powłokowa zawiera 110,7 mg laktozy jednowodnej. Revalplus 20 mg + 25 mg, tabletki powłokowe: każda tabletka powłokowa zawiera 98,2 mg laktozy jednowodnej. **Postać farmaceutyczna:** tabletki powłokowe. Revalplus 20 mg + 12,5 mg, czerwono-żółte, okrągłe tabletki powłokowe, o średnicy 8,5 mm; 1 jednostkę wyłoczynym symbolem C22. Revalplus 20 mg + 25 mg, różowe, okrągłe tabletki powłokowe, o średnicy 8,5 mm; 1 jednostkę wyłoczynym symbolem CA4. **Wskazania do stosowania:** Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Produkt leczniczy *Revalplus* jest wskazany do stosowania przez dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monitorowania omeprazanu medoksimu. **Dawkowanie i sposób podawania:** **Dawkowanie:** *Revalplus* jest przeznaczony do stosowania podczas rozpoznania leczenia, ale jest także dawką do pacjentów, u których dawką 20 mg omeprazanu medoksimu nie zapewnia dostatecznej kontroli ciśnienia tętniczego. *Revalplus* jest podawany raz w dobie, z posiłkiem lub bez posiłku. Jeżeli jest to uzasadnione klinicznie, można zwiększyć częstotliwość monitoracji omeprazanu medoksimu w dawce 20 mg na leczenie podjętnym, pamiętając, iż maksymalne obniżenie ciśnienia krwi występuje po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia omeprazanu medoksimu. Zaleca się oddzielne dostarczanie dodatkowych substancji czynnych. Produkt *Revalplus* jest zawierający 20 mg omeprazanu medoksimu + 12,5 mg hydrochlorydu zydostyna może być podawany pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monitorowania omeprazanu medoksimu w dawce 20 mg. Produkt *Revalplus* zawierający 20 mg omeprazanu medoksimu + 25 mg hydrochlorydu zydostyna może być podawany pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas leczenia produktem złożonym *Revalplus* o mocy 20 mg omeprazanu medoksimu + 12,5 mg hydrochlorydu zydostyna. *Pacjent w podeszłym wieku (65 lat i starsi).* *Pacjent w podeszłym wieku* zaleca się takie samo dawkowanie złożonego produktu leczniczego jak dla osób dorosłych. **Zaburzenia czynności nerek:** jeżeli *Revalplus* jest stosowany przez pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 –60 ml/min), zalecana jest ostateczna kontrola czynności nerek. *Revalplus* jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). **Zaburzenia czynności wątroby:** jeżeli *Revalplus* należy stosować u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, w przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych, zaleca się stosowanie dawek początkowo wynoszących 10 mg omeprazanu medoksimu raz w dobie, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz w dobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których występuje ciężki mocznik (> 10 mg/dl) i/lub jeżeli pacjenci dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwciepłotnych,

nanie terapii od połączenia dwóch substancji o uzupełniających się mechanizmach działania, jak również nawzajem zmniejszających częstość występowania swoich działań niepożądanych^[6].

Jednocześnie wiadomo, że nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich jest obecnie jednym z najważniejszych wyzwań w terapii chorób przewlekłych. Według danych WHO blisko 50% pacjentów nie przestrzega zaleceń, a wśród pacjentów rozpoczynających terapię hipotensyjną po roku ponad 50% nie przyjmuje leków zgodnie z zaleconym schematem^[7]. Przyczyn takiego stanu może być bardzo wiele, poczynając od niezrozumienia istoty choroby przez pacjenta, braku zgody na rozpoznanie i przyjmowanie leków, skomplikowane schematy terapeutyczne, do zbyt dużej liczby tabletek koniecznych do skutecznej kontroli ciśnienia tętniczego. Z tego właśnie powodu upraszczanie schematów terapeutycznych^[8] i stosowanie leków złożonych^[9,10] zwiększa stopień przestrzegania zaleceń w widoczny sposób.

Według wytycznych podstawą terapii hipotensyjnej u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym powinny być leki blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron w połączeniu z blokerami kanałów wapniowych (CCB) lub diuretykami tiazydowymi/tiazydopochodnymi. W kolejnym kroku, przy nieskuteczności schematu dwulekowego, wskazane jest łączne stosowanie leku z każdej z trzech grup, optymalnie w preparacie złożonym. Jednym z możliwych rozwiązań w tym przypadku jest oparcie terapii na leku, który zapewnia nam obecność połączeń dwulekowych, jak również oferuje nam możliwość stosowania preparatu trójskładnikowego. Jednym z nich jest olmesartan i jego połączenia.

Właściwości farmakologiczne

Olmesartan jest silnym, wybiórczym, odwracalnym, długo działającym antagonistą receptora AT₁ dla angiotensyny II. W nadciśnieniu tętniczym olmesartan prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego liniowo zależnego od dawki. Efekt terapeutyczny wyraźnie występuje po 3–5 dniach, natomiast po 2 tygodniach stosowania stabilnej dawki nie obserwuje się dalszego obniżenia ciśnienia tętniczego.

Olmesartan podawany jest doustnie w postaci proleku, estru – olmesartanu medoksomilu, który ulega szybkiemu przekształceniu do farmakologicznie czynnego olmesartanu pod wpływem działania esteraz w błonie śluzowej jelita oraz w żyłe wrotnej. Przyjmowanie posiłków ma niewielki wpływ na wchłanianie olmesartanu. Lek w około 40% wydalaný jest przez nerki, pozostała część wydalana jest przez wątrobę, a czas półtrwania aktywnego leku wynosi od 10–15 godzin.

W nadciśnieniu tętniczym początkowo stosuje się dawkę 10 mg na dobę, którą w razie nieskuteczności można zwiększyć do 20 mg raz dziennie. Dawka maksymalna wynosi 40 mg na dobę. Z uwagi na metabolizm olmesartanu u osób z obniżonym klirensiem kreatyniny (GFR 20–60 ml/min) lub z umiarkowanymi zaburzeniami funkcji wątroby zaleca się obniżenie dawki maksymalnej do 20 mg/dz. Natomiast u pacjentów z klirensiem <20 ml/min lub ciężkimi zaburzeniami funkcji wątroby nie zaleca się stosowania olmesartanu.

Warto wspomnieć, że antagoniści receptora angiotensyny II charakteryzują się podobnym do placebo profilem działań niepożądanych i między innymi dlatego najmniejszy odsetek pacjentów przerywa leczenie tą grupą leków^[11], w porównaniu do innych leków hipotensyjnych.

Olmesartan na polskim rynku dostępny jest w postaci tabletek 20 i 40 miligramowych, w połączeniu z amlodypiną w dawkach 20 + 5 mg oraz 40 + 10 i 40 + 5 mg, oraz z hydrochlorotiazylem 20 + 12,5 mg. Ponadto występuje również w połączeniach trójkowych w dawce 40 + 10 mg amlodypiny z dwiema dawkami hydrochlorotiazidu (12,5 oraz 25 mg), a także z mniejszą dawką amlodypiny 40 + 5 mg z małą dawką hydrochlorotiazidu (12,5 mg).

Zastosowanie kliniczne preparatów olmesartanu

Skuteczność olmesartanu potwierdzona została w badaniach klinicznych w zakresie monoterapii^[12,13]. Olmesartan charakteryzuje się wysoką skutecznością w stosowaniu raz dziennie, z wartościami T/P (trough to peak) od 57%–73% w zależności od stosowanej dawki (od 5 do 80 mg na dobę). Stopień obniżenia ciśnienia tętniczego nie różni się istotnie niezależnie od stosowania leku raz lub dwa razy na dobę (przy tych samych dawkach dobowych). Obniżenie wartości ciśnienia tętniczego potwierdzono zarówno w pomiarach ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim, jak i w całodobowym monitorowaniu ciśnienia tętniczego^[12]. Również porównanie skuteczności olmesartanu na tle pozostałych reprezentantów grupy wykazało wysoką skuteczność i korzystny profil działań niepożądanych olmesartanu^[13]. W przypadku nieskuteczności pamiętać należy, że zwiększenie dawki ARB w monoterapii nie powoduje istotnego spadku wartości ciśnienia tętniczego, przy zwiększeniu dawki z 25 do 100% średnie uzyskane obniżenie RR to ok. 2–3 mmHg^[13], natomiast dołączenie leku z innej grupy powoduje blisko 5-krotne zwiększenie skuteczności leczenia^[3]. Jak wspomniano wyżej, między innymi z tych powodów obecnie monoterapia nie należy do postępowania z wyboru u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Amlodypina jako najlepiej przebadany przedstawiciel grupy blokerów kanałów wapniowych, charakteryzująca się niezaprzeczalnie jednym z najdłuższych czasów działania, neutralnością metaboliczną oraz wysoką skutecznością hipotensyjną, idealnie wpasowuje się w obowiązującą w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym filozofię stosowania leków o udowodnionej skuteczności i długim czasie działania^[14]. Połączenie olmesartanu z amlodypiną skutecznie obniża wartości ciśnienia tętniczego przez całą dobę, w stopniu zależnym od dawki. W porównaniu do samodzielnego stosowania amlodypiny połączenie charakteryzuje się lepszym wskaźnikiem T/P oraz zależną od dawki poprawą skuteczności leczenia^[15]. Co więcej, skuteczność leczenia sartanem lub CCB w monoterapii jest istotnie mniejsza niż stosowanie terapii łączonej obydwoma lekami, co potwierdzono zarówno w pomiarach w gabinecie, jak i w całodobowym pomiarze ciśnienia tętniczego^[16,17]. Planując przewlekłą farmakoterapię, nie należy zapominać o uciążliwości zalecanych pacjentom leków – dla większości grup leków hipotensyjnych (tiazidy, CCB, β -blokerzy) częstość występowania działań niepożądanych przy zastosowaniu połowy dawki jest znacznie niższa niż przy pełnej dawce, do grupy tej nie zaliczają się ACEi oraz sartany^[18]. Warto również przypomnieć, że połączenie amlodypiny z sartanem (w tym olmesartanem) znacznie zmniejsza częstość występowania działania niepożądanego ze strony CCB, tj. obrzęków kończyn dolnych, zmniejszając odsetek pacjentów przerywających terapię z tego powodu^[6].

Diuretyki tiazydowe charakteryzują się dużą skutecznością hipotensyjną oraz małymi kosztami leczenia, z drugiej strony w wielu badaniach potwierdzono ich niekorzystny wpływ na gospodarkę węglowodanową. Stosowanie tiazydów w niewielkich dawkach (jakie obecnie stosowane są w lekach łączonych) powoduje bardzo niewielki wpływ na wartości poziomu potasu, glikemii i cholesterolu w surowicy^[18]. Natomiast połączenie ich z lekami zwiększającymi poziom potasu w surowicy – sartanami – eliminuje ten niekorzystny wpływ. Co więcej, wykazano, że połączenie olmesartanu z hydrochlorotiazylem charakteryzuje się porównywalną skutecznością hipotensyjną do połączenia sartanu z amlodypiną^[19].

Dostępne dane sugerują, że około 60% pacjentów może być skutecznie leczona za pomocą dwóch leków. W przypadku nieskuteczności terapii za pomocą dwóch leków wytyczne sugerują intensyfikację leczenia przez połączenie wszystkich trzech grup leków hipotensyjnych, tj. blokerów RAS, CCB oraz diuretyku tiazydowego^[4]. Za pomocą

leczenia trójskładnikowego w badaniach klinicznych udaje się uzyskać zadowalającą kontrolę ciśnienia u 80% pacjentów^[3]. Podobną skuteczność preparatu trójskładnikowego olmesartanu z amlodypiną i hydrochlorotiazylem zaobserwowano w badaniach klinicznych^[19,20].

W badaniu zaprojektowanym w celu porównania skuteczności preparatu trójskładnikowego olmesartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd z terapią podwójną każdego ze składników osobno, tj. olmesartan/amlodypina, olmesartan/hydrochlorotiazyd i amlodypina/hydrochlorotiazyd (badanie TRINITY), wykazano przewagę skuteczności połączenia potrójnego nad każdą z testowanych dwójek^[21].

Nie tylko redukcja ciśnienia tętniczego była największa w grupie stosującej potrójną terapię, lecz także największy odsetek pacjentów osiągnął wartości ciśnienia < 140/90 mmHg (69,9% przy terapii potrójnej oraz 52,9%, 53,4% i 41,1% w grupach przyjmujących OM/AML, OM/HCTZ i AML/HCTZ). Co ważne, we wszystkich grupach zaobserwowano porównywalną częstość występowania działań niepożądanych i dyskontynuacji leczenia z ich powodu.

Ponadto w badaniu imitującym codzienną praktykę kliniczną, w której terapia nadciśnienia tętniczego rozpoczynana jest od pojedynczego leku i stopniowo, w miarę potrzeb eskalowana jest do pełnych dawek połączenia trójskładnikowego, za pomocą połączenia olmesartanu z amlodypiną i hydrochlorotiazylem^[12] uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego do wartości < 130/70 u blisko 90% badanych. W kolejnych pracach potwierdzono wysoką skuteczność preparatów złożonych trójskładnikowych opartych o olmesartan w osiąganiu celów terapeutycznych przy zachowaniu bardzo niskiego odsetka działań niepożądanych^[22,23]. Co również bardzo obiecujące, obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego wśród pacjentów stosujących olmesartan w połączeniach było związane z wyjściowymi wartościami ciśnienia tętniczego. I tak w grupie osób z wyjściowo najwyższymi wartościami ciśnienia odnotowano największe obniżenie się ciśnienia w trakcie trwania badania^[24].

Również akceptacja leczenia leku trójskładnikowego wydaje się lepsza niż wolne połączenia leków. W badaniu porównującym stopień realizacji zaleceń w zakresie terapii trójskładnikowej (grupa przyjmująca jedną trójskładnikową tabletkę vs grupa przyjmująca olmesartan z hydrochlorotiazylem plus amlodypinę) wykazano istotnie lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz niższe wartości ciśnienia tętniczego (również działań niepożądanych związanych z hipotonią) w grupie przyjmującej lek złożony trójskładnikowy w porównaniu do dwóch tabletek^[20].

Szczególne grupy pacjentów

W badaniu TRINITY zaplanowano również analizę skuteczności połączenia trójlekowego olmesartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd w podgrupach pacjentów z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek, chorobami sercowo-naczyniowymi, w różnych grupach etnicznych, jak również u pacjentów ≥ 65 roku życia i z otyłością. Wykazano, że badane połączenie trójlekowe charakteryzuje się bardzo podobną siłą hipotensyjną oraz niewielką częstością działań niepożądanych we wszystkich analizowanych grupach^[25].

Nadciśnienie tętnicze jest czynnikiem ryzyka udarów mózgu i zawałów serca i to właśnie między innymi tym powikłaniom ma zapobiegać skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego. Jawne powikłania nadciśnienia tętniczego są wyprzedzane przez zmiany strukturalne małych i średnich naczyń tętniczych. W badaniu oceniającym strukturę średnich naczyń oporowych po rocznym okresie leczenia w grupie pacjentów przyjmujących olmesartan w porównaniu do atenololu wykazano powrót wartości wskaźnika wall to lumen w naczyniach tętniczych do wartości jak u osób zdrowych, pomimo porównywalnego spadku wartości ciśnienia tętniczego w obu obserwowanych grupach^[26].

Podobnie w zakresie redukcji objętości płytki miażdżycowej zarówno olmesartan, jak i atenolol charakteryzowały się istotnym statystycznie obniżeniem wartości IMT w porównaniu do wartości wyjściowych, jednakże w zakresie objętości płytki miażdżycowej obserwowano granicznie istotne jej obniżenie w grupie stosującej olmesartan w porównaniu do β -blokerów^[27].

Kolejnym powikłaniem, w którym istnieją dowody na korzystny wpływ terapii olmesartanem na jego przebieg, jest funkcja nerek i przerost lewej komory^[28]. W niewielkim badaniu obserwowano zmianę wskaźników funkcji nerek oraz parametrów struktury i funkcji lewej komory. Po 6 miesiącach terapii obserwowano istotną redukcję wartości ciśnienia tętniczego oraz ACR (albumin/cratinine ratio), również stężenie cystatyny C spadło istotnie w grupie przyjmującej olmesartan – co pośrednio może oznaczać poprawę funkcji nerek w grupie leczonej olmesartanem^[28].

Podsumowanie

Olmesartan jest długo działającym, wybiórczym antagonistą receptora dla angiotensyny II, o wysokiej skuteczności hipotensyjnej i bardzo dobrze tolerowanym. Na rynku dostępne są preparaty złożone oparte na olmesartanie w połączeniu z amlodypiną i hydrochlorotiazylem. Stosowanie

preparatów złożonych skutkuje dużą skutecznością hipotensyjną, wysokim odsetkiem pacjentów uzyskujących cele terapeutyczne oraz dobrą tolerancją, co udowodniono zarówno w warunkach badań klinicznych oraz codziennej praktyce, w gabinecie lekarskim, jak również w całodobowych zapisach ciśnienia tętniczego. Ponadto wykazano, że stosowanie leku trójskładnikowego składającego się z olmesartanu/amlodypiny/hydrochlorotiazylu ma istotnie lepszą skuteczność hipotensyjną niż połączenia dwulekowe, jest dobrze tolerowane przez pacjentów, umożliwia osiągnięcie istotnie większej liczbie osób zadowolającej kontroli ciśnienia. Co więcej, charakteryzuje się potencjałem hipotensyjnym w bardzo zróżnicowanych grupach pacjentów, nie wykazując istotnych różnic w skuteczności.

Piśmiennictwo:

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010.
2. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet.* 2021;398(10304):957-980. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
3. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *Am J Med.* 2009;122(3):290-300. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
4. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Nadciśnienie Tętnicze w Prak. 2019;5(1):1–86. https://journals.viamedica.pl/nadciśnienie_tetnicze_w_praktyce/article/view/64385.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHY339.
6. Liang L, Kung JY, Mitchelmore B, Cave A, Banh HL. Comparative peripheral edema for dihydropyridines calcium channel blockers treatment: A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Hypertens.* 2022;24(5):536-554. doi:10.1111/jch.14436.
7. Hill MN, Miller NH, DeGeest S. Adherence and persistence with taking medication to control high blood pressure. *J Am Soc Hypertens.* 2011;5(1):56-63. doi:10.1016/j.jash.2011.01.001.
8. Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Interventions used to improve control of blood pressure in pa-

- tients with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3). doi:10.1002/14651858.cd005182.pub4.
9. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021;39(7):1293–1302. doi:10.1097/HJH.0000000000002843.
 10. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, Cushman WC, Wang J. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension. *Hypertension*. 2021;77(2):692–705. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781.
 11. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension. *J Hypertens*. 2015;33(7):1321–1341. doi:10.1097/HJH.0000000000000614.
 12. Neutel JM, Elliott WJ, Izzo JL, Chen CL, Masonson HN. Antihypertensive Efficacy of Olmesartan Medoxomil, a New Angiotensin II Receptor Antagonist, as Assessed by Ambulatory Blood Pressure Measurements. *J Clin Hypertens*. 2002;4(5):325–331. doi:10.1111/j.1524-6175.2002.01051.x.
 13. Makani H, Bangalore S, Supariwala A, Romero J, Argulian E, Messerli FH. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers as monotherapy as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(26):1732–1742. doi:10.1093/eurheartj/ehz333.
 14. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA J Am Med Assoc*. 2002;288(23):2981–2997. doi:10.1001/jama.288.23.2981.
 15. Bilo G, Koch W, Hoshida S, Parati G. Efficacy of olmesartan/amlodipine combination therapy in reducing ambulatory blood pressure in moderate-to-severe hypertensive patients not controlled by amlodipine alone. *Hypertens Res*. 2014;37(9):836–844. doi:10.1038/hr.2014.26.
 16. Andreadis EA, Tsourous GI, Marakomichelakis GE, et al. High-dose monotherapy vs low-dose combination therapy of calcium channel blockers and angiotensin receptor blockers in mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005;19(6):491–496. doi:10.1038/sj.jhh.1001843.
 17. Kreutz R. Olmesartan/amlodipine: a review of its use in the management of hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. Published online March 2011;183. doi:10.2147/VHRM.S16852.
 18. Law M, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326(7404):1427–0. doi:10.1136/bmj.326.7404.1427.
 19. Omboni S, Kario K, Bakris G, Parati G. Effect of antihypertensive treatment on 24-h blood pressure variability. *J Hypertens*. 2018;36(4):720–733. doi:10.1097/HJH.0000000000001608.
 20. Sung J, Ahn KT, Cho B, et al. Adherence to triple-component antihypertensive regimens is higher with single-pill than equivalent two-pill regimens: A randomized controlled trial. *Clin Transl Sci*. 2021;14(3):1185–1192. doi:10.1111/cts.12979.
 21. Oparil S, Melino M, Lee J, Fernandez V, Heyrman R. Triple therapy with olmesartan medoxomil, amlodipine besylate, and hydrochlorothiazide in adult patients with hypertension: The TRINITY multicenter, randomized, double-blind, 12-week, parallel-group study. *Clin Ther*. 2010;32(7):1252–1269. doi:10.1016/j.clinthera.2010.07.008.
 22. Volpe M, Miele C, Haag U. Efficacy and Safety of a Stepped-Care Regimen Using Olmesartan Medoxomil, Amlodipine and Hydrochlorothiazide in Patients with Moderate-to-Severe Hypertension. *Clin Drug Investig*. 2009;29(6):381–391. doi:10.2165/00044011-200929060-00002.
 23. Chrysant SG. Postgraduate Medicine Aggressive systolic blood pressure control in older subjects: benefits and risks Aggressive systolic blood pressure control in older subjects: benefits and risks. *Postgrad Med*. 2018;130(2):159–165. doi:10.1080/00325481.2018.1433434.
 24. Mourad J-J, Le Jeune S. Effective Systolic Blood Pressure Reduction with Olmesartan Medoxomil/Amlodipine Combination Therapy. *Clin Drug Investig*. 2009;29(6):419–425. doi:10.2165/00044011-200929060-00005.
 25. Burnier M, Redon J, Volpe M. Single-Pill Combination with Three Antihypertensive Agents to Improve Blood Pressure Control in Hypertension: Focus on Olmesartan-Based Combinations. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. Published online January 25, 2023. doi:10.1007/s40292-023-00563-8.
 26. Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, Schiffrin EL, Ferrario CM. Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2(3):165–172. doi:10.1016/j.JASH.2007.11.001.
 27. Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T, et al. Original Research: Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2007;1(2):97–106. doi:10.1177/1753944707085982.
 28. Albayrak S, Ordu S, Ozhan H, et al. Effect of olmesartan medoxomil on cystatin C level, left ventricular hypertrophy and diastolic function. *Blood Press*. 2009;18(4):187–191. doi:10.1080/08037050903047236.

Dr n. med. Marcin Sadłocha, prof. dr hab. n. med. Rafał Stojko
Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej WNoZ w Katowicach
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik Katedry i Oddziału: prof. dr hab. n. med. Rafał Stojko

Antykoncepcja – co, jak i kiedy?

Contraception – what, how and when?

Summary

In recent years, there has been an increase in women's rights to use a method of contraception and the right to be convinced of the origin of motherhood. Something happened that in the USA and Western European countries around noon pregnancies in teenagers are subjected to abortion. A conscious choice of the form of contraception allows you to plan the moments of construction and maintain a break between successive pregnancies. Implementation of hormonal contraception in each patient should be preceded by a thorough medical history and gynecological examination together with an ultrasound examination. The decision is confirmed whether it is to be a daily or long-term form, oral form or administered in another way. In Great Britain, about 10% of women use subdermal implants (data from 2013). This result puts the implant on par with intrauterine systems. However, for patients to use oral contraception in the form of tablets. Polish Society of Gynecologists and Obstetricians recommended by the oral contraceptive line of the compound of III and IV progestins of origin, after taking into account the additional benefits resulting from it, such as: it participates in ectopic conduction, medullary cancer, ovarian cancer, functional ovarian cysts and regularity of the month, part of the appendix and soreness menstruation and others. Making a decision to accept one of the bowls should always be preceded by a consultation with an effective doctor, selected correctly for a given patient.

Keywords: contraception, contraceptive pill, family planning, pregnancy

Słowa kluczowe: antykoncepcja, pigułka antykoncepcyjna, planowanie rodziny, ciąża

W ostatnich latach obserwuje się rosnącą świadomość kobiet na temat prawa do stosowania metod antykoncepcji oraz prawa do świadomego wyboru macierzyństwa. Szacuje się, że w USA i krajach Europy Zachodniej około połowa cięż u nastolatek poddawana jest aborcji. Świadomy wybór odpowiedniej formy antykoncepcji pozwala na planowanie momentu zajścia w ciążę i utrzymanie właściwej przerwy pomiędzy kolejnymi ciążami. Wdrażanie antykoncepcji hormonalnej u pacjentek każdorazowo powinno zostać poprzedzone wnikliwym wywiadem lekarskim oraz badaniem ginekologicznym wraz z zastosowaniem ultrasonografii. Wspólnie podejmowana jest decyzja o tym, czy ma to być forma codzienna, czy długoterminowa, forma doustna, czy podawana w inny sposób. W Wielkiej Brytanii z implantów podskórnych korzysta ok. 10% kobiet (dane z 2013 roku). Wynik ten stawia implant na równi z systemami domacicznymi. Wciąż jednak pacjentki najchętniej sięgają po antykoncepcję doustną w postaci tabletki. Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników zaleca stosowanie doustnej antykoncepcji zawiera-

jącej progestageny III i IV generacji, powołując się na liczne korzyści z niej płynące, takie jak: zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciąży ekotopowej, raka trzonu macicy, raka jajnika, torbieli czynnościowych jajników oraz regularność miesiączek, mniejsza obfitość i bolesność miesiączek i inne. Podjęcie decyzji o zastosowaniu jednej z nich zawsze powinno być poprzedzone konsultacją z lekarzem prowadzącym, a metodę należy dobrać do indywidualnych potrzeb pacjentki.

Wstęp

Głównym celem wprowadzenia farmakologicznych środków antykoncepcyjnych do lecznictwa było maksymalne zredukowanie występowania nieplanowanych ciąż oraz regulacja liczby urodzeń. Jako pierwsze hormonalne leki antykoncepcyjne ukazały się pod postacią progestagenów. Te syntetyczne związki pojawiły się na rynku po raz pierwszy w latach 60. ubiegłego wieku, a ich główne działanie opierało się na zahamowaniu owulacji^[1]. W maju 1960 roku Federal Drug Ad-

NUVARING™
(etonogestrel/ethinyl estradiol vaginal ring)
delivers 0.120 mg/0.015 mg per day

Implanon NXT®
implant zawierający 68 mg etonogestrelu

Cerazette™
75 µg desogestrel

**Organon
pomaga
mądrze
planować
rodzinę**

Marvelon®
0,15 mg dezogestrelu/0,02 mg etynyloestradiol

Mercilon™
20 µg ethinyloestradiol/150 µg desogestrel

Puregon™
recombinant FSH
follitropin beta

Skrócone informacje o lekach znajdują się wewnątrz numeru

Organon Polska Sp. z o.o. z siedzibą przy ul. Marszałkowskiej 126/134, 00-008 Warszawa, wpisana do rejestru przedsiębiorców Krajowego Rejestru Sądowego przez Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy XII Wydział Gospodarczy, pod nr KRS 0000846731, NIP 5272928930.

© 2023 Organon group of companies. All rights reserved.

ORGANON and the ORGANON Logo are trademarks of the Organon group of companies.

Adres kontaktowy: dpoc.poland@organon.com. Więcej na: www.organoncare.pl.

PL-XCE-110001

organoncare.pl

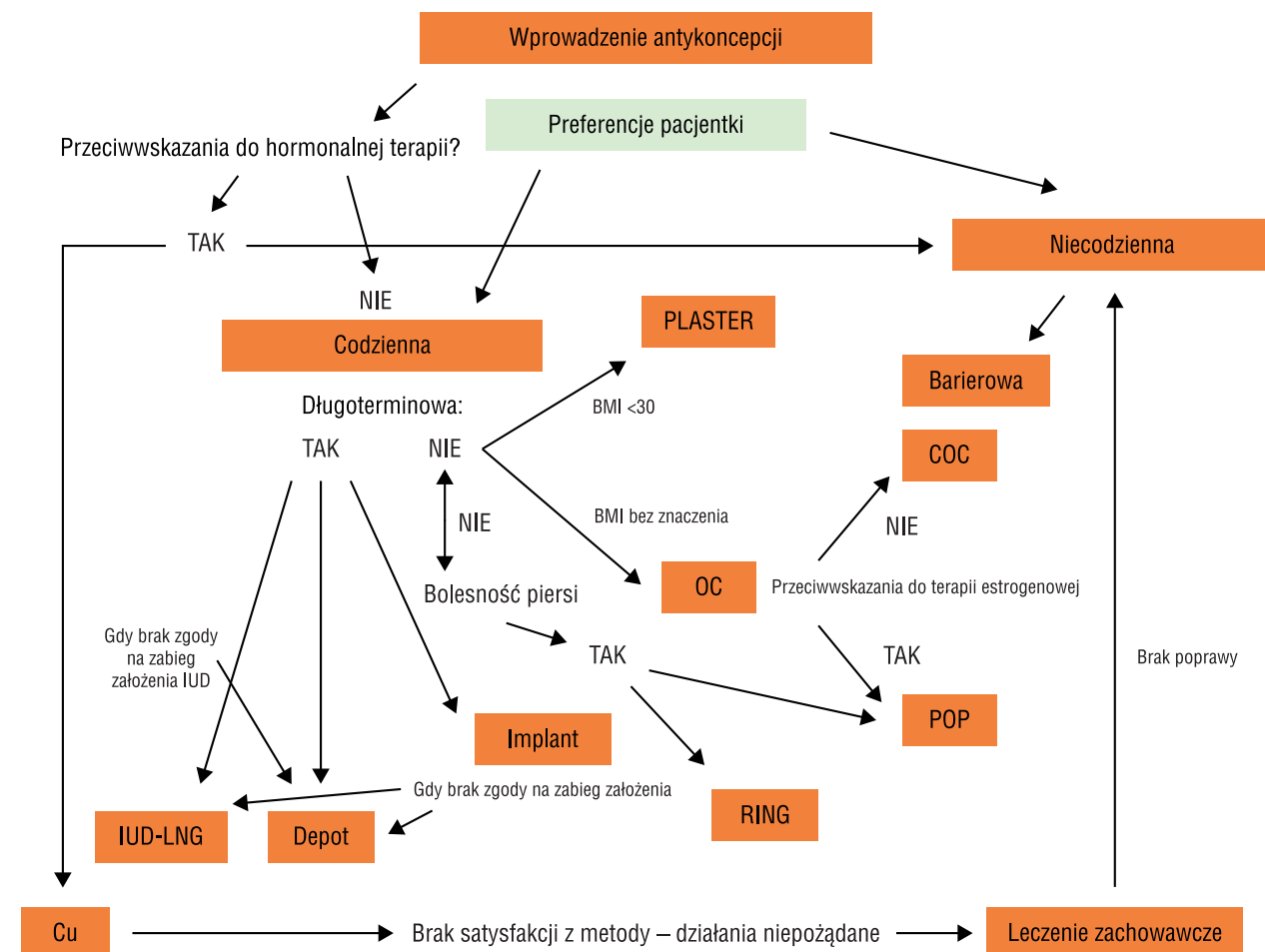


W ostatnich latach obserwuje się rosnącą świadomość kobiet na temat prawa do stosowania metod antykoncepcji oraz prawa do świadomego wyboru macierzyństwa. Przed lekarzami stale pojawiają się nowe wyzwania ze strony pacjentów. Antykoncepcja praktycznie przestała już być tematem tabu, zwłaszcza w środowisku osób młodych. Często zdarza się, że kobiety, które „zdobyły” wiedzę w internecie, pojawiają się w gabinecie lekarza ginekologa, aby zweryfikować te informacje, zadając wiele wnikliwych pytań, zwłaszcza o nowoczesne metody planowania rodziny.

W poniższej publikacji przybliżymy i uporządkujemy aktualną wiedzę i zalecenia dotyczące nowych form antykoncepcji.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1

17 / \ 0 9 \



fitości, długości, regularności, bolesności), preferencje pacjentki oraz występowanie przeciwwskazań do hormonalnej terapii antykoncepcyjnej.

Głównymi przeciwwskazaniami są m.in.: nadwrażliwość na składniki DTA, zespół hemolityczno-mocznicowy, przebyte łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, przejściowa całkowita utrata widzenia (oznaczająca przeważnie przejściowe niedokrwienie siatkówki), ciąża lub podejrzenie ciąży, choroby wątroby i dróg żółciowych, krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii, nowotwory złośliwe estrogenozależne; zaburzenia spowodowane działaniem hormonów płciowych, takich jak: płasawica, nadciśnienie tętnicze indukowane przyjmowaniem DTA; ostre zapalenie trzustki związane z trójglicerydemią; choroby układu sercowo-naczyniowego, m.in. incydent zakrzepicy tętniczej lub żyłnej w przeszłości, choroba niedokrwienna serca lub dławica piersiowa wrodzone. Przeciwwskazaniem są również ciężkie zapalne choroby jelit, migrena ogniskowa i stan migrenowy wymagający leczenia ergotaminą, przejściowe napady niedokrwienne, przebyte krwotoki mózgowy, a także większość zastawkowych wad serca, napadowe lub utrwalone zaburzenia rytmu, wada przegrody międzyprzedsionkowej i nadciśnienie płucne^[5].

Uwzględnienie w wyborze preferencji pacjentki zawsze wymaga przedstawienia możliwości innych form antykoncepcji. Wspólnie podejmowana jest decyzja o tym, czy ma to być forma codzienna, czy długoterminowa, forma doustna, czy podawana w inny sposób. Poniższy schemat przedstawia w sposób uproszczony możliwości dobierania antykoncepcji u pacjentek.

Poniżej przedstawimy kilka przykładów zastosowania preparatów zarówno długo-, jak i krótkoterminowych w antykoncepcji u pacjentek.

Implant podskórny

Jedynym aktualnie dostępnym implantem antykoncepcyjnym w Polsce jest Implanon NXT. Polecany jest pacjentkom w wieku 18–40 lat. Implant ma formę elastycznego pręcika wielkości zapalki (długość 4 cm, szerokość 2 mm) wykonanego z octanu etylovinylu (EVA).

Jest on wszczepiany w znieczuleniu miejscowym przy użyciu specjalnego aplikatora pod skórę wewnętrznej części ramienia ręki niedominującej, w odległości 10 cm od łokcia. Zawiera 68 mg etonogestrelu. Początkowo hormon jest uwalniany z prędkością 67 µg na dobę, wartość ta zmniejsza się po upływie roku do 40–50 µg na dobę, a po dwóch latach osiąga 30 µg na dobę. Implant zakładany jest na 3 lata,

a bezpośrednio po jego usunięciu istnieje możliwość wszczepienia kolejnego. W Wielkiej Brytanii z implantów podskórnych korzysta ok. 10% kobiet (dane z 2013 roku). Wynik ten stawia implant na równi z systemami domacicznymi^[6,7].

W przypadku, gdy istnieje obawa, że w chwili umieszczenia implantu pacjentka była w ciąży, nie nastąpiło umieszczenie implantu lub wystąpiły interakcje z jednocześnie stosowanymi lekami, może być wskazane wykonanie testu ciążowego. Jeśli osoba stosująca implant antykoncepcyjny zawierający ENG z jakiegokolwiek powodu poprosi o jego usunięcie, implant należy jak najszybciej usunąć. Implant zawierający ENG należy usunąć, jeśli leczenie uporczywych krwawień jest nieskuteczne, a pacjentka chce stosować inną metodę antykoncepcji. Implant należy również usunąć w przypadku obfitych krwawień z pochwy, których nie można opanować drogą interwencji terapeutycznej. Implant podskórny działa poprzez zapobieganie uwalnianiu komórki jajowej z jajnika oraz zwiększa lepkość śluzu szyjki macicy. Jest metodą wygodną oraz bezpieczną dla użytkowniczek, a dodatkowo bardzo dyskretną^[8].

Pierścień dopochwowy

Jest to nowoczesna forma antykoncepcji hormonalnej w postaci systemu dopochwowego. Jest to antykoncepcja estrogenowo-gestagenowa, zawiera 11,7 mg etonogestrelu i 2,7 mg etynyloestradiolu. To elastyczny, przezroczysty i bezbarwny pierścień o średnicy zewnętrznej 54 mm. Średnica w przekroju wynosi 4 mm. Jest przeznaczony dla kobiet w wieku od 18 do 40 lat. Pacjentka umieszcza pierścień w pochwie samodzielnie. Po założeniu systemu terapeutycznego dopochwowego pozostaje on w pochwie przez 3 tygodnie. Należy regularnie sprawdzać obecność systemu terapeutycznego dopochwowego w pochwie. Stosowanie systemu terapeutycznego dopochwowego powinno być rozpoczęte w czwartym tygodniu po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W sytuacji późniejszego rozpoczęcia stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego należy zalecić jednocześnie stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwszy tydzień stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego. Prostota formy oraz przystępna cena sprawiają, że pierścień antykoncepcyjny jest bardzo chętnie stosowany, zwłaszcza przez młode kobiety^[9]. W badaniach publikowanych na łamach „European Journal Contracept Reproduction Health Care” wykazano znaczną poprawę jakości życia pacjentek stosujących system dopochwowy w postaci pierścienia antykoncepcyjnego. Odnotowano również zdecydowaną poprawę funkcji seksualnych^[10].

Doustna terapia antykoncepcyjna

Wciąż jednak pacjentki najchętniej sięgają po antykoncepcję doustną w postaci tabletki. Na rynku istnieje wiele preparatów, które wciąż są doskonałe i dobierane odpowiednio do potrzeb pacjentek. Nowe progestageny zostały zsyntetyzowane celem przeciwdziałania skutkom ubocznym, takim jak androgenizacja czy też wzrost aktywności reninowej osocza i stężenia aldosteronu (a co za tym idzie – zatrzymaniu wody w organizmie)^[11]. Obecnie najchętniej stosowanymi progestagenami w antykoncepcji hormonalnej są preparaty III i IV generacji, gdyż mechanizmy ich działania są zbliżone do działania naturalnego hormonu – progesteronu.

Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników zaleca stosowanie doustnej antykoncepcji zawierającej progestageny III i IV generacji, powołując się na liczne korzyści z niej płynące, takie jak: zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciąży ekotopowej, raka trzonu macicy, raka jajnika, torbieli czynnościowych jajników oraz regularność miesiączek, mniejsza obfitość i bolesność miesiączek i inne. Natomiast ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pozostaje na niskim poziomie w porównaniu z licznymi korzyściami terapii^[12].

Zgodnie z Rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) poważnym problemem w stosowaniu doustnej antykoncepcji hormonalnej (DTA), czyli popularnej pigułki, są niepowodzenia w wyniku błędów jej stosowania. Aż 47% kobiet zapomina o przyjęciu jednej lub więcej tabletek w ciągu jednego cyklu, zaś 22% nie pamięta o przyjęciu dwóch lub więcej tabletek na cykl. PTG podaje szacunki, według których co piąta niepożądana ciąża jest wynikiem błędu w stosowaniu doustnej metody antykoncepcyjnej^[13].

Dla kobiet, u których występują przeciwwskazania do zastosowania komponenty estrogenowej, stworzono odpowiednią minipigułkę progestagenową. Przykładem są powszechnie stosowane preparaty zawierające dezogestrel. Antykoncepcja oparta na gestagenach podawanych doustnie polega na podawaniu ciągłym (bez przerwy) tej samej dawki gestagenu. W tym typie antykoncepcji dopuszczalne są przesunięcia terminu przyjmowania tylko do około 3 godzin. Zaletą tego typu antykoncepcji jest możliwość stosowania jej podczas karmienia piersią od 6. tygodnia po porodzie. Niewątpliwą zaletą dla części stosujących kobiet jest brak miesiączek (IP=2,0–2,5). Ponadto codzienność stosowania wyrabia nawyk przyjmowania pigułki, tym samym niwelując możliwość pominięcia dawki^[14].

W sytuacji, kiedy kobieta nie ma przeciwwskazań do dwuskładnikowych preparatów, zaleca się przejście z jednoskładnikowego na lek łączony. Wyjściem naprzeciw takiej

potrzebie było stworzenie połączenia dezogestrelu z etynylestradiolem. Występuje ono w dwóch dawkach składnika estrogenowego – dobieranego w zależności od potrzeb pacjentki. Działanie składnika gestagenowego polega na tłumieniu wydzielania hormonu luteotropowego, wpływie na błonę śluzową macicy, zwiększeniu gęstości śluzu szyjkowego i zmniejszeniu jego przepuszczalności dla plemników oraz wpływie na jajowody. Działanie składnika estrogenowego polega na hamowaniu wydzielania przysadkowego hormonu folikulotropowego (FSH) odpowiedzialnego za wzrost pęcherzyka dominującego w jajniku, zapobieganiu krwawieniom i nasilaniu działania progestagenowego. Przyjmowanie tabletek rozpoczyna się w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego, po 21 dniu następuje 7 dni przerwy, w której dochodzi do tzw. krwawienia z odstawienia, 8 dnia rozpoczyna się kolejne opakowanie^[15].

Korzystne efekty stosowania hormonalnych tabletek antykoncepcyjnych to: wysoka skuteczność – prawie 100% spadek częstości raka jajnika, endometrium; szybki powrót płodności po odstawieniu; spadek częstości zapalenia przydatków; brak zwiększenia ryzyka poronień i wad płodu; spadek częstości występowania ciąży pozamaciczej.

Skuteczność hormonalnych tabletek antykoncepcyjnych zależy nie tylko od regularności przyjmowania, ale również od dodatkowych mechanizmów, takich jak:

- a. intensyfikacja metabolizmu wątrobowego,
- b. zaburzenia flory bakteryjnej poprzez stosowanie przez dłuższy okres antybiotyków,
- c. interakcja leków^[16].

Podsumowując, pacjentki w dzisiejszych czasach mają szeroki wybór preparatów i metod antykoncepcyjnych. Podjęcie decyzji o zastosowaniu jednej z nich zawsze powinno być poprzedzone konsultacją z lekarzem prowadzącym, a metodę należy dobrać do indywidualnych potrzeb pacjentki.

Piśmiennictwo:

1. Freeman S, Shulman LP. Considerations for the use of progestin-only contraceptives. *J Am Acad Nurse Pract.* 2010, 22, 81–91.
2. Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013, 27, 3–12.
3. Mazurek A, Kuć P et al. Progestageny w hormonalnej terapii zastępczej i antykoncepcji. *Przegl Menopauz.* 2003, 4, 40–45.
4. Daniels K, Daugherty J, Jones J. Current Contraceptive Use and Variation by Selected Characteristics Among Women Aged

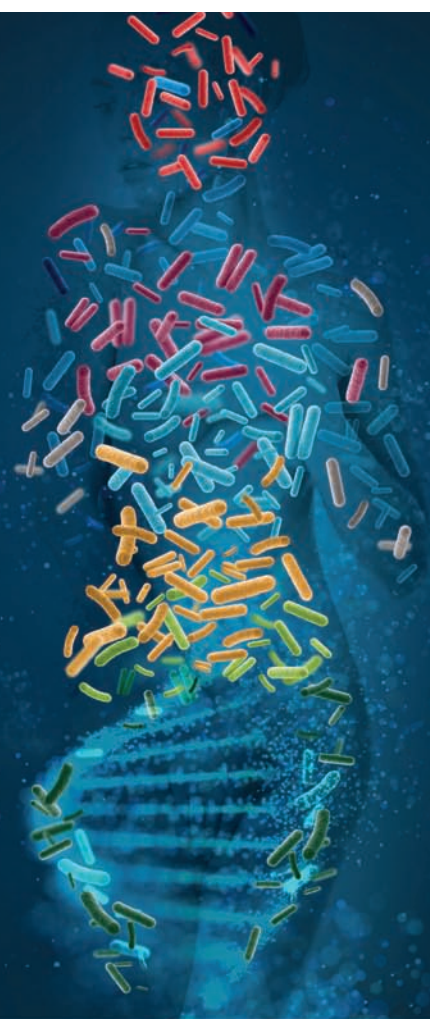
- 15–44: United States, 2011–2013. Natl Health Stat Report. 2015 Nov 10;(86):1–14.
5. Serfaty, D. "Update on the contraceptive contraindications." Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction 48.5 (2019): 297–307.
 6. Johnson S., Pion C., Jennings V. Current methods and attitudes of women towards contraception in Europe and America Reprod Health. 2013; 10: 7.
 7. Guida MI, Visconti F, Cibarelli F, et al. Counseling and management of patients requesting subcutaneous contraceptive implants: proposal for a decisional algorithm. Gynecol Endocrinol. 2014 Jul;30(7):525–31.
 8. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. UK Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use. 2002. [Accessed 7 January 2009].
 9. <http://msdpl.pl/uploads/14-06-02-nuvaring-chpl-538f28ad39e19.pdf>.
 10. Caruso SI, Cianci S, Malandrino C, Quality of sexual life of women using the contraceptive vaginal ring in extended cycles: preliminary report. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2014 Aug;19(4):307–14.
 11. Sitruk-Ware R, Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids. Rev Endocr Metab Disord. 2011; 12, 63–75.
 12. Society, Polish Gynecological. "Safety and eligibility for hormonal and intrauterine contraceptions--Polish Gynecological Society Recommendation." Ginekologia polska 85.3 (2014): 234–239.
 13. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące przyczyn braku skuteczności antykoncepcji hormonalnej; Ginek. Pol. 2011, 313–317.
 14. Grimes, David A., et al. "Progestin-only pills for contraception." Cochrane database of systematic reviews 1 (2010).
 15. Frye, Cheryl A. "An overview of oral contraceptives: mechanism of action and clinical use." Neurology 66.66 suppl 3 (2006): S29–S36.
 16. Brynhildsen, Jan. "Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks." Therapeutic advances in drug safety 5.5 (2014): 201–213.

KONFERENCJA HYBRYDOWA

Mikrobiota jest Kobietą

11.03.2023, Szczecin

Zapisy > gradatim-sympozja.pl



X JUBILEUSZOWA KONFERENCJA NAUKOWO-SZKOLENIOWA

O stwardnieniu rozsianym i nie tylko... co nowego w algorytmach leczenia?



Konferencja pod patronatem
Katedry i Kliniki Neurologii WUM

Sobota, 1 kwietnia 2023 r.

MEDIUS
SYMPOZJA • KONFERENCJE

Organizator:
Medius Sp. z o.o.
ul. Powstańców Śląskich 26a
01-381 Warszawa
tel. +48 22 642 09 40
e-mail: biuro@medius.com.pl

www.sminaczey.mediust.com.pl

WIOSENNE SPOTKANIA NEONATOLOGICZNE

20 23

Warszawa, 21-22 kwietnia 2023

www.wsn.mediust.com.pl

Zapraszamy!

MEDIUS
SYMPOZJA • KONFERENCJE

Organizator:
Medius Sp. z o.o.
ul. Powstańców Śląskich 26a
01-381 Warszawa
tel. +48 22 642 09 40
e-mail: biuro@mediust.com.pl

KONFERENCJA XIX REPETYTORIUM PULMONOLOGICZNE CHOROBY PŁUC OD A DO Z

14-15 KWIETNIA 2023 ROKU, POZNAŃ



Stowarzyszenie Wspierania
Pulmonologii Poznańskiej

WARSZTATY MUKOWISCYDOZY DOROSŁYCH.

- **A**STMA - CZY TWOJA DIAGNOZA I LECZENIE SĄ PRAWIDŁOWE?
- **B**ADANIA CZYNNOŚCIOWE - POSTĘPY, NIUANSE.
- **C**COVID-19 - POSTCOVID, LONGCOVID.
- **D**YLEMATY W PULMONOLOGII.
- **E**OZYNOFILIE PŁUCNE.
- **F**AKTY I MITY CHOROBY PRZEZIĘBIENIOWEJ.
- **G**RUŻLICA - UP TO DATE.
- **H**IV / AIDS - ASPEKTY PULMONOLOGICZNE.
- **I**NFEKCJE UKŁADU ODDECHOWEGO - POSTĘPOWANIE W POZASZPITALNYCH ZAPALENIACH PŁUC.
- **J**ATROGENNE REAKCJE W PULMONOLOGII.
- **K**LASYFIKACJE W CHOROBYCH OBTURACYJNYCH.
- **L**ECZENIE RAKA PŁUCA - CHOROZY ŻYJĄ DŁUŻEJ.
- **M**UKOWISCYDOZA - ERA LECZENIA PRZYCZYNOWEGO.
- **N**IKOTYZM - FAKTY, LECZENIE.
- **O**DZYSKAĆ ŻYCIE - CEL LECZENIA ASTMY CIĘŻKIEJ.
- **P**OCHP - NAJNOWSZE WYTYCZNE I KONTROWERSJE.
- **R**ADIOLOGIA PULMONOLOGICZNA - POSTĘPY, PRZYSZŁOŚĆ.
- **S**ZMERY ODDECHOWE.
- **T**ORAKOCHIRURGIA - WYZWANIA.
- **U**SPRAWNIANIE W PULMONOLOGII - POSTĘPY FIZJOTERAPII.
- **W**IDEOTORAKOSKOPIA I INNE WYZWANIA TORAKOCHIRURGICZNE
- **Z**ATOROWOŚĆ PŁUCNA - NAJNOWSZE WYTYCZNE.

SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE I REJESTRACJA
[HTTPS://REPETYTORIUM.GRUPACONWAY.PL](https://repetytorium.grupaconway.pl)

Dr hab. n. med. Agnieszka Gorzkowska, prof. SUM

Klinika Neurorehabilitacji Katedry Neurologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Agnieszka Gorzkowska, prof. SUM

Rimegepant – nowa opcja terapeutyczna w leczeniu doraźnym migreny i profilaktyce migreny epizodycznej

Rimegepant – a new therapeutic option in the acute treatment and prevention of episodic migraine

Summary

Migraine is one of the most common neurological diseases and a common cause of disability in young adults. Calcitonin gene-related neuropeptide (CGRP) plays a key role in the pathophysiology of migraine. Rimegepant belongs to CGRP receptor antagonists, it is a drug with high efficiency and a good safety profile, which can be used to treat acute migraine attacks as well as in prophylactic treatment.

Keywords: migraine, CGRP, gepants

Słowa kluczowe: migrena, CGRP, gepanty

Migrena jest jednym z najczęstszych schorzeń neurologicznych i częstą przyczyną niepełności młodych dorosłych. Kluczową rolę w patofizjologii migreny odgrywa neuropeptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP). Rimegepant należy do antagonistów receptora CGRP, jest lekiem o wysokiej skuteczności i dobrym profilu bezpieczeństwa, który można stosować w migrenie zarówno doraźnie, jak i w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej.

Wstęp

Migrena jest bardzo rozpowszechnionym schorzeniem neurologicznym. Szacuje się, że na całym świecie na migrenę choruje ponad miliard osób^[1]. Ponadto migrena jest drugą najczęstszą przyczyną upośledzenia funkcjonowania w populacji ogólnej i najczęstszą przyczyną niepełności w grupie kobiet w wieku 15–49 lat^[2]. Schorzenie wpływa destrukcyjnie na codzienne funkcjonowanie pacjentów. Dzieje się tak nie tylko wówczas, gdy napady migrenowe występują często, ale także wtedy, gdy pojedyncze napady nie są wystarczająco dobrze leczone, co prowadzi do poczucia braku kontroli nad bólem i występowania niekorzystnych objawów międzynaapadowych, takich jak lęk przed wystąpieniem

kolejnego bólu głowy, ograniczanie zajęć rekreacyjnych czy brak planowania wydarzeń towarzyskich^[3]. Z pola widzenia lekarza nie powinien także umykać fakt negatywnego wpływu migreny na życie całej rodziny chorego, w tym dzieci. Właściwe leczenie i wsparcie rodzica z migreną pozwala na wsparcie całej rodziny i poprawę jej funkcjonowania^[4].

Kryteria rozpoznania i zasady leczenia migreny

Dla przypomnienia, aby rozpoznać migrenę (bez aury) u osoby dorosłej, należy stwierdzić, że pacjent spełnienia jej aktualne kryteria (według International Classification of Headache Disorders; ICHD-3)^[5]:

- A. wystąpienie przynajmniej 5 napadów spełniających poniższe kryteria B–D,
- B. napad trwa od 4 do 72 godzin (gdy jest nieleczone lub nieskutecznie leczone),
- C. napad jest związany z minimum 2 z 4 poniższych objawów:
 - ☐ połowiczny ból głowy,
 - ☐ pulsujący charakter bólu,
 - ☐ umiarkowane lub znaczne nasilenie bólu,
 - ☐ nasilenie bólu przez zwykłą aktywność fizyczną, co po-

JUŻ DOSTĘPNA



RÓŻNE OBLICZA MIGRENY – **JEDNO PROSTE ROZWIĄZANIE**

Vydura® 75 mg
lioofilizat doustny
rimegepant

**Pierwszy i jedyny lek stosowany w LECZENIU
migreny oraz ZAPOBIEGANIU jej napadom¹**

Wskazania dla leku VYDURA®:

- Leczenie doraźne migreny z aurą lub bez aury u osób dorosłych
- Profilaktyczne leczenie migreny epizodycznej u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 napady migreny w miesiącu

**Dostępne
opakowania
75 mg x 2 tabletki**



Profil działań niepożądanych VYDURA® jest podobny do placebo^{1,2}



PROSTY SCHEMAT DAWKOWANIA

Leczenie i profilaktyka przy użyciu jednej tabletki, która ulega rozpadowi w jamie ustnej¹:

- **W leczeniu doraźnym:** 1 tabletka przyjmowana nie częściej niż raz na dobę
- **W ramach profilaktyki:** przyjmować 1 tabletkę co drugi dzień¹

Nie należy przyjmować więcej niż 1 tabletkę w okresie 24 h.

Piśmiennictwo:

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego VYDURA® z dnia 09.12.2022.
2. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10200):737-745.

Pfizer Polska Sp. z o.o., ul. Żwirki i Wigury 16b, 02-092 Warszawa
TEL.: +48 (22) 335 61 00, FAX: +48 (22) 335 61 11
E-MAIL: warsaw.office@pfizer.com



NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO VYDURA 75 mg lioofilizat doustny. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I IŁOŚCIOWY** Każdy lioofilizat doustny zawiera siarczan rimegepantu w ilości odpowiadającej 75 mg rimegepantu. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Lioofilizat doustny. Lioofilizat doustny jest biały lub prawie biały, okrągły, o średnicy 14 mm z wytłoczonym symbolem . **WSKAZANIA DO STOSOWANIA** Do leczenia doraźnego migreny z aurą lub bez aury u pacjentów dorosłych; w ramach profilaktyki migreny epizodycznej u pacjentów dorosłych, u których występują co najmniej 4 napady migrenowe w miesiącu. **DAWKOWANIE** *Doraźne leczenie migreny* Zalecana dawka to 75 mg rimegepantu, przyjmowane w razie potrzeby, raz na dobę. *Profilaktyka migreny* Zalecana dawka to 75 mg rimegepantu co drugi dzień. Maksymalna dawka na dobę to 75 mg rimegepantu. Produkt leczniczy VYDURA można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. *Podawane jednocześnie produkty lecznicze* Należy unikać przyjmowania w ciągu 48 godzin kolejnej dawki rimegepantu, jeśli jest on stosowany jednocześnie z umiarkowanymi inhibitorami enzymu CYP3A4. *Szczególne grupy pacjentów* Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsze) Dane dotyczące stosowania rimegepantu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych są ograniczone. Nie jest konieczna modyfikacja dawki, gdyż wiek nie wpływa na parametry farmakokinetyczne rimegepantu. *Zaburzenia czynności nerek* Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi ani ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Ciężkie zaburzenia czynności nerek skutkowały ponad 2-krotnym zwiększeniem wartości AUC dla rimegepantu w postaci niezwiązanej, ale nieprzekraczającym 50% wzrostem całkowitej wartości AUC. Należy zachować ostrożność w sytuacji częstego stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Stosowania rimegepantu nie oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ani u poddawanych dializie. Rimegepantu nie należy stosować u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCl <15 ml/min). *Zaburzenia czynności wątroby* Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanym (klasa B w skali Childa-Pugha). Stężenia rimegepantu w osoczu (wartość AUC dla leku w postaci niezwiązanej) były istotnie wyższe u pacjentów z ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Rimegepantu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego VYDURA u dzieci i młodzieży w wieku <18 lat. Dane nie są dostępne. *Sposób podawania* Produkt leczniczy VYDURA jest przeznaczony do podawania doustnego. Lioofilizat doustny należy umieścić na języku lub pod językiem. Ulegnie on rozpuczeniu w jamie ustnej i można go stosować bez płynu. Pacjentów należy poinstruować, aby otwierali blister suchymi rękoma oraz aby zapoznali się z ulotką dołączoną do opakowania w celu uzyskania pełnych instrukcji. **PRZECIWWSKAZANIA** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: żelatyna, mannitol, aromat miętowy, sukraloza. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA** U mniej niż 1% pacjentów leczonych rimegepantem w badaniach klinicznych wystąpiły reakcje nadwrażliwości, w tym duszność i wysypka. Reakcje nadwrażliwości, w tym ciężkie reakcje nadwrażliwości, mogą wystąpić po kilku dniach od podania produktu leczniczego. W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przerwać podawanie rimegepantu i wdrożyć odpowiednie leczenie. Stosowanie produktu leczniczego VYDURA nie jest zalecane: u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCl <15 ml/min); w sytuacji jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów enzymu CYP3A4; w sytuacji jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych induktorów enzymu CYP3A4. Ból głowy z nadużywania leków (ang. *medication overuse headache* – MOH). Nadużywanie każdego rodzaju produktów leczniczych stosowanych na ból głowy może doprowadzić do jego nasilenia. W razie podejrzenia lub wystąpienia takiej sytuacji należy zasięgnąć porady lekarza, a leczenie powinno zostać przerwane. Należy podejrzewać rozpoznanie MOH w przypadku pacjentów, u których często lub codziennie występują bóle głowy mimo (lub z powodu) regularnego stosowania produktów leczniczych przeznaczonych do leczenia ostrego bólu głowy. **INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYM I INNE RODZAJE INTERAKCJI** Rimegepant jest substratem enzymu CYP3A4 oraz transporterów wypływu — glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein* – BCRP). Inhibitory enzymu CYP3A4 Inhibitory enzymu CYP3A4 powodują zwiększenie stężenia rimegepantu w osoczu. Nie jest zalecane jednoczesne podawanie rimegepantu z silnymi inhibitorami enzymu CYP3A4 (np. klarytromycyną, itrakonazolem, rytonawirem). Jednoczesne podawanie rimegepantu z itrakonazolem skutkowało istotnym zwiększeniem ekspozycji na rimegepant (4-krotnym wzrostem wartości AUC i 1,5-krotnym wzrostem wartości C_{max}). Jednoczesne podawanie rimegepantu z produktami leczniczymi, które w umiarkowanym stopniu mają aktywność enzymu CYP3A4 (np. diltiazemem, erytromycyną, flukonazolem), może zwiększać ekspozycję na rimegepant. Jednoczesne podawanie rimegepantu z flukonazolem skutkowało zwiększeniem ekspozycji na rimegepant (1,8-krotnym wzrostem wartości AUC) bez istotnego wpływu na wartość C_{max}. Należy unikać przyjmowania w ciągu 48 godzin kolejnej dawki rimegepantu, jeśli jest on stosowany razem z umiarkowanymi inhibitorami enzymu CYP3A4 (np. flukonazolem). *Induktory enzymu CYP3A4* Induktory enzymu CYP3A4 powodują zmniejszenie stężenia rimegepantu w osoczu. Nie jest zalecane jednoczesne podawanie produktu leczniczego VYDURA z silnymi induktorami enzymu CYP3A4 (np. fenobarbitem, ryfampicyną, zielem dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]) ani z umiarkowanymi induktorami enzymu CYP3A4 (np. bozentanem, efawirenzem, modafinilem). Efekt indukcji aktywności enzymu CYP3A4 może utrzymywać się przez maksymalnie 2 tygodnie po przerwaniu stosowania silnego lub umiarkowanego induktora enzymu CYP3A4. Jednoczesne podawanie rimegepantu z ryfampicyną skutkowało istotnym zmniejszeniem ekspozycji na rimegepant (zmniejszenie wartości AUC o 80% i wartości C_{max} o 64%), co może prowadzić do utraty skuteczności. *Inhibitory glikoproteiny P oraz białka BCRP* Inhibitory transporterów wypływu — P-gp i BCRP — mogą prowadzić do zwiększenia stężenia rimegepantu w osoczu. Należy unikać przyjmowania w ciągu 48 godzin kolejnej dawki produktu leczniczego VYDURA, jeśli jest on jednocześnie stosowany z silnymi inhibitorami P-gp (np. cyklosporyną, werapamillem, chinidyną). Jednoczesne

podawanie rimegepantu z cyklosporyną (silnym inhibitorem P-gp i białka BCRP) lub chinidyną (selektywnym inhibitorem P-gp) skutkowało istotnym zwiększeniem, o podobnym nasileniu, ekspozycji na rimegepant (zwiększeniem wartości AUC i C_{max} o >50%, jednak mniejszym niż dwukrotny). **WPŁYW NA PŁODNOŚĆ, CIĄŻĘ I LAKTACJĘ** *Cięża* Dane dotyczące stosowania rimegepantu u kobiet w ciąży są ograniczone. W badaniach u zwierząt wykazano, że rimegepant nie powoduje obumarcia zarodka, a dla istotnych klinicznie poziomów ekspozycji nie zaobserwowano wpływu teratogennego. Niepożądany wpływ na rozwój zarodka i płodu (zmniejszenie masy ciała płodu oraz większa częstość występowania zaburzeń budowy układu kostnego u szczurów) po podaniu rimegepantu w okresie ciąży stwierdzono jedynie dla ekspozycji związanych z toksycznym wpływem na matkę (przekraczających około 200-krotnie poziom ekspozycji klinicznej). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego VYDURA w okresie ciąży. *Karmienie piersią* W jednoosobowym badaniu z udziałem 12 kobiet karmiących piersią, które otrzymały pojedynczą dawkę 75 mg rimegepantu, w mleku ludzkim stwierdzono minimalne stężenia rimegepantu. Szacuje się, że względny odsetek dawki przyjętej przez matkę, która trafi do niemowlęcia, nie przekracza 1%. Brak danych dotyczących wpływu na produkcję mleka. Należy wziąć pod uwagę i rozważyć korzystny wpływ karmienia piersią na rozwój oraz stan zdrowia dziecka, a także kliniczną potrzebę zastosowania produktu leczniczego VYDURA u matki wobec wszelkich możliwych działań niepożądanych u karmionego dziecka wynikających ze stosowania rimegepantu przez matkę lub z występującej u niej choroby. *Plodność* W badaniach u zwierząt nie wykazano istotnego klinicznie wpływu na płodność u samic i samców. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE** *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa* Najczęściej występującym działaniem niepożądanym w przypadku leczenia doraźnego oraz profilaktyki migreny były nudności — odpowiednio u 1,2% i 1,4% pacjentów. Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Nadwrażliwość, w tym duszność i ciężka wysypka, wystąpiła u mniej niż 1% leczonych pacjentów. *Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych* W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane z podziałem według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Poszczególne kategorie częstości dla każdego działania niepożądanego produktu leczniczego opierają się na następującej konwencji (CIOMS III): 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).

Tabela 1 Lista działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Leczenie doraźne		
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, w tym duszność i ciężka wysypka	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Leczenie profilaktyczne		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania Bezpieczeństwo stosowania rimegepantu w ujęciu długoterminowym oceniono w dwóch trwających jeden rok fazach przedłużenia badań prowadzonych metodą otwartej próby; 1662 pacjentów otrzymywało rimegepant przez co najmniej 6 miesięcy, a 740 przez co najmniej 12 miesięcy w ramach leczenia doraźnego lub profilaktyki. *Opis wybranych działań niepożądanych* *Reakcje nadwrażliwości* Nadwrażliwość, w tym duszność i ciężka wysypka, wystąpiła u mniej niż 1% pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić po kilku dniach od podania leku. Zaobserwowano późne ciężkie reakcje nadwrażliwości. *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>. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** Pfizer Europe MA EELG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia. **NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** EU/1/22/1645/001; EU/1/22/1645/002; EU/1/22/1645/003. **DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA** Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 kwietnia 2022. **ORGAN WYDAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU EMA. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO** 09.12.2022. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Lek wydawany na receptę (Rp).

woduje unikanie jej (np. spacerowania lub wchodzenia po schodach),

D. w czasie napadu występują:

- nudności i/lub wymioty oraz/lub
- fotofobia i fonofobia,

E. żadna inna diagnoza w ICHD-3 nie wyjaśnia lepiej charakteru bólu głowy.

Migrenę z aurą (rzadszą postać) możemy rozpoznać, jeśli wystąpią co najmniej dwa takie same napady, którym towarzyszy aura, tzn. jeden lub więcej ogniskowych objawów neurologicznych (zwykle pod postacią zaburzeń widzenia, mowy lub czucia) poprzedzających napad bólu głowy i trwających od 5 do 60 minut.

Co szczególnie ważne dla postępowania terapeutycznego, migrenę dzielimy także w oparciu o liczbę napadów i dni z bólem głowy w miesiącu na:

- epizodyczną – mniej niż 8 napadów w miesiącu, mniej niż 15 dni z bólem głowy w miesiącu, <45 dni z bólem głowy przez 3 miesiące,
- przewlekłą – co najmniej 8 napadów w miesiącu i co najmniej 15 dni z bólem głowy bólowych w miesiącu, ≥45 dni z bólem głowy przez 3 miesiące.

Niekiedy u pacjentów występują tzw. ekwiwalenty migreny, obecne częściej u dzieci, do których należą nawracające zaburzenia żołądkowo-jelitowe (cykliczne wymioty oraz migrena brzuszna), łagodne napadowe dziecięce zawroty głowy czy łagodne napadowy kręć karku.

Pacjent z podejrzeniem migreny zawsze powinien mieć przeprowadzoną właściwą diagnostykę neurologiczną, aby potwierdzić rozpoznanie i wykluczyć inne przyczyny bólu głowy.

Postępowanie farmakologiczne w migrenie obejmuje leczenie napadów oraz leczenie profilaktyczne. Leczenie doraźne stosuje się w celu zmniejszenia bólu, towarzyszących objawów i niesprawności związanej z napadem. Leczenie zapobiegawcze stosuje się w celu zmniejszenia częstości i nasilenia napadów oraz celem zredukowania stosowanych doraźnie leków^[6]. Niewłaściwe leczenie migreny epizodycznej, także w wyniku stosowanego niekiedy przez pacjentów samoleczenia, może skutkować wieloma niekorzystnymi następstwami, w tym bólami głowy wynikającymi z nadużywania doraźnie stosowanych leków (medication overuse headache; MOH) oraz chronifikacją, czyli rozwojem migreny przewlekłej.

Do przerywania napadu migrenowego najczęściej stosowanymi dotychczas lekami były dotąd proste leki przeciwbólowe, niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz swoiste dla leczenia migreny – tryptany.

Badania prowadzone wśród osób cierpiących na migrenę pozwoliły na ustalenie priorytetów leczenia napadu migrenowego, z których wynika, że większość pacjentów uważa za istotne uzyskanie szybkiego i pełnego ustąpienia bólu, brak nawrotu dolegliwości w czasie 24 godzin, brak działań niepożądanych, złagodzenie objawów towarzyszących, a większość chorych preferuje terapię doustną^[7,8]. Takie też cele stawiane są przed nowymi terapiami w migrenie.

Oczywiste jest, że jeśli rozpoznana zostaje migrena przewlekła, pacjenci powinni otrzymać leczenie profilaktyczne. Jednak podobnie zalecane jest leczenie profilaktyczne w migrenie epizodycznej, jeśli napady występują bardzo często (≥4/miesiąc) i powodują istotną niesprawność. Profilaktyka powinna być rozważona w migrenie epizodycznej także wówczas, gdy doraźne leczenie nie przynosi efektu, jest źle tolerowane lub istnieją przeciwwskazania do jego stosowania^[9].

Rimegepant, o którym mowa w artykule, rozszerza możliwości terapeutyczne w migrenie zarówno w odniesieniu do postępowania doraźnego, jak i profilaktycznego.

Nowa opcja terapeutyczna w migrenie

Ostatnie lata przyniosły nowe możliwości terapeutyczne w migrenie, sprawiając, że mamy do dyspozycji leczenie o dość wysokiej skuteczności. Przełomem w terapii migreny stało się odkrycie przez Goadsby'ego i wsp. związku pomiędzy wystąpieniem napadu migreny a uwalnianiem neuropeptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP)^[10]. Czynniki ten odgrywa kluczową rolę w patofizjologii migreny^[11]. CGRP i jego receptory obecne są w OUN i poza nim, a wystąpienie napadu migreny wiąże się z obwodowym i ośrodkowym oddziaływaniem tego neuropeptydu, przede wszystkim w układzie trójdzielno-naczyniowym, oponie twardej, naczyniach mózgowych i licznych strukturach OUN^[12]. Skutkiem poznania tych mechanizmów były i nadal są badania nad lekami skierowanymi na molekułę lub receptor CGRP, które zaowocowały już wprowadzeniem do terapii przeciwciał monoklonalnych i gepantów.

Rimegepant – badania kliniczne

Rimegepant jest przedstawicielem II generacji gepantów, które są antagonistami receptora CGRP. Rimegepant jest lekiem wyjątkowym ze względu na możliwość stosowania zarówno w leczeniu doraźnym napadów migreny, jak i w profilaktyce migreny epizodycznej.

Pierwsze badanie kliniczne rimegepantu (NCT01430442) przeprowadzone zostało w 2012 r. celem ustalenia najlep-

szych dawek tego leku w doraźnym leczeniu napadów migreny^[13]. Rimegepant stosowany w tym badaniu (podobnie jak użyty komparator – sumatryptan) przewyższał placebo pod względem skuteczności, tj. ustąpienia bólu migrenowego do 2 godzin po zażyciu leku, a ponadto miał bardzo dobry profil tolerancji^[13]. Kolejne trzy badania, NCT03235479 (Badanie 301), NCT03237845 (Badanie 302) i NCT03461757 (Badanie 303), były randomizowanymi badaniami fazy III kontrolowanymi placebo i wykazały skuteczność rimegepantu w dawce 75 mg w porównaniu z placebo w doraźnym leczeniu migreny epizodycznej, a w ich trakcie nie odnotowano statystycznej różnicy między zdarzeniami niepożądanymi w grupie otrzymującej rimegepant i placebo^[14–17]. W dwóch pierwszych badaniach fazy III (301 i 302) stosowano standardową tabletkę, a w trzecim – tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej, taką, jaka jest obecnie także dostępna dla pacjentów w Polsce. Metaanaliza wszystkich czterech badań randomizowanych, w których połączono 3827 pacjentów, pozwoliła na stwierdzenie, że leczenie rimegepantem w dawce 75 mg wykazało znaczącą skuteczność w porównaniu z placebo w odniesieniu do wszystkich przyjętych w tych badaniach głównych punktów końcowych: ustąpienie bólu 2 godziny po podaniu leku (20,6% vs 12,5% dla rimegepantu vs placebo RR = 1,70, 95% CI: 1,39–2,08, $p < 0,001$); brak większości dokuczliwych objawów pozabólowych, jak światłowstręt, fonofobia czy nudności (36,0% vs 25,1% dla rimegepantu vs placebo RR = 1,44, 95% CI: 1,23–1,68, $p < 0,001$) oraz złagodzenie bólu 2 godz. po podaniu leku (58,6% vs 44,6% dla rimegepantu vs placebo RR = 1,34, 95% CI: 1,25–1,44, $p < 0,001$)^[18]. Rimegepant miał także przewagę nad placebo w zapewnianiu okresów trwałej poprawy w postaci utrzymywania się braku bólu lub jego złagodzenia od 2 do 48 godzin po zastosowaniu pojedynczej dawki 75 mg ($p < 0,001$)^[18].

Co ważne, w badaniach nie odnotowano statystycznie istotnego wzrostu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo (4,4% vs 3,7% dla rimegepantu vs placebo RR = 1,17, 95% CI = 0,88–1,55, $p = 0,284$)^[18]. Jeśli występowały działania niepożądane, były to najczęściej: nudności (1,6% vs 1,0% dla rimegepantu vs placebo RR = 1,64, 95% CI = 0,90–2,96, $p = 0,105$), infekcje dróg moczowych (1,5% vs 0,8% dla rimegepantu vs placebo RR = 1,79, 95% CI = 0,82–3,88, $p = 0,144$), zawroty głowy (0,8% vs 0,8% dla rimegepantu vs placebo RR = 1,13, 95% CI = 0,48–2,65, $p = 0,781$) i wzrost AspAT i AlAT powyżej górnej granicy normy (2,2% vs 2,9% dla rimegepantu vs placebo RR = 0,76, 95% CI = 0,39–1,47, $p = 0,414$)^[18]. W odniesieniu do tego ostatniego problemu na podstawie wszystkich dostęp-

nych dotąd danych nie stwierdzono jak dotąd działania hepatotoksycznego tego leku.

Skuteczność rimegepantu w profilaktycznym leczeniu migreny oceniono w badaniu 305 fazy II/III (NCT03732638)^[19]. Do analizy skuteczności w tym badaniu włączono 695 uczestników, z których 348 otrzymało rimegepant w dawce 75 mg co drugi dzień przez 3 miesiące, co spowodowało statystycznie większe zmniejszenie miesięcznej liczby dni z migreną (4,3 dnia) w porównaniu z placebo (3,5 dnia), przy tolerancji terapii podobnej do placebo i braku jakichkolwiek nieoczekiwanych ani poważnych problemów związanych z bezpieczeństwem (występowały jedynie łagodne działania niepożądane pod postacią nudności, infekcji układu moczowego i zawrotów głowy).

Stosowanie rimegepantu – praktyczne uwagi

Rimegepant ma formułę liofilizatu, doustnej tabletki rozpuszczającej się w jamie ustnej^[20]. Nie wymaga popijania, co poza wygodą zastosowania jest również ważne w czasie silnego napadu migreny, podczas którego mogą występować nudności, wymioty i dochodzi do zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego utrudniających wchłanianie leku. Lek może być przyjmowany niezależnie od posiłku.

W przypadku leczenia doraźnego napadu migreny rimegepant powinien być podawany jak najszybciej po rozpoczęciu się napadu. Chory może przyjąć 1 tabletkę (75mg) w ciągu doby. Nie należy przyjmować kolejnej dawki rimegepantu w okresie 48 godzin w przypadku równoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4. Największe stężenie w surowicy lek uzyskuje po ok. 1,5 godziny od zastosowania, a czas półtrwania wynosi około 11 godzin^[21]. Znaczna redukcja bólu następuje po 60 min, a ustąpienie bólu obserwowane jest do 2 godzin od przyjęcia leku. Łatwość stosowania rimegepantu wraz z obecnością zmniejszenia objawów towarzyszących bólowi głowy, takich jak nudności i wymioty związane z napadem, poprawia przestrzeganie zaleceń lekarskich^[14].

Należy pamiętać, że rimegepant nie może być stosowany u każdego chorego, nie powinien być stosowany u pacjentów z poważnym uszkodzeniem wątroby, schyłkową niewydolnością nerek (GFR < 15 ml/min), stosujących silne inhibitory CYP3A4 lub silne albo umiarkowane induktory CYP3A4.

Nie mamy także wystarczających danych dotyczących jednoczesnego stosowania rimegepantu z tryptanami czy innymi lekami wpływającymi na szlak CGRP, także przeciwciałami monoklonalnymi. Chociaż miejsca działania gepantów

i tryptanów są różne, biorąc pod uwagę działania niepożądane obu leków, ich łączenie nie jest obecnie rutynowo zalecane i wymaga jeszcze dalszych badań. Z kolei bezpieczeństwo skojarzonego leczenia migreny przeciwiałem monoklonalnym przeciwko CGRP lub jego receptorowi i rimegepantem oceniono tylko w niewielkim (13 pacjentów) badaniu klinicznym, gdzie uczestnicy stosowali doraźnie rimegepant 75 mg w czasie leczenia profilaktycznego migreny erenumabem, fremanezumabem lub galkanezumabem i odnotowano dobrą tolerancję i bezpieczeństwo gepantu^[16]. Podobnie nie odnotowano żadnych powiązanych działań niepożądanych u 2 opisanych chorych stosujących rimegepant z erenumabem^[23]. Jednak dane te są jeszcze skromne, a mechanizmy związane z jednoczesnym działaniem tych leków nie w pełni poznane i wymagają dalszych badań.

Podsumowanie

Rimegepant jest przedstawicielem nowych, związanych ze szlakiem CGRP leków w terapii migreny i może być zastosowany zarówno w leczeniu doraźnym migreny, jak i w profilaktyce migreny epizodycznej. Ma oczywisty wpływ na łagodzenie objawów napadu migreny, co ważne – nie tylko bólu. Korzystny profil działania rimegepantu obejmuje także brak działania wazodylatacyjnego na naczynia oraz brak wywoływania bólów głowy z nadużywania leków (MOH). Lek ten może być dobrą opcją terapeutyczną dla wielu chorych z migreną epizodyczną, m.in. tych, u których nie można zastosować tryptanów z powodu schorzeń sercowo-naczyniowych, działań niepożądanych czy braku efektu poprawy. Rimegepant został niedawno zarejestrowany, dlatego nadal zbierane są dodatkowe długoterminowe dane do dalszej oceny skuteczności, predyktorów odpowiedzi na leczenie i zdarzeń niepożądanych.

Piśmiennictwo:

- Ashina, M., Katsarava, Z., Do, T. P., Buse, D. C., Pozo-Rosich, P., Özge, A., Ashina, M., Katsarava, Z., Do, T. P., Buse, D. C., Pozo-Rosich, P., Özge, A., Krymchantowski, A. V., Lebedeva, E. R., Ravishankar, K., Yu, S., Sacco, S., Ashina, S., Younis, S., Steiner, T. J., & Lipton, R. B. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet* (London, England), 2021, 397(10283), 1485–1495.
- Steiner, T.J., Stovner, L.J., Jensen, R. et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*, 2020, 21, 137.
- Lampl, C., Thomas, H., Stovner, L.J. et al. Interictal burden attributable to episodic headache: findings from the Eurolight project. *J Headache Pain* 17, 9 (2016).
- Marzouk, M., Seng, E.K. The Impact of Parental Migraine on Children. *Curr Pain Headache Rep*, 2020, 24, 81.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2018.
- Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain*. 2016; 17(1):0–3.
- Lipton RB & Stewart WF. Acute migraine therapy: do doctors understand what patients with migraine want from therapy? *Headache*. 1999; 39(suppl 2): S20–S26
- R.B. Lipton, S.W. Hamelsky, J.M. Dayno What do patients with migraine want from acute migraine treatment? *Headache*, 42 (Suppl 1) (2002), pp. 3–9.
- American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2019; 59(1): 1–18.
- Diener HC. CGRP-targeted drugs for migraine: still many uncertainties. *Lancet Neurol* 2022, 21:209–210.
- Russell FA, King R, Smillie S-J et al. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*, 2014, 94:1099–1142.
- Wattiez, A. S., Sowers, L. P., & Russo, A. F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. Expert opinion on therapeutic targets, 2020, 24(2), 91–100.
- Marcus, R., Goadsby, P. J., Dodick, D., Stock, D., Manos, G., & Fischer, T. Z. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 2014, 34(2), 114–125.
- Croop, R.; Goadsby, P.J.; Stock, D.A.; Conway, C.M.; Forshaw, M.; Stock, E.G.; Coric, V.; Lipton, R.B. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: A randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019, 394, 737–745.
- Croop, R.; Ivans, A.; Stock, D.; Hould, J.; Morris, B.; Stringfellow, J.; Molulin, J.; Larouche, R.; Tanguay, M.; Coric, V. A phase I study to evaluate the bioequivalence of oral tablet and orally dissolving tablet formulations of rimegepant in healthy adult subjects under fasting conditions. In *Proceedings of the Headache*; Wiley: Hoboken, NJ, USA, 2018; pp. 1303–1304.
- Lipton, R.; Coric, V.; Stock, E.; Stock, D.; Morris, B.; McCormack, T.; Frost, M.; Gentile, K.; Jensen, C.; Dubowchik, G. Rimegepant 75 mg, an oral calcitonin gene-related peptide antagonist, for the acute treatment of migraine: Two phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trials. In *Proceedings of the Cephalalgia: An International Journal of Headache*; Sage Publications Ltd.: Thousand Oaks, CA, USA, 2018; pp. 140–141.
- Lipton, R.B.; Croop, R.; Stock, E.G.; Stock, D.A.; Morris, B.A.; Frost, M.; Dubowchik, G.M.; Conway, C.M.; Coric, V.; Goadsby, P.J. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. *N. Engl. J. Med*. 2019, 381, 142–149.
- Gao B, Yang Y, Wang Z, Sun Y, Chen Z, Zhu Y, Wang Z. Efficacy and Safety of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine: Evidence From Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 2020 Jan 24;10:1577.
- Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, Stock EG, Coric V, Goadsby PJ. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021 Jan 2;397(10268):51–60.
- DeFalco, A.P.; Lazim, R.; Cope, N.E. Rimegepant Orally Disintegrating Tablet for Acute Migraine Treatment: A Review. *Ann. Pharmacother*. 2021, 55, 650–657.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego (rimegepant) z dnia 03.06.2022.
- Berman G, Croop R, Kudrow D et al. Safety of rimegepant, an oral CGRP receptor antagonist plus CGRP monoclonal antibodies for migraine. *Headache*. 2020; 60: 1734–42.
- Kathleen Mullin, David Kudrow, Robert Croop, Meghan Lovegren, Charles M. Conway, Vladimir Coric, Richard B. Lipton. Potential for treatment benefit of small molecule CGRP receptor antagonist plus monoclonal antibody in migraine therapy. *Neurology May* 2020, 94 (20) e2121–e2125.

Lek. Łukasz Pyzia¹, lek. Sylwia Pyzia², lek. Ewa Krzewicka-Romaniuk³, mgr dietetyki Aleksandra Pelczar⁴, Agnieszka Wanat¹, prof. dr hab. n. med. Ryszard Kurzawa⁵

¹Oddział Dziecięcy Wojewódzkiego Szpitala Podkarpackiego w Krośnie

²NZOZ Przychodnia Medycyny Rodzinnej S.C. w Niebylcu

³II Klinika Psychiatrii i Rehabilitacji Psychiatrycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁴Poradnia dietetyczna „Smak Zdrowia” w Szczecinie

⁵Klinika Alergologii i Pneumonologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc Oddziału Terenowego im. Ireny i Jana Rudników w Rabce-Zdroju

Pozycjonowanie bilastyny, desloratadyny i lewocetytryzyny w leczeniu alergii

Positioning of bilastine, desloratadine and levocetirizine in the treatment of allergy

Summary

Allergic diseases, which affect up to 40% of the population, are currently among the most common diseases of civilization. Due to the troublesome nature of the symptoms and often chronic course, they require effective treatment with a low risk of side effects. Taking into account the pathomechanism of allergy associated with the activation of the H_1 receptor by histamine, antihistamines are a good therapeutic option. The aim of this paper is to present a brief description of selected second-generation antihistamines – levocetirizine, bilastine and desloratadine, which are often chosen in medical practice due to their beneficial properties.

Keywords: bilastine, levocetirizine, desloratadine, allergy, allergic rhinitis, hives, H_1 receptor, histamine

Słowa kluczowe: bilastyna, lewocetytryzyna, desloratadyna, alergja, alergiczny nieżyt nosa, pokrzywka, receptor H_1 , histamina

Choroby alergiczne, na które choruje nawet 40% społeczeństwa, są obecnie zaliczane do najczęściej występujących chorób cywilizacyjnych. Ze względu na uciążliwy charakter objawów oraz często przewlekły przebieg wymagają skutecznego leczenia obarczonego niskim ryzykiem działań niepożądanych. Biorąc pod uwagę patomechanizm alergii związany z aktywacją receptora H_1 przez histaminę, dobrą opcję terapeutyczną stanowią leki przeciwhistaminowe. Celem pracy jest przedstawienie krótkiej charakterystyki wybranych leków przeciwhistaminowych II generacji – lewocetytryzyny, bilastyny oraz desloratadyny, które ze względu na korzystne właściwości są często wybierane w praktyce lekarskiej.

Wstęp

Choroby alergiczne są spowodowane nieprawidłowymi reakcjami organizmu na stosunkowo nieszkodliwe obce białka zwane alergenami, które znajdują się m.in. w pyłkach, zarodnikach grzybów, roztocach kurzu domowego, sierści

zwierząt lub niektórych pokarmach^[1]. Według badań Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej obecnie 30% Europejczyków ma objawy alergii, z czego połowa pacjentów nie jest zdiagnozowana. Uważa się, że choroby alergiczne stały się jednym z trzech głównych schorzeń wymagających znacznych wysiłków w zakresie profilaktyki i kontroli w XXI wieku^[2]. W Polsce problem alergii dotyka już nawet 40% społeczeństwa. Na alergiczny nieżyt nosa cierpi ok. 25% Polaków, 10% ma rozpoznaną astmę oskrzelową, z kolei 11,2% cierpi na ostrą lub przewlekłą pokrzywkę^[3,4]. W populacji światowej atopowe zapalenie skóry jest stwierdzane u 5%–20% dzieci, natomiast ok 0,5%–2% ludzi przynajmniej raz w życiu przeszło reakcję anafilaktyczną^[5]. Nawet 60% pacjentów z rozpoznaniem alergicznym nieżytem nosa ma równocześnie objawy zapalenia spojówek, które dla około 20% chorych są najbardziej uciążliwym objawem^[3,3].

Alergia jest reakcją nadwrażliwości zapoczątkowaną przez odpowiedź immunologiczną naszego organizmu,

ADABLIX

Bilastinum 20 mg, tabletki

...i znika alergii mix!



- ➔ Bilastyna – najnowszy **lek antyhistaminowy**²
- ➔ **Skuteczna kontrola objawów** ponad 26h³



BŁONA ŚLUZOWA
NOSA



SPOJÓWKI



POKRZYWKĄ



ADABLIX

Bilastinum 20 mg, tabletki

Nazwa produktu leczniczego i nazwa powszechnie stosowana. ADABLIX, 20 mg, tabletki (bilastyna).

Skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnych oraz tych substancji pomocniczych, które mają istotne znaczenie dla właściwego stosowania produktu leczniczego. Każda tabletką zawiera 20 mg bilastyny (w postaci bilastyny jednowodnej).

Postać farmaceutyczna. Tabletką. Owalne, białe tabletki o średnicy 7 mm.

Wskazanie lub wskazania terapeutyczne do stosowania. Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki. Lek ADABLIX jest wskazany do stosowania u osób dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 lat).

Dawkowanie i sposób podawania. Dawkowanie. Dorośli i młodzież (w wieku od 12 lat): 20 mg bilastyny raz na dobę w celu złagodzenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego oraz całorocznego) oraz pokrzywki. Tabletkę należy przyjąć jedną godzinę przed lub dwie godziny po posiłku lub wypiciu soku owocowego. Czas leczenia: W przypadku alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa leczenie powinno być ograniczone do okresu narażenia na alergeny. W przypadku sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa leczenie można zakończyć po ustąpieniu objawów oraz wznowić po ich ponownym wystąpieniu. Pacjentom z całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa można proponować leczenie ciągłe w okresie narażenia na alergeny. W przypadku pokrzywki czas leczenia zależy od rodzaju, czasu trwania i przebiegu dolegliwości. Specjalne grupy pacjentów. Osoby w podeszłym wieku. Dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne. Zaburzenie czynności nerek. Badania przeprowadzone u osób dorosłych należących do grupy ryzyka (pacjenci z zaburzeniem czynności nerek) wskazują, że dostosowanie dawkowania bilastyny u tych osób nie jest konieczne. Zaburzenie czynności wątroby. Brak badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Z uwagi na fakt, że bilastyna nie jest metabolizowana, lecz eliminowana w postaci niezmienionej z moczem i kałem, uważa się, że zaburzenie czynności wątroby nie zwiększa ekspozycji ogólnoustrojowej powyżej progu bezpieczeństwa u osób dorosłych. Dlatego dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne. Dzieci i młodzież. Dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała co najmniej 20 kg. Adablrix nie jest odpowiedni do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Jednak dla dzieci w wieku od 6 do 11 lat inne odpowiednie postacie farmaceutyczne są dostępne. Dzieci w wieku poniżej 6 lat oraz o masie ciała poniżej 20 kg. Dostępne obecnie dane zostały przedstawione w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego, ale nie można na ich podstawie wydawać zaleceń na temat dawkowania. Dlatego nie należy podawać bilastyny w tej grupie wiekowej. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania bilastyny u dzieci z zaburzeniem czynności nerek i wątroby nie zostało jak dotąd ustalone. Sposób podawania. Podanie doustne. Tabletkę należy połknąć, popijając wodą. Zaleca się przyjęcie dawki dobowej jednorazowo.

Przeciwwskazania. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek jednocześnie podawanie bilastyny z inhibitorami P-glikoproteiny, takimi jak ketokonazol, erytromycyna, cyklosporyna, rytonawir lub diltiazem, może wpływać na zwiększenie stężenia bilastyny w osoczu, a tym samym zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych bilastyny. Dlatego należy unikać podawania bilastyny jednocześnie z inhibitorami P-glikoproteiny u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Dzieci i młodzież. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bilastyny u dzieci w wieku poniżej 2 lat, a ponadto istnieje niewiele badań klinicznych u dzieci w wieku od 2 do 5 lat, dlatego nie należy stosować bilastyny u pacjentów w tej grupie wiekowej.

Działania niepożądane. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa u dorosłych i młodzieży. W badaniach klinicznych stwierdzono, że częstość występowania działań niepożądanych u osób dorosłych i młodzieży chorujących na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłą idiopatyczną pokrzywkę, leczonych bilastyną w dawce 20 mg była porównywalna do częstości występowania działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących placebo (12,7% w stosunku do 12,8%). Badania kliniczne II i III fazy przeprowadzone w trakcie rozwoju klinicznego obejmowały 2525 pacjentów (osoby dorosłe i młodzież) otrzymujących różne dawki bilastyny, z których 1697 stosowało bilastynę w dawce 20 mg. W badaniach 1362 pacjentów otrzymało placebo. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych przez pacjentów stosujących bilastynę w dawce 20 mg we wskazaniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłej idiopatycznej pokrzywki należały bóle głowy, senność, zawroty głowy i uczucie zmęczenia. Takie same działania niepożądane występowały z porównywalną częstością u pacjentów przyjmujących placebo. Często: senność, ból głowy. Niezbędnie często: opryszczka wargowa, wzmożone łaknienie, lęk, bezsenność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, blok prawej odnogi pęczka Hisa, arytmia zatokowa, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, inne nieprawidłowości w zapisie EKG, duszność, dyskomfort w nosie, suchość błon śluzowych nosa, ból w nadbrzuszu, ból brzucha, nudności, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, biegunka, suchość w jamie ustnej, niestrawność, zapalenie żołądka, świąd, uczucie zmęczenia, wzmożone pragnienie, złagodzenie dotychczasowych objawów, gorączka, osłabienie, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie triglicerydów we krwi, zwiększenie masy ciała. Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): kołatanie serca, częstoskurcz, reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, duszność, wysypka, miejscowy obrzęk i rumień) oraz wymioty obserwowano w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Opis wybranych działań niepożądanych u osób dorosłych i młodzieży. Senność, bóle głowy, zawroty głowy i uczucie zmęczenia obserwowano u pacjentów przyjmujących albo bilastynę w dawce 20 mg, albo placebo. Częstość ich występowania wyniosła 3,06% w stosunku do 2,86% dla senności; 4,01% w stosunku do 3,38% dla bólu głowy; 0,83% w stosunku do 0,59% dla zawrotów głowy; oraz 0,83% w stosunku do 1,32% dla uczucia zmęczenia. Informacje zebrane w trakcie sprawowania nadzoru po wprowadzeniu do obrotu potwierdziły profil bezpieczeństwa obserwowany w trakcie badań klinicznych. Streszczenie profilu bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży. W trakcie badań klinicznych częstotliwość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u młodzieży (od lat 12 do 17) były takie same jak u dorosłych. Informacje zebrane w tej grupie pacjentów (młodzież) w trakcie sprawowania nadzoru po wprowadzeniu do obrotu potwierdziły wnioski z badań klinicznych. Odstętek dzieci (w wieku od 2 do 11 lat), u których zaobserwowano działania niepożądane po leczeniu bilastyną w dawce 10 mg ze wskazania alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłej idiopatycznej pokrzywki w kontrolowanym badaniu klinicznym trwającym 12 tygodni był podobny jak u pacjentów przyjmujących placebo (68,5% w stosunku do 67,5%). Do najczęściej występujących powiązanych działań niepożądanych zgłoszonych przez 291 dzieci (w wieku 2-11 lat) w trakcie badań klinicznych (#260 dzieci uczestniczących w badaniu klinicznym nad bezpieczeństwem, 31 dzieci uczestniczących w badaniu właściwości farmakokinetycznych) należały: ból głowy, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej nosa i ból brzucha. Takie same powiązane działania niepożądane wystąpiły z porównywalną częstością u 249 pacjentów przyjmujących placebo. Lista działań niepożądanych u dzieci. Często: zapalenie błony śluzowej nosa, ból głowy, ból brzucha lub ból w nadbrzuszu. Niezbędnie często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, utrata przytomności, podrażnienie oczu, biegunka, nudności, obrzęk warg, wysypka, pokrzywka, uczucie zmęczenia. Opis wybranych działań niepożądanych u dzieci. Ból głowy, ból brzucha, alergiczne zapalenie spojówek i zapalenie błony śluzowej nosa obserwowano u dzieci przyjmujących albo bilastynę w dawce 10 mg, albo placebo. Częstość zgłoszonych działań niepożądanych wyniosła 2,1% w przypadku bilastyny w stosunku do 1,2% w przypadku placebo dla bólu głowy; i odpowiadała 1,0% w stosunku do 1,2% dla bólu brzucha; 1,4% w stosunku do 2,0% dla alergicznego zapalenia spojówek, oraz 1,0% w stosunku do 1,2% dla zapalenia błony śluzowej nosa.

Podmiot odpowiedzialny. Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A, 05-152, Czosnów, Polska.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i nazwa organu, który je wydał. Pozwolenie nr 26637 wydane przez Prezesa URPLW MiPB.

Kategoria dostępności. Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.

Niniejsza informacja została przygotowana na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego ADABLIX, 20 mg, tabletki, zatwierdzonej 09.2021, z którą należy się zapoznać przed zastosowaniem leku. Dodatkowe informacje dostępne są w Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów. Tel.: +48227327700, fax: +48227327700, e-mail: adamed@adamed.com.

1. Omnibus 07/2022 ADABLIX vs. lek oryginalny.

2. Pawliczak R. Bezpieczeństwo nowych leków przeciwhistaminowych. Terapia 4/2012. 60-66.

3. Horak F, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. Inflamm Res. 2010 May; 59(5):391-8. doi: 10.1007/s00011-009-0117-4. Epub 2009 Nov 27. PMID: 19943178.

która występuje po powtórным kontakcie z antygenem. Może powodować uszkodzenie tkanek oraz potencjalnie zagrażać życiu. Choroby alergiczne znacznie pogarszają jakość życia pacjentów^[6].

Klasyczny podział reakcji nadwrażliwości alergicznej zaproponowany przez Gella i Coombsa wyodrębnia 4 typy. Wśród mechanizmów chorób alergicznych najczęściej spotyka się reakcję typu I^[7], w której to po ekspozycji na alergen u osób genetycznie predysponowanych wytwarzane są swoiste przeciwciała typu IgE. Oddziałują one na receptory na powierzchni bazofili i komórek tucznych. Konsekwencją jest seria reakcji wewnątrzkomórkowych, których skutkiem jest egzocytoza i uwolnienie histaminy i innych mediatorów stanu zapalnego, takich jak czynnik aktywujący płytki krwi oraz cytokiny^[8].

Udział histaminy w reakcji alergicznej

Histamina to amina biogenna powstająca w wyniku karboksylacji aminokwasu histydyny. U ludzi wytwarzana jest przez różne komórki, w tym komórki okładzinowe błony śluzowej żołądka, komórki tuczne, bazofile, limfocyty i neurony ośrodkowego układu nerwowego.

Mechanizm działania histaminy jest związany z aktywacją zależnych od białka G receptorów histaminowych H₁–H₄^[9]. Głównym miejscem magazynowania histaminy w organizmie są komórki tuczne i bazofile. Histamina jest przechowywana w ziarnistościach związana z anionowymi proteoglikanami i siarczanem chondroityny. Jest uwalniana, gdy te komórki ulegają degranulacji w odpowiedzi na różne bodźce immunologiczne i nieimmunologiczne. Fizjologicznie histamina bierze udział w regulacji wielu funkcji życiowych komórek, w tym proliferacji i różnicowania, hematopoezy, rozwoju embrionalnego, regeneracji i gojenia się ran. W ośrodkowym układzie nerwowym histamina wpływa na funkcje poznawcze, pamięć, regulację snu, cykl czuwania oraz na zachowanie równowagi hormonalnej. W reakcjach alergicznych moduluje zarówno ostrą, jak i przewlekłą fazę alergicznego zapalenia^[10].

W fazie ostrej histamina działa głównie na śródbłonek naczyń, zakończenia nerwowe oraz komórki mięśni gładkich, prowadząc do wystąpienia objawów alergicznego zapalenia, takich jak zaczerwienienie skóry, obturacja oskrzeli, nieżyt i blokada nosa, biegunka, pokrzywka oraz przyspieszenia rytmu i pojemności minutowej serca^[11].

Główny wpływ histaminy na przewlekłą fazę reakcji alergicznej jest związany z modulacją odpowiedzi układu immunologicznego. Wykazuje przy tym działanie plejotropowe,

co można wiązać z aktywacją czterech różnych receptorów. Dostępne dane sugerują, że aktywacja receptora H₁ wzmacnia głównie odpowiedź zależną do limfocytów Th₁, natomiast receptora H₂ pobudza odpowiedź humoralną, w której pośredniczą limfocyty Th₂^[12]. Wykazano, że histamina zwiększa uwalnianie cytokin wydzielanych przez komórki Th₂, takich jak IL-5, IL-4, IL-10 i IL-13, natomiast hamuje produkcję interferonu-γ, IL-12 oraz IL-2 przez komórki Th₁^[11]. Histamina wpływa również na migrację komórek poprzez zwiększenie syntezy białek chemotaktycznych. Gromadzenie się komórek zapalnych prowadzi do nasilenia się oraz przedłużania się stanu zapalnego^[13]. W reakcjach nadwrażliwości alergicznej typu I spośród receptorów histaminowych w największym stopniu zaangażowany jest receptor H₁^[14].

Receptor H₁ w reakcji alergicznej

Receptor H₁ ulega ekspresji w różnych typach komórek, takich jak neurony, komórki śródbłonna, rdzeń nadnerczy, komórki mięśniowe, hepatocyty, chondrocyty, monocyty, neutrofile, eozynofile, komórki DC, limfocyty T i limfocyty B. Pobudzenie receptora wywołuje aktywację fosfolipazy C oraz wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia^[15]. W wyniku tych procesów dochodzi do nasilenia syntezy prostacyklin oraz czynnika aktywującego płytki krwi^[11]. Aktywacja H₁R prowadzi do nasilenia chemotaksji eozynofilów i neutrofilów w miejscu zapalenia, a także zwiększenia wydolności funkcjonalnej komórek prezentujących antygen oraz wzrostu produkcji IgE^[15]. Histamina w wyniku aktywacji receptora H₁ powoduje rekrutację limfocytów Th₂, co jest niezbędne do podtrzymania alergicznego zapalenia^[16].

Klinicznymi manifestacjami aktywacji receptorów H₁ są: rozszerzenie naczyń oraz zwiększenie ich przepuszczalności, skurcz oskrzeli, zwiększenie wydzielania śluzu, świąd skóry i spojówek, obrzęk śluzówek nosa i pojawienie się bąbli pokrzywkowych^[11].

Znaczący związek receptora H₁ z objawami alergii potwierdzają dane kliniczne. Antagoniści receptora H₁ są powszechnie stosowanymi lekami przeciwalergicznymi. Są szczególnie skuteczne w łagodzeniu objawów alergicznego nieżytu nosa, pokrzywki oraz alergicznego zapalenia spojówek^[17].

Leki przeciwhistaminowe

Efekt działania obecnie stosowanych leków przeciwhistaminowych jest związany z blokowaniem receptorów H₁. Ze względu na wybiórczość receptorową oraz zdolność do przechodzenia przez barierę krew-mózg leki przeciwhista-

minowe dzieli się na dwie generacje. Pierwszym lekiem wprowadzonym do użytku klinicznego była fenbenzamina wprowadzona do leczenia w 1942 roku. Do pozostałych leków tzw. pierwszej generacji zaliczamy między innymi antyzolinę, difenhydraminę, klemastynę, dimetynden, prometazynę, ketotifen, cyproheptadynę oraz hydroksyzynę. Cechą charakterystyczną tej grupy leków jest nieselektywne działanie receptorowe. Oprócz działania na receptor H_1 substancje te są również ligandami receptorów cholinergicznych, serotoninergicznych, adrenergicznych i dopaminergicznych. Osiągają istotne stężenia w tkance mózgowej, przez co wykazują sedatywne właściwości. Druga generacja leków charakteryzuje się wybiórczym działaniem na receptory H_1 oraz słabym przenikaniem do ośrodkowego układu nerwowego, co przekłada się na lepszy profil bezpieczeństwa i znacznie mniejsze działanie sedatywne. Przykładami leków przeciwhistaminowych drugiej generacji są cetyryzyna, loratadyna, lewocetyryzyna, desloratadyna, rupatadyna, azelastyna oraz bilastyna. Pomimo różnic w powinowactwie tych substancji do receptora H_1 każda z nich w stężeniach terapeutycznych bardzo skutecznie wypiera histaminę z interakcji z receptorem. Najważniejsze różnice pomiędzy tymi lekami dotyczą zdolności do przechodzenia przez barierę krew-mózg, profili działań niepożądanych oraz właściwości farmakokinetycznych^[18-21].

Poniżej zostanie przedstawiona krótka charakterystyka wybranych leków drugiej generacji: desloratadyny, lewocetyryzyny oraz bilastyny, które ze względu na swoje właściwości są często wybierane w praktyce klinicznej.

Desloratadyna

Desloratadyna, pochodna loratadyny, w Polsce została wprowadzona do użycia klinicznego w 2002 r. W porównaniu z prekursorem charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania sięgającym nawet do 27 godzin oraz większym powinowactwem do receptora H_1 . Po przyjęciu doustnym maksymalne stężenie we krwi osiąga po 3 h, niezależnie od spożytych jednocześnie pokarmów^[22,23]. Z białkami łączy się w umiarkowanym stopniu (ok. 85%). Początek działania po podaniu doustnym leku jest obserwowany po ok. 2 h. Desloratadyna wykazuje selektywną antagonistyczną aktywność w stosunku do obwodowych receptorów H_1 . Nie przenika do ośrodkowego układu nerwowego, dzięki czemu nie działa uspokajająco i nasennie. Poza działaniem przeciwhistaminowym stwierdzono przeciwzapalne właściwości desloratadyny. Obejmuje ono hamowanie uwalniania cytokin indukujących reakcję zapalną, takich jak IL-4, IL-6, IL-8 i IL-13,

z ludzkich komórek tłuszczowych i granulocytów zasadochłonnych, jak również hamowanie ekspresji adhezyjnej cząsteczki selektyny P na powierzchni komórek śródbłonna^[24].

Desloratadyna w dawkach terapeutycznych nie wywołuje żadnego klinicznie istotnego działania przeciwmuskarnowego. Nie stwierdzono również interakcji desloratadyny z kanałami jonowymi obecnymi w mięśniu sercowym. Ponadto nie upośledza zdolności poznawczych ani psychomotorycznych ani nie nasila szkodliwego wpływu alkoholu (etanolu) na sprawność psychomotoryczną przy dawce do 9 razy większej niż standardowa. Nie zaobserwowano także żadnych znanych klinicznie istotnych interakcji między desloratadyną oraz innymi lekami, a dostosowanie dawki jest konieczne tylko w przypadku poważnej niewydolności nerek^[25]. Ze względu na brak odpowiednich badań nie jest zalecana dla kobiet będących w ciąży (kategoria C)^[24]. Karmienie piersią nie jest natomiast przeciwwskazaniem do stosowania desloratadyny^[26].

Desloratadyna jest zarejestrowana w leczeniu alergicznego nieżytu nosa oraz ostrej i przewlekłej pokrzywki u dorosłych i dzieci od 1 roku życia. Jej skuteczność w tych wskazaniach potwierdzają badania kliniczne^[22,23,25].

Desloratadyna jest lekiem bezpiecznym. Działania niepożądane występują rzadko i zazwyczaj mają łagodny przebieg. Najczęstszymi skutkami ubocznymi leczenia są uczucie zmęczenia (1,2%), suchość w jamie ustnej (0,8%) i bóle głowy (0,6%)^[24].

Lewocetyryzyna

Lewocetyryzyna jest aktywnym enancjomerem cetyryzyny. W porównaniu z cetyryzyną charakteryzuje się lepszymi właściwościami farmakokinetycznymi oraz dwukrotnie silniejszym powinowactwem do receptorów H_1 ^[27]. Lewocetyryzyna jest szybko wchłaniana i wykazuje szybki początek działania, maksymalne stężenie w osoczu osiąga po około 1 godzinie od podania, a okres półtrwania u dorosłych wynosi od 8 do 10 godzin^[28]. Lek wydalany jest w 85% w postaci niezmienionej z moczem; pozostała frakcja eliminowana jest z kałem w formie metabolitów^[28].

Lewocetyryzyna ma udowodnioną skuteczność w leczeniu alergicznego nieżytu nosa oraz pokrzywki i jest zarejestrowana w tych wskazaniach. W badaniu porównującym właściwości przeciwalergiczne lewocetyryzyny w dawce 5 mg, desloratadyny w dawce 5 mg i placebo stwierdzono, że leczenie lewocetyryzyną istotnie hamowało powstawanie alergicznego bąbla i rumienia. Działanie to było najsilniejsze w ciągu pierwszych 12 godzin i utrzymywało się przez 24 godziny^[29].

Skutki uboczne leczenia lewocetyryzyną są obserwowane rzadko zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Najczęściej występuje senność, zmęczenie, ból głowy oraz suchota w ustach^[29].

Nie wykazano szkodliwego wpływu lewocetyryzyny na funkcje poznawcze i psychometryczne^[28]. Ponadto dostępne dane sugerują, że nie wchodzi w klinicznie istotne interakcje z innymi lekami oraz alkoholem. Wymaga natomiast modyfikacji dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek^[23]. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) dopuszcza stosowanie lewocetyryzyny u kobiet ciężarnych (kategoria B)^[25]. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt należy zachować ostrożność, przepisując lewocetyryzynę kobietom karmiącym piersią^[29].

Bilastyna

Bilastyna to nowy lek, który nie jest strukturalnie podobny do innych dostępnych obecnie na rynku leków przeciwhistaminowych. Ze względu na hydrofilową strukturę bardzo słabo przenika do ośrodkowego układu nerwowego^[30].

Bilastyna przyjmowana doustnie, na czczo, wchłania się w 61% i osiąga maksymalne stężenie w osoczu po upływie około 1,3 godziny. Pokarm znacząco, bo aż o 30%, zmniejsza jej biodostępność, dlatego zaleca się przyjmowanie tego leku 1 godzinę przed lub 2 godziny po spożyciu posiłku lub wypiciu soku owocowego^[31]. Początek działania bilastyny jest obserwowany po około 1 godzinie, natomiast czas działania utrzymuje się powyżej 26 h^[32,33].

Nie zaobserwowano kumulacji bilastyny w organizmie, wydalana jest praktycznie w całości w postaci niezmienionej z moczem i kałem. Nie ma potrzeby modyfikacji dawki u osób starszych oraz z rozpoznaną niewydolnością wątroby i nerek. Ze względu na udział białka transportowego glikoproteiny P w eliminacji bilastyny równoczesne przyjmowanie inhibitorów tego białka, takich jak ketokonazol, erytromycyna, cyklosporyna, rytonawir lub diltiazem, szczególnie przy towarzyszącej niewydolności nerek, mogą wpływać na zwiększenie stężenia bilastyny w osoczu. Należy unikać podawania bilastyny jednocześnie z inhibitorami P-glikoproteiny u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek^[31].

Bilastyna jest wysoce selektywnym blokerem receptora H₁. Według dostępnych danych ma znikome powinowactwo do 30 innych receptorów (serotoniny, bradykininy, leukotrienu D₄, receptorów muskarynowych M₃, receptorów α₁-adrenergicznych, receptorów β₂-adrenergicznych oraz receptorów H₂ i H₃). U szczurów wykazano, że bilastyna zmniejsza stymulowane histaminą skurcze mięśni gładkich,

skurcze oskrzeli oraz przepuszczalność śródbłonna naczyń mikrokrążenia. Dane in vitro wykazały, że bilastyna wywiera również działanie przeciwzapalne poprzez hamowanie uwalniania histaminy, IL-4 i czynnika martwicy nowotworu TNF-α z ludzkich komórek tłuszczowych i granulocytów^[17].

Wysoką skuteczność kliniczną bilastyny w dawce 20 mg wykazano w terapii alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (całorocznego i sezonowego) oraz pokrzywki^[30]. Udowodniono, że bilastyna stosowana w standardowej dawce istotnie redukuje objawy alergicznego zapalenia spojówek, takie jak świąd, łzawienie i zaczerwienienie już po 1 godzinie od podania^[33,34]. W badaniu porównującym efekt terapeutyczny wybranych leków przeciwhistaminowych w tym wskazaniu stwierdzono, że bilastyna oraz cetyryzyna w porównywalnym stopniu łagodzą objawy ze strony narządu wzroku, a ich działanie utrzymuje się dłużej w porównaniu z feksofenadyną^[34].

Bilastyna jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Większość opisanych działań niepożądanych ma łagodne lub umiarkowane nasilenie. U pacjentów leczonych bilastyną w dawce 20 mg nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w zapisie EKG, częstości akcji serca ani skurczowym i rozkurczowym ciśnieniu krwi. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w trakcie terapii są bóle głowy oraz senność i zmęczenie. Częstość tych działań niepożądanych u pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa była porównywalna jak w przypadku desloratadyny^[17]. Brakuje wiarygodnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania bilastyny u kobiet ciężarnych, natomiast badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działanie w zakresie toksycznego wpływu na układ rozrodczy, przebieg porodu czy rozwój poporodowy młodych. Brakuje również danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania bilastyny u kobiet karmiących^[31].

Podsumowanie

Cechami wspólnymi omówionych leków przeciwhistaminowych są korzystne właściwości farmakologiczne, wysoki profil bezpieczeństwa oraz potwierdzona skuteczność w leczeniu sezonowego oraz całorocznego alergicznego nieżyty nosa oraz pokrzywki. Wybór konkretnego leku powinien uwzględnić indywidualne cechy oraz preferencje pacjenta. Po podaniu doustnym najszybciej stężenie terapeutyczne osiągają lewocetyryzyna oraz bilastyna, dlatego powinny być preferowane w opanowaniu ostrych objawów alergii, np. pokrzywki lub objawów alergicznego nieżyty nosa po przypadkowej ekspozycji na alergen. Bilastyna nie

sprawdzi się u pacjenta, któremu trudno zachować zalecany odstęp od posiłków, natomiast można ją bezpiecznie stosować bez potrzeby modyfikacji dawkowania u seniorów oraz u pacjentów z obniżoną funkcją wątroby oraz nerek. Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek wymagają z kolei dostosowania dawki desloratadyny oraz lewocetyryzyny. W populacji pediatrycznej lekami preferowanym są desloratadyna i lewocetyryzyna ze względu na rejestrację w tej grupie wiekowej oraz dostępność w formie płynnej. U kobiet ciężarnych preferowanym lekiem przeciwhistaminowym jest lewocetyryzyna, natomiast u kobiet karmiących desloratadyna. Warto również podkreślić, że bilastyna jako jedyna spośród omówionych leków przeciwhistaminowych jest zarejestrowana w leczeniu alergicznego zapalenia spojówek.

Piśmiennictwo:

1. León, B., 2023. Understanding the development of Th2 cell-driven allergic airway disease in early life. *Front Allergy* 3, 1080153. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.1080153>.
2. Mazur, M., Czarnobilska, M., Dya, W., Czarnobilska, E., 2022. Trends in the Epidemiology of Allergic Diseases of the Airways in Children Growing Up in an Urban Agglomeration. *Journal of Clinical Medicine* 11, 2188. <https://doi.org/10.3390/jcm11082188>.
3. Samoliński, B., Raciborski, F., Lipiec, A., Tomaszewska, A., Krzych-Falta, E., Samel-Kowalik, P., Walkiewicz, A., Lusawa, A., Borowicz, J., Komorowski, J., Samolińska-Zawisza, U., Sybilski, A.J., Piekarska, B., Nowicka, A., 2014. Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP). *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 1, 10–18. <https://doi.org/10.1016/j.alergo.2014.03.008>.
4. Sybilski AJ, Walecka I. Pokrzywka – swędząca udręka. *Standardy Medyczne/Pediatrica* 2016;13(5):837–45.
5. Dougherty, J.M., Alsayouri, K., Sadowski, A., 2022. Allergy, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
6. Oršolić, N., 2022. Allergic Inflammation: Effect of Propolis and Its Flavonoids. *Molecules* 27, 6694. <https://doi.org/10.3390/molecules27196694>.
7. Marek L. Kowalski. Rodzaje nadwrażliwości – Patofizjologia i klasyfikacja chorób alergicznych – Alergologia – Pediatrica – Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM – Medycyna Praktyczna [WWW Document], n.d. URL <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.167.1.1>. (accessed 2.2.23).
8. Wang, X.Y., Lim-Jurado, M., Prepageran, N., Tantilipikorn, P., Wang, D.Y., 2016. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. *Ther Clin Risk Manag* 12, 585–597. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S105189>.
9. Holeček M. Histidine in Health and Disease: Metabolism, Physiological Importance, and Use as a Supplement. *Nutrients*. 2020 Mar 22;12(3):848. doi: 10.3390/nu12030848 Dodaj do projektu Citavi wg DOI. PMID: 32235743 Dodane do projektu Citavi przez PubMed ID; PMCID: PMC7146355. Dodane do projektu Citavi przez PMC ID.
10. Thomas Eiwegger, F. Estelle R. Simons and Cezmi A. Akdis: Histamine and Antihistamines, BOOK CHAPTER 2020. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 92, 1487-1517.e1.
11. Thangam, E.B., Jemima, E.A., Singh, H., Baig, M.S., Khan, M., Mathias, C.B., Church, M.K., Saluja, R., 2018. The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets. *Frontiers in Immunology* 9.
12. Branco, A.C.C.C., Yoshikawa, F.S.Y., Pietrobon, A.J., Sato, M.N., 2018. Role of Histamine in Modulating the Immune Response and Inflammation. *Mediators Inflamm* 2018, 9524075. <https://doi.org/10.1155/2018/9524075>.
13. Fujikura T, Shimosawa T, Yakuo I. Regulatory effect of histamine H1 receptor antagonist on the expression of messenger RNA encoding CC chemokines in the human nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:123–8.
14. Zhou S, Huang G. Synthesis of anti-allergic drugs. *RSC Adv*. 2020 Feb 4;10(10):5874-5885. doi: 10.1039/c9ra10659f . PMID: 35497436 ; PMCID: PMC9049304.
15. Branco ACCC, Yoshikawa FSY, Pietrobon AJ, Sato MN. Role of Histamine in Modulating the Immune Response and Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2018 Aug 27;2018:9524075. doi: 10.1155/2018/9524075. PMID: 30224900; PMCID: PMC6129797.
16. Bryce PJ, Mathias CB, Harrison KL, Watanabe T, Geha RS, Oettgen HC. The H1 histamine receptor regulates allergic lung responses. *J Clin Invest* (2006) 116:1624–32. doi:10.1172/JCI26150.
17. Ridolo, E., Montagni, M., Bonzano, L., Incorvaia, C., Canonica, G.W., 2015a. Bilastine: new insight into antihistamine treatment. *Clin Mol Allergy* 13, 1. <https://doi.org/10.1186/s12948-015-0008-x>.
18. Cuvillo, Alfonso & Mullol, Joaquim & Bartra, Joan & Dávila, Ignacio & Jauregui, Ignacio & Montoro, Javier & Sastre, J & Valero, Antonio. (2006). Comparative pharmacology of the H1 antihistamines. *Journal of investigational allergology & clinical immunology : official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología*. 16 Suppl 1. 3–12.
19. Lieberman, Phil. (2009). The Role of Antihistamines in the Treatment of Vasomotor Rhinitis. *The World Allergy Organization journal*. 2. 156–161. 10.1097/WOX.0b013e3181b35322.
20. Hishinuma, Shigeru et al. "Differential thermodynamic driving force of first- and second-generation antihistamines to determine their binding affinity for human H1 receptors." *Biochemical pharmacology* 91 2 (2014): 231–41.
21. Corcóstegui R, Labeaga L, Innerárry A, Berisa A, Orjales A. (2005) Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H1 receptor antagonist: receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity. *Drugs R D*, 6 (6): 371–84. [PMID:16274260].
22. Emeryk A, Emeryk-Maksymiuk J, 2022. Desloratadyna w chorobach alergicznych. *Świat Medycyny i Farmacji*, 4; 16–20.

23. Kawauchi, H., Yanai, K., Wang, D.-Y., Itahashi, K., Okubo, K., 2019. Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties. *Int J Mol Sci* 20, 213. <https://doi.org/10.3390/ijms20010213>.
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Hitaxa (dostęp 11.02.2023).
25. Mandola, A., Nozawa, A., Eiwegger, T., 2019a. Histamine, histamine receptors, and anti-histamines in the context of allergic responses. *LymphoSign Journal* 6, 35–51. <https://doi.org/10.14785/lymphosign-2018-0016>.
26. APILAM. Desloratadine. At: e-lactancia.org. APILAM: association for promotion of and cultural and scientific research into breastfeeding; 2002 updated 12 jan 2022; access 12 feb 2023. Available at <https://e-lactancia.org/breastfeeding/desloratadine/product/>.
27. Purohit, A., Melac, M., Pauli, G., Frossard, N., 2003. Twenty-four-hour activity and consistency of activity of levocetirizine and desloratadine in the skin. *Br J Clin Pharmacol* 56, 388–394. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.01897.x>.
28. Gandon, J.M., Allain, H., 2002. Lack of effect of single and repeated doses of levocetirizine, a new antihistamine drug, on cognitive and psychomotor functions in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 54, 51–58. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2002.01611.x>.
29. Charakterystyka Produktu Leczniczego Contrahist (dostęp 11.02.2023).
30. Scaglione, F., 2012. Safety profile of bilastine: 2nd generation H1-antihistamines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16, 1999–2005.
31. Charakterystyka Produktu Leczniczego Adablix (dostęp 11.02.2023).
32. Singh Randhawa, A., Mohd Noor, N., Md Daud, M.K., Abdullah, B., 2022. Efficacy and Safety of Bilastine in the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology* 12.
33. Bartra J, Mullol J, Montoro J, Jáuregui I, del Cuvillos A, Dávila I, Ferrer M, Sastre J, Valero A. Effect of bilastine upon the ocular symptoms of allergic rhinoconjunctivitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21 Suppl 3:24–33. PMID: 22185047 Dodane do projektu Citavi przez PubMed ID.
34. Horak F, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. *Inflamm Res*. 2010 May;59(5):391–8. doi: 10.1007/s00011-009-0117-4 Dodaj do projektu Citavi wg DOI. Epub 2009 Nov 27. PMID: 19943178 Dodane do projektu Citavi przez PubMed ID.



Alergia Pokarmowa 2023

24-25 MARCA 2023 R., BYDGOSZCZ

BIURO ORGANIZACYJNE
AltaSoft Sp. z o.o.

konferencje@altasoft.pl
+48 32 259 83 99

ORGANIZATOR MERYTORYCZNY

Fundacja Wspierania Alergologii Alergologia Bydgosciensis
Pod patronatem

Katedry i Kliniki Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Lek. Ewelina Szymańska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jan Duława

Rola aksetylu cefuroksymu w infekcjach dróg oddechowych

The role of cefuroxime axetil in treatment of respiratory tract infections

Summary

Cefuroxime axetil is a broad-spectrum antibiotic that can be safely used, and with good efficacy, in respiratory tract infections, like bacterial acute otitis media, exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease or community-acquired pneumonia, especially in patients with allergic reaction for amoxicillin in medical history.

Keywords: cefuroxime axetil, antibiotic therapy, respiratory tract infections

Słowa kluczowe: aksetyl cefuroksymu, antybiotykoterapia, infekcje dróg oddechowych

Aksetyl cefuroksymu to szerokospektralny antybiotyk, który wykazuje wysoką skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu infekcji dróg oddechowych. Jest wykorzystywany w terapii bakteryjnego zapalenia zatok przynosowych, zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc czy pozaszpitalnego zapalenia płuc, szczególnie u pacjentów z nadwrażliwością na amoksylicynę w wywiadzie.

Wstęp

Pandemia COVID-19 zrewolucjonizowała medyczne życie. Zmieniła sposób myślenia o diagnozowaniu i leczeniu infekcji. Infekcje dróg oddechowych to jedne z częstszych przyczyn kontaktu pacjenta z lekarzem, obecnie również w formie teleporad. Ich leczeniem w znacznym odsetku zajmują się lekarze rodzinni i to do nich wówczas należy decyzja, czy pacjent wymaga antybiotykoterapii oraz który preparat wybrać.

Cefuroksym jest antybiotykiem szerokospektralnym zaliczanym do betalaktamów, co oznacza, że jest odporny na działanie większości betalaktamaz. Należy do grupy półsyntetycznych cefalosporyn II generacji. Działają one bakterio-bójczo, czyli zaburzają syntezę ściany komórkowej bakterii^[1]. Cefuroksym występuje w dwóch postaciach: jako czysta substancja czynna do podawania domięśniowego lub dożylnego oraz w postaci estru acetoksyetylowego (aksetylu) cefuroksymu do podawania doustnego. Aksetyl cefuroksymu

jest dostępny w dwóch formach – drażowanych tabletek oraz granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej. Zaleca się, aby stosować go po posiłku, wówczas biodostępność leku istotnie wzrasta. Jest lekiem bezpiecznym, prawie w całości wydalany przez nerki. Nie jest metabolizowany w wątrobie, więc może być bezpiecznie stosowany przez pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, nie ma wskazań do redukcji dawki dobowej u takich chorych. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) dawkę dobową należy ustalić w zależności od klirensu kreatyniny. Może być stosowany również u chorych hemodializowanych^[2,3]. Wysoki profil bezpieczeństwa leku pozwala stosować go u kobiet w ciąży (kategoria B) oraz w trakcie karmienia piersią. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego może być podawany również u dzieci od 3 miesiąca życia^[4].

Wskazania do stosowania

Cefalosporyny to antybiotyki betalaktamowe, które mają udowodnione działanie na bakterie Gram-dodatnie, takie jak paciorkowce (*Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae* lub *S. agalactiae*) lub gronkowce (metycylinowrażliwe szczepy *Staphylococcus aureus*). Ponadto II generacja cefalosporyn wykazuje skuteczność wobec bakterii Gram-ujemnych, takich jak *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Należy pamiętać, że cefuroksym prezentuje natural-

Bioracef

Cefuroximum

Bioracef to **PROLEK**,
który **nie zaburza**
fizjologicznej flory
bakteryjnej jelit¹

Pełna dostępność dawek refundowanych:

10 tabl. 500 mg 14 tabl. 500 mg
10 tabl. 250 mg 14 tabl. 250 mg



Informacje o lekach dostępne
po zeskanowaniu kodu lub
u przedstawiciela Polpharmy.



BIOR/310/01-2023

1. Ratajczak J. Dziesięć powodów, dla których warto stosować aksetyl cefuroksymu, Medycyna Faktów 2014.

ną oporność wobec szczepów takich jak: *Enterococcus faecalis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz szczepów *Acinetobacter*, *Campylobacter*, *Chlamydia* i *Mycoplasma*.

Szerokie spektrum działania cefuroksymu powoduje, że znajduje on zastosowanie w leczeniu infekcji górnych i dolnych dróg oddechowych, zakażeń układu moczowego czy zakażeń skóry i tkanek miękkich. Charakteryzuje się dobrym przenikaniem do płynu opłucnowego, maziowego, stawowego, płwociny, żółci, a nawet kości. Dzięki przenikaniu przez barierę krew-mózg można go wykorzystać w leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną i wytycznymi aksetyl cefuroksymu często jest lekiem pierwszego wyboru u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła reakcja alergiczna typu późnego na amoksycylinę. Leczenie najczęściej trwa 5–10 dni, lek podaje się co 12 godzin. Istotną cechą i zaletą cefuroksymu jest możliwość stosowania tzw. terapii sekwencyjnej, co wykorzystuje się najczęściej w ciężkich zakażeniach. W początkowym okresie antybiotyk podaje się w formie parenteralnej – dożylnie lub domięśniowo, z możliwością kontynuacji w formie doustnej.

Jednym z najczęstszych wskazań do stosowania aksetylu cefuroksymu są zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych:

1. Ostre zapalenie zatok przynosowych

Zakażenie w znacznym odsetku jest wywoływane przez wirusy, dlatego w początkowym okresie nie należy rozpoczynać antybiotykoterapii, a stosować jedynie leczenie objawowe. W przypadku infekcji trwającej powyżej 10 dni lub nasilania się objawów po 5 dniach należy wziąć pod uwagę etiologię bakteryjną. Lekiem pierwszego rzutu pozostaje amoksycylina, natomiast w przypadku alergii typu późnego lekiem z wyboru jest cefuroksym – w dawce 500 mg 2 × na dobę u dorosłych; 30 mg/kg masy ciała/dobę (maksymalnie 500 mg na dobę) u dzieci <40 kg.

2. Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ)

Podobnie jak w zapaleniu zatok większość przypadków OZUŚ jest pochodzenia wirusowego i leczenie w pierwszych dobach infekcji polega na postępowaniu objawowym. Jeśli dolegliwości nie ustępują po ok. 48 h, zaleca się rozpoczęcie antybiotykoterapii. Amoksycylina ponownie jest lekiem pierwszego rzutu, jednak w przypadku reakcji uczuleniowej, braku efektu terapeutycznego lub w przypadku stosowania amoksycyliny w ciągu ostatniego miesiąca można zastosować cefuroksym – w dawce 500 mg 2 × na dobę u dorosłych; 30 mg/kg masy ciała/dobę (maksymalnie 500 mg na dobę) u dzieci <40 kg. Ze względu na duży odsetek szczepów bakterii odpowiedzialnych za OZUŚ, które są odporne na antybiotyki, w przypadku niepowodzenia w le-

czeniu lekiem pierwszego rzutu należy wykonać badanie mikrobiologiczne.

3. Infekcyjne zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)

U chorych z POChP, u których objawy wskazują na zakażenie bakteryjne, a którzy nie wymagają hospitalizacji, należy zastosować antybiotyk wykazujący działanie na bakterie Gram-ujemne – w pierwszej kolejności samą amoksycylinę, aksetyl cefuroksymu jest jednym z leków drugiego wyboru – w dawce 500 mg co 12 h.

4. Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP)

U pacjentów dorosłych z PZP o lekkim lub umiarkowanym przebiegu, którzy nie wymagają hospitalizacji, obciążonych chorobami współistniejącymi, cefuroksym może być wykorzystywany jako lek pierwszego wyboru, gdy wystąpiła reakcja alergiczna typu późnego na amoksycylinę – w dawce 500 mg 2 × na dobę. U niemowląt do 3 miesiąca życia z PZP cefuroksym jest jednym z leków pierwszego rzutu i stosuje się go w dawce 75–100 mg/kg/dobę, w dawkach podzielonych podawanych co 8 h. Powyżej 4 miesiąca życia w PZP o lekkim przebiegu aksetyl cefuroksymu można stosować u dzieci z reakcją nadwrażliwości typu późnego na penicyliny w dawce 30 mg/kg masy ciała/dobę w dawkach podzielonych co 12 h^[5–7].

W przypadku pacjentów z PChN w stadium G1–G3 nie ma konieczności modyfikowania dawki. W przypadku gdy filtracja kłębuszkowa wynosi 10–29 ml/min/1,73 m², standardową dawkę należy podawać co 24 h, natomiast przy eGFR <10 ml/min/1,73 m² – co 48 h. Jak wspomniano wcześniej, lek może być bezpiecznie stosowany również u pacjentów hemodializowanych, jednak ze względu na to, że podlega całkowitemu usunięciu z organizmu w trakcie hemodializy, dodatkową dawkę pacjent powinien otrzymać pod koniec zabiegu^[3].

Działania uboczne

Aksetyl cefuroksymu jest lekiem stosunkowo bezpiecznym. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą reakcje alergiczne (ok. 5% populacji ogólnej) objawiające się zwykle zmianami skórными o charakterze swędzącej wysypki, rzadko obserwuje się reakcje anafilaktyczne. Trzeba jednak pamiętać o możliwości wystąpienia alergicznej reakcji krzyżowej. Szczególną uwagę należy zwrócić u pacjentów, u których wystąpiły skutki uboczne w postaci alergii po stosowaniu penicylin. Ponadto odnotowuje się działania uboczne ze strony przewodu pokarmowego, takie jak bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka, a w badaniach labo-

ratoryjnych czasowe zwiększenie aktywności aminotransferaz^[2]. Powikłaniem długotrwałej antybiotykoterapii może być biegunka zakaźna o etiologii *Clostridioides difficile* (CDI – *C. difficile* infection) oraz rzekomobłoniaste zapalenie jelit. W takim przypadku, jeśli to możliwe, leczenie cefuroksymem należy przerwać (ewentualnie zamienić na antybiotyk z innej grupy, o mniejszym ryzyku rozwoju CDI) i rozpocząć leczenie celowane zakażenia *C. difficile*. W porównaniu jednak do innych cefalosporyn, z uwagi na to, że aksetyl cefuroksymu jest prolekiem, powoduje znacznie rzadziej zaburzenia czynności jelit i rzadziej prowadzi do CDI^[6]. Jedną z najczęściej zgłaszanych przez pacjentów niedogodności w czasie terapii aksetylem cefuroksymu jest gorzki smak w ustach po połknięciu tabletki. Trzeba wówczas przypomnieć pacjentowi, że tabletki należy połykać w całości, bez rozgryzania czy żucia, a w uzasadnionych przypadkach (np. u dzieci lub osób mających problemy z połykaniem) zamienić preparat na zawiesinę.

Inne zastosowania

Poza opisanymi wyżej zakażeniami górnych i dolnych dróg oddechowych aksetyl cefuroksymu może być z powodzeniem wykorzystywany również w zapaleniu pęcherza moczowego, zakażeniach dróg moczowych u dzieci i ostrym zapaleniu węzłów chłonnych szyi. Ponadto znajduje się również w rekomendacjach leczenia wczesnych postaci boreliozy. W przypadku występowania rumienia wędrującego oraz pierwszego rzutu zapalenia stawów można zalecić aksetyl cefuroksymu w dawce 500 mg 2 razy dziennie. Leczenie trwa dłużej niż w przypadku infekcji dróg oddechowych, zazwyczaj 14–28 dni^[2,3,7].

Przypadek kliniczny

63-letnia pacjentka leczona przewlekle z powodu nadciśnienia tętniczego zgłosiła się do lekarza rodzinnego z powodu przewlekającej się infekcji górnych dróg oddechowych. Skarżyła się na występowanie gorączki do 39 °C, ropnej wydzieliny z nosa, dolegliwości bólowych głowy zlokalizowanych głównie w rzucie zatok czołowych, nasilających się przy pochylaniu. Początkowo stosowała leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe dostępne bez recepty, jednak po kilku dniach objawy nie ustąpiły, lecz nasiliły się. Lekarz rozpoznał ostre bakteryjne zapalenie zatok i zalecił antybiotykoterapię pierwszego rzutu – amoksycylinę 1 g co 12 h. Pacjentka zgłosiła się ponownie ze względu na wystąpienie reakcji uczuleniowej – wysypki plamisto-grudkowej

na skórze kończyn i tułowia. Zalecono odstawienie amoksycyliny i rozpoczęto leczenie aksetylem cefuroksymu w dawce 500 mg co 12 h przez 7 dni. Po zakończonym leczeniu pacjentka zgłosiła się na wizytę kontrolną. Uzyskano całkowite ustąpienie zgłaszanych uprzednio dolegliwości. Nie obserwowano ponadto nawrotu zmian skórnych.

Opisany powyżej przypadek stanowi przykład ostrego zapalenia zatok. Na podstawie objawów nieustępujących po leczeniu objawowym oraz ich nasileniu po kilku dniach rozpoznano etiologię bakteryjną infekcji oraz zgodnie z zaleceniami wdrożono leczenie przeciwbakteryjne pierwszego rzutu. Ze względu na wystąpienie reakcji alergicznej nienatychmiastowej po zastosowaniu amoksycyliny słusznie zdecydowano o zmianie antybiotykoterapii i wyborze aksetylu cefuroksymu, co okazało się skuteczne i spowodowało ustąpienie objawów.

Podsumowanie

Aksetyl cefuroksymu jest antybiotykiem o szerokim spektrum działania, który ma zastosowanie w wielu wskazaniach, między innymi w zakażeniach górnych i dolnych dróg oddechowych. Dzięki wysokiemu profilowi bezpieczeństwa może być wykorzystywany w infekcjach u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci, a także u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby i nerek. Spośród cefalosporyn wyróżnia go możliwość stosowania terapii sekwencyjnej. Dzięki tym cechom cefuroksym może być z powodzeniem wykorzystywany przez lekarzy rodzinnych w leczeniu ambulatoryjnym, jak i w lecznictwie szpitalnym.

Piśmiennictwo:

1. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006–. Cefuroxime. 2022 Jun 20. PMID: 30000524.
2. Gold B, Rodriguez WJ. Cefuroxime: mechanisms of action, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical applications, adverse reactions and therapeutic indications. *Pharmacotherapy*. 1983 Mar-Apr;3(2 Pt 1):82–100. PMID: 6344037.
3. Charakterystyka produktu leczniczego: http://chpl.com.pl/data_files/2013-04-04_2013-03-15_XORIMAX_250_ChPL_clean.pdf.
4. Ji C, Zhang G, Xu S, Xiang Q, Huang M, Zhao M, Bai X. Antibiotic treatments to mothers during the perinatal period leaving hidden trouble on infants. *Eur J Pediatr*. 2022 Sep;181(9):3459–3471. doi: 10.1007/s00431-022-04516-6. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35680662; PMCID: PMC9395442.
5. Scott LJ, Ommrod D, Goa KL. Cefuroxime axetil: an updated review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs*. 2001;61(10):1455–500. doi: 10.2165/00003495-200161100-00008. PMID: 11558834.
6. Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A, i wsp. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Warszawa, Narodowy Instytut Leków, 2016.
7. Przewodnik antybiotykoterapii 2022 pod red. Katarzyny Dzierżanowskiej-Fangrat. Bielsko-Biała, Wydawnictwo medyczne α-medica press, 2022.
8. Wilcox MH, Chalmers JD, Nord CE, Freeman J, Bouza E. Role of cephalosporins in the era of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jan;72(1):1–18.

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Krasiński¹, lek. Aleksandra Krasińska-Płachta²

¹Klinika Chirurgii Naczyniowej, Wewnętrzznacyniowej, Angiologii i Flebologii,

Instytut Chirurgii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Krasiński

²Katedra Okulistyki i Klinika Okulistyczna Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jarosław Kocięcki

Zastosowanie dobesylanu wapnia w terapii przewlekłej niewydolności żylnej, żylaków odbytu oraz retinopatii cukrzycowej

The use of Calcium dobesilate in the treatment of chronic venous insufficiency, haemorrhoids and diabetic retinopathy

Summary

Calcium dobesilate is a calcium salt of dobesilic acid which acts selectively on the capillary walls. This drug shows positive effects in the treatment of diseases involving vascular disorders. Recently, ESVS recommendations for Calcium dobesilate as a venoactive drug have been published. The benefits of its use in hemorrhoidal disease and diabetic retinopathy have also been confirmed. An important effect for patients is an improvement in the quality of life, with a low risk of side effects.

Keywords: Calcium dobesilate, venoactive, chronic venous disease, hemorrhoids

Słowa kluczowe: dobesylan wapnia, wenoaktywny, przewlekła choroba żylna, hemoroidy

Dobesylan wapnia jest solą wapniową kwasu dobezyłowego działającą selektywnie na ściany naczyń krwionośnych. Lek wykazuje pozytywne efekty w leczeniu schorzeń przebiegających z udziałem zaburzeń naczyniowych. W ostatnim czasie ukazały się rekomendacje ESVS dotyczące zastosowania Calcium dobesilate jako leku wenoaktywnego. Potwierdzono także korzyści płynące z jego działania w chorobie hemoroidalnej i retinopatii cukrzycowej. Efektem ważnym dla chorych jest poprawa komfortu życia przy stosunkowo niskim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych.

Wstęp

Od kilku dekad w środowisku lekarskim podstawową zasadą jest korzystanie w postępowaniu klinicznym z wiarygodnych dowodów naukowych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności terapii (ang. EBM – evidence-based medicine) – odnosi się to również do stosowania leków.

Według charakterystyki produktu leczniczego Galvenox zawierającego 500 mg dobesylanu wapnia (Calcium dobesilate – CaD) wskazaniami do jego stosowania są objawy kliniczne w przebiegu przewlekłej choroby żylnych kończyn dolnych (ból, skurcze mięśni, parestezje, obrzęki, zmiany skórne związane z zastojem żylnym), retinopatia cukrzycowa i żylaki odbytu. Produkt leczniczy można również stosować pomocniczo w zakrzepowym zapaleniu powierzchownych żył kończyn dolnych.

Część właściwości CaD jest bardzo dobrze poznana, choć mechanizm działania nie jest do końca jasny. Punktem uchwytu dobesylanu wapnia jest śródbłonek i warstwa podstawna naczyń włosowatych, a zastosowanie leku prowadzi do zmniejszenia nadmiernej przepuszczalności kapilar. CaD poprawia właściwości reologiczne przez zwiększenie elastyczności erytrocytów oraz zmniejszenie nadmiernej lepkości krwi. Calcium dobesilate ma niewielkie działanie antyagregacyjne polegające na hamowaniu agregacji płytek wy-

Działają wspólnie

Preparat do pielęgnacji skóry dla osób ze skłonnością do zasinień i obrzęków oraz pajączków naczyniowych i zmian żylakowych.



...by przynieść ulgę!



Wskazania do stosowania¹:

- Objawy kliniczne w przebiegu przewlekłej niewydolności żylną kończyn dolnych (ból, kurcze mięśni, parestezje, obrzęk, zmiany skórne związane z zastojem żylnym)
- Pomocniczo w zakrzepowym zapaleniu powierzchownych żył kończyn dolnych
- Retinopatia cukrzycowa
- Żylaki odbytu



FSP GALENA

GALVENOX, 500 mg, kapsułki twarde. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY: Jedna kapsułka twarda zawiera 500 mg wapnia dobezylanu jednowodnego (Calcii dobesilas monohydricus). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: azorubina (E122) i żółcień chinolinowa (E104). **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Kapsułki twarde. Walcowato-owalne, dwuelementowe kapsułki. Część wewnętrzna (korpus) – biała, część zewnętrzna (kapturek) – czerwona. Zawartość kapsułki – biały lub prawie biały proszek. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA:** Retinopatia cukrzycowa. Objawy kliniczne w przebiegu przewlekłej niewydolności żyłnej kończyn dolnych (ból, kurcze mięśni, parestezje, obrzęk, zmiany skórne związane z zastojem żylnym). Pomocniczo w zakrzepowym zapaleniu powierzchownych żył kończyn dolnych. Żylaki odbytu. **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:** Dawkowanie: Zwykle stosuje się 500 do 1000 mg na dobę, tj. 1 kapsułkę jeden lub dwa razy na dobę. Dawkę produktu leczniczego należy ustalać indywidualnie dla pacjenta, zależnie od nasilenia objawów choroby. Okres leczenia wynoszący zazwyczaj od kilku tygodni do wielu miesięcy, zależy od rodzaju choroby i jej przebiegu. Sposób podawania: Produkt leczniczy stosuje się doustnie w trakcie głównych posiłków. **PRZECIWSKAZANIA:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci (bezpieczeństwo stosowania i skuteczność nie były na tej grupie badane). **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:** W rzadkich przypadkach wapnia dobezylan może powodować agranulocytozę, związaną prawdopodobnie z reakcją nadwrażliwości. Agranulocytoza może objawiać się wysoką gorączką, zakażeniami w obrębie jamy ustnej (zapaleniem gardła i migdałków), stanami zapalnymi w obrębie odbytu i narządów płciowych. Należy poinformować pacjenta, że w przypadku pojawienia się jakichkolwiek objawów zakażenia podczas stosowania wapnia dobezylanu powinien skontaktować się z lekarzem. Wystąpienie wymienionych objawów jest wskazaniem do odstawienia produktu leczniczego i wykonania badania morfologii krwi z rozmazem. U osób z ciężką niewydolnością nerek, zwłaszcza dializowanych, należy stosować zmniejszone dawki produktu leczniczego. Należy zachować ostrożność u osób z czynną chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy lub z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka. Wskazana jest okresowa kontrola czynności żołądka i dwunastnicy. W przypadku zaostrzenia objawów produkt leczniczy należy odstawić. Produkt leczniczy zawiera azorubinę (E122) i żółcień chinolinową (E104). Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:** Klasyfikacja częstości 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 ($\geq 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Bardzo rzadko: zahamowanie czynności szpiku z agranulocytozą (0,32/milion kuracji). Zaburzenia żołądka i jelit: Rzadko: ból w nadbrzuchu, nudności, biegunki, wymioty. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Rzadko: reakcje skórne. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Rzadko: bóle stawów. Zaburzenia naczyniowe: Rzadko: bóle i zawroty głowy. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Rzadko: gorączka. U 27% chorych z retinopatią cukrzycową leczonych wapnia dobezylanem w dawce 1500 mg na dobę występowały bóle w nadbrzuchu o średnim nasileniu. Odnotowano przypadki reakcji alergicznych miejscowych (wysypki) i uogólnionych (pokrzywka). Większość reakcji niepożądanych przemija po odstawieniu produktu leczniczego lub po zmniejszeniu dawki. 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. **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I NAZWA ORGANU, KTÓRY JE WYDAŁ:** 11072, wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „GALENA”, ul. Krucza 62, 53-411 Wrocław, Polska. **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:** Lek wydawany na receptę (Rp). ChPL z dnia: 25.09.2020.

GALVENOX ŻEL, kosmetyk - Galvenox żel to sposób na odpowiednią pielęgnację skóry nóg ze skłonnością do zasinień i pajęczaków. Zawiera unikatowe połączenie składników aktywnych, stosowanych od lat w celu utrzymania skóry nóg w dobrej kondycji. Pantenol i sok z aloesu znane są ze swoich właściwości regeneracyjnych i nawilżających. Wrażenie chłodu na skórze wywołuje przyjemne uczucie odprężenia.

Delikatny masaż skóry towarzyszący aplikacji Galvenox żel, w połączeniu z bogatym składem, nie tylko przynosi ulgę zmęczonym nogom, ale także pozostawia skórę wypielęgnowaną i nawilżoną.

Żel szybko się wchłania, nie powoduje uczucia lepkości skóry i nie plami odzieży.

Ze względu na zawartość naturalnych składników, żel z upływem czasu może zmieniać barwę.

Preparat przeznaczony dla osób odczuwających „ciężkość nóg”, np. wskutek długotrwałego pozostawania w pozycji stojącej lub siedzącej.

Delikatnie wcierać 2-3 razy na dobę w skórę nóg. Nie stosować na otwarte rany, uszkodzoną lub zakażoną skórę, na spojówkę oka oraz na błony śluzowe. Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na którykolwiek ze składników.

Składniki: Aqua, Carbomer, Glycerin Polysorbate 20, Calcium dobesilate, Propylene Glycol, Sodium Hydroxide, Aloe Barbadensis Leaf Juice, Aesculus Hippocastanum Seed Extract, Phenoxyethanol, Benzoic Acid, Dehydroacetic Acid, Panthenol, Menthhol, Menthyl Lactate, Butylene Glycol, Potassium Sorbate, Sodium Benzoate, Parfum, Hexyl Cinnamal, Alpha-Isomethyl Ionone, Citronellol, Geraniol, Linalool.



FSP GALENA

wołanej przez kolagen i trombinę, ale nie wpływa na agregację stymulowaną przez kwas arachidonowy. CaD jest pośrednio inhibitorem czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF – vascular endothelial growth factor) i czynnika wzrostu fibroblastów (FGF – fibroblast growth factor)^[1–3].

Przewlekła choroba żylna (z ang. CVD – chronic venous disease)

Przewlekła choroba żylna (CVD) to szerokie spektrum schorzeń żył – od teleangiektazji (pajęczków) i żył siatkowych, poprzez żylaki, obrzęki kończyn dolnych, do bardzo poważnych i zaawansowanych zaburzeń żylnych, w tym owrzodzeń. CVD występuje z wysoką częstotliwością w krajach o wysokim stopniu rozwoju ekonomicznego. Zachowawcze leczenie tej choroby ma celu zmniejszenie ciśnienia w układzie żylnym kończyny, eliminację obrzęków i stanu zapalnego oraz poprawienie działania pompy mięśniowej.

Przewlekła choroba żylna rozwija się, gdy wzrasta ciśnienie żyłne i zaburzony jest powrót krwi, przede wszystkim w związku z niewydolnością zastawek żył powierzchownych lub głębokich. Prowadzi to do nadciśnienia żylnego, zwłaszcza w pozycji stojącej lub podczas chodzenia^[1]. Zaburzenia hemodynamiki w dużych żyłach kończyn dolnych mają wpływ na zmiany obserwowane w mikrokrążeniu^[4].

Klasyfikacja CEAP [clinical class (C), etiology (E), anatomy (A) pathophysiology (P)] systematyzuje objawy chorobowe, ich przyczynę oraz lokalizację, zaś dodanie litery „s” oznacza zmiany objawowe (Tabela 1.) Pacjenci z CVD we wczesnym stadium (C0) mają objawy podmiotowe związane z chorobą (uczucie ciężkości w pozycji stojącej, zespół niespokojnych nóg, obrzęki, zwłaszcza wieczorem), ale nie występują u nich widoczne objawy kliniczne. Postęp choroby skutkuje rozwojem kolejnych jej stadiów, tj. teleangiektazji (C1), żylaków (C2), obrzęków (C3), hiperpigmentacji lub lipodermatosklerozy (C4) i najwyższej formy zaawansowania, tj. owrzodzenia żylnego (zagojone C5, czynne C6). Żylaki kończyn dolnych (C2) występują u 25–40% dorosłych, zaś wyższe stopnie zaawansowania choroby (C3–C6) stwierdza się u 17–20% populacji^[5,6].

Cele terapii farmakologicznej wynikają z podstaw patofizjologicznych przewlekłej choroby żylniej. Stosując leki, dążymy do zwiększenia tonusu żylnego, a tym samym do poprawy opróżniania żył, uszczelnienia śródbłonna naczyń dla zmniejszenia obrzęków, przywracamy równowagę metaboliczną oraz zmniejszamy gotowość prozakrzepową. W tym miejscu należy zaznaczyć, że żylaki, obrzęki, długotrwałe stanie czy siedzenie bez ruchu, np. długie podróże, praca przy

komputerze, są czynnikami ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych^[4]. Wśród leków stosowanych w CVD można wyróżnić grupę leków o działaniu flebotropowym lub wenoaktywnym (VADs – venoactive drugs) oraz drugą grupę – umownie nazwaną lekami o działaniu objawowym, do których należą m.in. leki moczopędne czy niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), jednak należy podkreślić, że mają one ograniczone zastosowanie. VADs działają profilaktycznie i leczniczo na następstwa przewlekłej choroby żylniej i powinny być stosowane nie zamiast, lecz jako uzupełnienie leczenia bezpośredniego i jako jedyny sposób postępowania mogą być używane we wszystkich stadiach zaawansowania CVD od C0 do C6^[5]. Ich oddziaływanie na mikrokrążenie powoduje zapobieganie lub zmniejszenie powstawania obrzęków oraz odczynów zapalnych, jak również towarzyszących dolegliwości bólowych. Leczenie farmakologiczne jest zatem ważną składową leczenia zachowawczego przewlekłej choroby żylniej i może zostać włączone na każdym etapie jej rozwoju.

Przyczyny anatomiczne lub patofizjologiczne objawów żylnych u pacjentów z C0s, czyli populacji około 20% chorych z CVD w ogólnosiwiatowym programie Vein Consult, są nie do końca poznane^[6]. Badanie pilotażowe z wykorzystaniem bardzo czułego Dopplera w dalekich dopływach żył osiowych wykazały refluks w grupie chorych objawowych C0s znacznie i istotnie częściej niż w grupie bezobjawowych C0^[7]. Może to sugerować, że nieprawidłowości w przepływie żylnym są już obecne we wczesnym stadium CVD, a tym samym sugerują i uzasadniają rolę terapii już w tym najwcześniejszym stopniu zaawansowania choroby żylniej.

W zależności od zaawansowania choroby pacjenci z CVD zgłaszają się po pomoc z powodu różnych objawów, jak ból nóg, pulsowanie, uczucie ciężkości nóg, uczucie obrzęku, zmęczenie mięśni, pieczenie i skurcze. CVD jest chorobą postępującą ze stałą tendencją do pogorszenia, zwłaszcza jeśli nie jest ona leczona. W Edinburgh Vein Study w 13-letniej obserwacji wykazano progresję CVD u ponad 57% pacjentów^[8].

Tabela 1. Kliniczna część klasyfikacji CEAP^[9]

Klasa kliniczna	Charakterystyka kliniczna
0	Brak widocznych i wyczuwalnych objawów choroby
1	Teleangiektazje lub żyły siatkowate
2	Żylaki
3	Obrzęk (wyłącznie o etiologii żylniej)
4	a. hiperpigmentacja i/lub wyprysk b. lipodermatoskleroza, atrophie blanche
5	Zagojone owrzodzenie
6	Aktywne owrzodzenie

Powszechność występowania przewlekłej choroby żylniej związana jest ze starzeniem się społeczeństwa, zmianami w nawykach żywieniowych i mniejszą aktywnością ruchową. Powinno to skłaniać do wysoce selektywnego i bardzo spersonalizowanego dobierania terapii. Dane z dużych badań wskazują, że na świecie 84% dorosłych pacjentów przyjmowanych przez lekarzy POZ ma objawy CVD (średnia wieku: 50,6 lat), przy czym 64% zaklasyfikowano do grup od C1 do C6 według CEAP, a 20% jest w grupie C0s^[3]. Praktycznym wnioskiem z powyżej przytoczonych danych epidemiologicznych jest to, że chorzy z CVD są w dużej części w wieku produkcyjnym i około 1/4 ma tylko objawy podmiotowe tej choroby, a więc potrzebują często leków umożliwiających normalne funkcjonowanie przez uwolnienie od dolegliwości.

Dzięki wytycznym z ostatnich lat farmakoterapia CVD preparatami VADs została usystematyzowana^[5,9]. Myłące jest jednak to, że niejako z automatu stawia znak równości między różnymi farmaceutykami flebotropowymi. Brak jest publikacji w sposób obiektywny porównujących działanie tych leków, a większość dostępnego piśmiennictwa, a co za tym idzie i wytycznych, oparta jest na pracach dotyczących pojedynczych preparatów. Zalecenia mówią o przydatności całej grupy leków wenoaktywnych w leczeniu objawowym CVD, choć wyjątkiem jest stopień 6 w klasyfikacji CEAP, gdzie zdecydowanie rekomenduje się tylko kilka z nich^[5,9].

Obecnie możemy posłużyć się aktualną interpretacją działania poszczególnych leków na objawy przedmiotowe i podmiotowe opublikowaną w dwóch ważnych dokumentach, tj. Management of chronic venous disorders of the lower limbs i Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. Guidelines according to scientific evidence^[5,9]. Autorzy tych wytycznych opartych na dowodach naukowych podsumowali dotychczasowe metaanalizy, skutecznie wykluczając badania nie-

wiarygodne. W efekcie uzyskano spójne dane potwierdzające istotne znaczenie VADs w leczeniu CVI w monoterapii we wczesnych stadiach choroby lub w terapii skojarzonej z zabiegami interwencyjnymi stosowanymi w zaawansowanych stadiach choroby^[10]. Wpływy VADs na objawy CVD zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

VADs można podzielić na wiele sposobów, choć ze względów praktycznych najlepiej wyróżnić dwie grupy: preparaty naturalne i produkty syntetyczne. Do tych ostatnich należy Calcium dobesilate. Jak wynika z tabeli 2, wśród VADs jedynie trzy mają przydatność w leczeniu więcej niż 4 objawów podmiotowych CVD^[9]. Potwierdzenie przydatności CaD w leczeniu CVD wynika z wielu przeprowadzonych badań. Calcium dobesilate zwiększa napięcie naczyń żylnych oraz posiada właściwości antyoksydacyjne^[3,12–14]. Udowodniono, że obrzęki obserwowane w przebiegu przewlekłej choroby żylniej w swojej patofizjologii związane są nie tylko z nadmierną przepuszczalnością wynikającą z podwyższonego ciśnienia w mikronaczyńkach. Wykazano znaczenie mechanizmów zapalnych w patologicznej przepuszczalności ściany naczyń, w tym wpływu neutrofilii na śródbłonek. Polega on na ich aktywacji, przyleganiu i migracji oraz uwalnianiu reaktywnych form tlenu^[15–19]. CaD jako przeciwutleniacz i lek o działaniu przeciwzapalnym hamuje powstawanie obrzęku, zmniejszając przepuszczalność naczyń włosowatych^[20,21].

Z praktycznego punktu widzenia najbardziej formalne i obiektywne wnioski można wyciągnąć z przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących leków używanych w CVD. Metaanalizy miały największy wpływ na tworzenie wytycznych ESVS 2022^[9].

W 2004 metaanaliza Ciapponiego obejmowała systematyczny przegląd skuteczności leczenia dobesylanem wapnia w odniesieniu do poszczególnych objawów CVD. Uwzględniono wyniki siedmiu badań klinicznych (Calcium dobesila-

Tabela 2. Wpływy poszczególnych leków o działaniu wenoaktywnym na objawy CVD^[9]

Objaw lub oznaka	Wyciągi z ruszczyka	MPFF*	Dobesylan wapnia	Wyciąg z nasion kasztanowca (escyna)	Okserutyna	Ekstrakt z liści czerwonych winogron	Sulodeksyd
Ból	+	+	+	+	+	+	+
Uczucie ciężkości	+	+	+		+		+
Uczucie zmęczenia	+		+				
Uczucie obrzęku	+	+					+
Kurcze	+	+	+		+		
Parestezje	+	+	+				
Świąd			+	+			
Obrzęk	+	+	+	+		+	

*MPFF – zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa

te vs placebo), w których łącznie uczestniczyło 778 chorych. CaD podawany doustnie przez 4 tygodnie istotnie zmniejszał nasilenie objawów podmiotowych związanych z CVD, takich jak skurcze nocne i uczucie dyskomfortu. Największe subiektywne korzyści w zakresie zmniejszenia dolegliwości bólowych, uczucia ciężkości i obrzęku kończyn osiągnęli pacjenci z najbardziej zaawansowanymi zmianami w przebiegu CVD (stopień C5 i C6 według klasyfikacji CEAP). Warto podkreślić, że metaanaliza dostępnych wyników badań nie wykazała, aby dawka 1000 mg na dobę calcium dobesilate była mniej skuteczna od dawki 1500 mg. Działania niepożądane odnotowano u 0–39% chorych (w zależności od analizowanej populacji) z podobną częstością w grupie przyjmującej lek, co w grupie otrzymującej placebo^[22]. Rabe i wsp. opublikował dane z badania na grupie 256 chorych (C3–C5 według klasyfikacji CEAP). Badanie było randomizowane, podwójnie zaślepione. W trakcie badania pacjenci przez 8 tygodni otrzymywali CaD w dawce 3 razy dziennie 500 mg (132 chorych) lub placebo (124 chorych). Skuteczność leku oceniono wpływem na zmiany objętości kończyn dolnych i redukcji objawów podmiotowych, tj. bólu, uczucia zmęczenia lub ciężkości kończyn, mrowienia, świądu i skurczów. Pomiarów wolumetrycznych wykazały istotną statystycznie ($p < 0,001$) redukcję objętości kończyn w porównaniu z grupą kontrolną stosującą placebo, w której obserwowano zwiększenie objętości kończyn^[23].

CaD w bardzo rzadkich przypadkach (0,32 na milion kuracji) może powodować agranulocytozę, związaną prawdopodobnie z reakcją nadwrażliwości. Agranulocytoza może objawiać się wysoką gorączką, zakażeniami w obrębie jamy ustnej (zapaleniem gardła i migdałków), stanami zapalnymi w obrębie odbytu i narządów płciowych. Zlecając kurację, należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia powikłań i interakcji, aczkolwiek tak, by jednocześnie go nie przestraszyć – ryzyko jest niskie i przemijające po odstawieniu leku. Należy również uczulić chorego, że w przypadku pojawienia się jakichkolwiek objawów agranulocytozy podczas stosowania CaD należy skontaktować się z lekarzem oraz wykonać badania morfologii krwi z rozmazem.

Żyłaki odbytu

Guzki krwawnicze, czyli hemoroidy, są anatomicznymi strukturami naczyniowymi zlokalizowanymi w kanale odbytu. Ich funkcją jest uszczelnianie odbytu oraz pośrednio kontrola procesu defekacji. U ludzi starszych i z zaparciami może dochodzić do powiększenia guzków krwawniczych, co określa się mianem choroby hemoroidalnej – stanu zapalne-

go, którym objęte są hemoroidy zewnętrzne lub wewnętrzne. Czynniki ryzyka wystąpienia choroby hemoroidalnej są tożsame z czynnikami znanymi z CVD. W patofizjologii tej choroby podobną rolę odgrywają również przepuszczalność ściany naczyń włosowatych oraz osłabienie funkcji śródbłonna^[24].

Za czynniki ryzyka choroby hemoroidalnej uważa się także biegunki, zaparcia, stres, ciążę, małą aktywność fizyczną, dietę ubogoresztkową, spożywanie pikantnych potraw czy alkoholu. W leczeniu farmakologicznym stosuje się między innymi diosminę, tribenozyd oraz Calcium dobesilate. Mechanizm działania opisany powyżej w części dotyczącej CVD sprawdza się również w leczeniu hemoroidów. Lek zmniejsza zbytnią przepuszczalność naczyń włosowatych powodowaną przez histaminę i bradykininę wytwarzane nadmiernie w stanach zapalnych. O skuteczności CaD w leczeniu choroby hemoroidalnej świadczy opublikowane przez Bhaskar i wsp. badanie, w którym brało udział 80 chorych. W grupie badanej 40 z nich leczonych było przez 4 tygodnie CaD (zastosowano 500 mg 2 razy dziennie przez tydzień oraz 1 raz dziennie 500 mg przez trzy tygodnie) wraz z dietą wysokobłonnikową i środkami zmiękczającymi stolec. W grupie kontrolnej nie podawano aktywnego leku. U pacjentów w grupie badanej po 4 tygodniach terapii u 77,5% chorych uzyskano ustąpienie krwawienia oraz zmniejszenie nasilenia stanu zapalnego w badaniu anoskopowym. W grupie leczonej wyłącznie dietą uzyskano całkowite lub częściowe zmniejszenie dolegliwości tylko u 42% pacjentów, przy czym cofnięcie się zmian zapalnych w badaniu anoskopowym stwierdzono tylko u 57,5% badanych^[25]. Potwierdziło to wyniki wcześniejszych badań, w których dawkę 500 mg stosowano przez 5 tygodni, uzyskując równie korzystne wyniki leczenia i poprawę stanu pacjentów^[26]. W innej publikacji zwrócono uwagę na szybkie ustąpienie objawów po zastosowaniu CaD, tj. bólu (zmniejszenie po 2 dniach w grupie badanej o 56%), zapalenia w badaniu anoskopowym (zmniejszenie po 2 dniach w grupie badanej o 69%), krwawienia z odbytu (zmniejszenie po 2 dniach w grupie badanej o 80%)^[27].

Retinopatia cukrzycowa

Cukrzyca, choroba cywilizacyjna, wciąż pozostaje poważnym problemem zdrowia publicznego na całym świecie. Jednym z jej powikłań jest retinopatia cukrzycowa, która jest wiodącą przyczyną ślepoty w krajach rozwiniętych^[28]. Początkowo schorzenie może nie powodować żadnych objawów, jednak w miarę postępu choroby dochodzi do obniżenia ostrości wzroku, trudności z widzeniem w nocy,

a w stadium zaawansowanym może dojść do całkowitej utraty wzroku. Z tego właśnie powodu tak duże znaczenie dla narządu wzroku ma wczesne wykrywanie cukrzycy, regularne monitorowanie glikemii oraz ciśnienia krwi, a także zapobieganie progresji retinopatii cukrzycowej^[29].

Jednym z leków zarejestrowanych w leczeniu retinopatii cukrzycowej (DR) jest Calcium dobesilate ze względu na te same właściwości, przede wszystkim uszczelniające i przeciwzapalne, o których wspomniano, opisując inne jednostki chorobowe^[30].

Zhang w 2015 r. opublikował przegląd systematyczny badań randomizowanych, które oceniały skuteczność i bezpieczeństwo CaD w leczeniu retinopatii cukrzycowej. Włączono 8 badań, w których uczestniczyło 552 pacjentów z retinopatią cukrzycową, z czego 306 zażywało CaD. Porównywano efekt leczenia retinopatii cukrzycowej Calcium dobesilate do placebo. Średni wiek pacjentów wynosił od 47,28 do 59,19 lat. Chorowali oni na cukrzycę w przedziale czasowym od 3,6 do 15,5 lat. Okres obserwacji wynosił od trzech do dwudziestu czterech miesięcy^[31].

Statystyki podsumowujące wykazały, że zastosowanie Calcium dobesilate powodowało istotną statystycznie poprawę w zakresie mikrotętniaków siatkówki, krwotoków siatkówkowych, wysięków twardych oraz zmniejszenie lepkości krwi. Dodatkowo nastąpił znaczny spadek ciśnienia wewnątrzgałkowego. Lek był dobrze tolerowany i nie odnotowano żadnych istotnych działań niepożądanych w żadnym z badań włączonych do metaanalizy^[31].

Zgodnie z wynikami kompleksowego przeglądu dowiedziono, że Calcium dobesilate przyjmowany doustnie w dawkach od 750 do 2000 mg na dobę jest skuteczniejszy w leczeniu retinopatii cukrzycowej niż placebo. Wykazano, że retinopatię cukrzycową można skutecznie leczyć Calcium dobesilate zarówno na poziomie ogólnoustrojowym, jak i miejscowym w oku^[31].

Podsumowanie

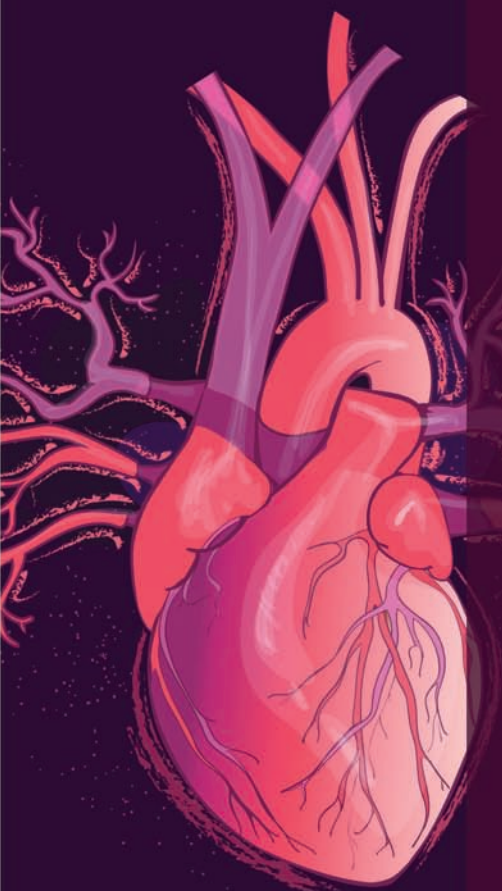
Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia przewlekłej choroby żyłnej potwierdzają przydatność Calcium dobesilate w leczeniu objawów tej jednostki chorobowej. Wszystkie zalecenia poparte są badaniami naukowymi i pozwalają rekomendować zastosowanie dobesylanu wapnia zgodnie ze wskazaniami. W terapii innych jednostek chorobowych, takich jak choroba hemoroidalna oraz retinopatia cukrzycowa, udokumentowano pozytywny efekt terapeutyczny płynący ze stosowania Calcium dobesilate oraz poprawę stanu pacjentów poddanych leczeniu. Publikacje i wytyczne potwier-

dzają korzyści płynące ze stosowania dobesylanu wapnia i uzasadniają jego miejsce wśród szeregu leków wenoaktywnych. Przytoczone dane naukowe potwierdzają przydatność dobesylanu wapnia ze względu na jego właściwości w leczeniu różnych jednostek chorobowych, a efektem ważnym dla chorych jest poprawa komfortu życia przy niskim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych.

Piśmiennictwo:

1. Cuevas P., Arrazola J.M. Therapeutic response of rosacea to dobesilate. *Eur. J. Med. Res.* 2005; 10: 454–456.
2. Brunet J, Farine JC, Garay RP, Hannaert P. In vitro antioxidant properties of calcium dobesilate. *Fundam Clin Pharmacol* 1998;12:205–12.
3. Szabo ME, Haines D, Garay E, Chiavaroli C, Farine JC, Hannaert P, et al. Antioxidant properties of calcium dobesilate in ischemic/reperfused diabetic rat retina. *Eur J Pharmacol* 2001;428:277–86.
4. Krasinski Z, Krasieńska A, Markiewicz S, Zieliński M. Patients with chronic venous insufficiency in the times of COVID-19 and the risk of thrombus formation - suggestions on conservative treatment of such patients based on the principles of pathophysiology. *Pol Przegl Chir.* 2021 Apr 27;93(2):43–52.
5. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Part I. *Int Angiol.* 2018;37(3):181–254.
6. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez QF. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol.* 2012;31(2):105–15.
7. Lugli M, Maletti O, Iabichella ML, Perrin M. Investigation of non-saphenous veins in C0s patients. *Int Angiol.* 2018;37(2):169–75.
8. Lee AJ, Robertson LA, Boghossian SM, et al. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general population in the Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015;3(1):18–26.
9. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022 Feb;63(2):184–267.
10. Berszakiewicz A, Kasperczyk J, Sieroń A, Krasieński Z, Cholewka A, Stanek A. The effect of compression therapy on quality of life in patients with chronic venous disease: a comparative 6-month study. *Postepy Dermatol Alergol.* 2021 Jun;38(3):389–395.
11. Krasinski Z., Błaszak J., Begier-Krasieńska A. Wazoprotekcja układu naczyniowego w świetle aktualnych rekomendacji. *Lek POZ.* 2022 : Vol. 8, nr 4, s. 297–302
12. Androulakis G, Panoysis PA. Plethysmographic confirmation of the beneficial effect of calcium dobesilate in primary varicose veins. *Angiology* 1989;40:1–4.
13. Brunet J, Farine JC, Garay RP, Hannaert P. In vitro antioxidant properties of calcium dobesilate. *Fundam Clin Pharmacol* 1998;12:205–12.
14. Alda O, Valero MS, Pereboom D, Serrano P, Azcona JM, Garay RP. In vitro effect of calcium dobesilate on oxidative/inflammatory stress in human varicose veins. *Phlebology* 2011;26:332–7.
15. Tinsley JH, Wu MH, Ma W, Taulman AC, Yuan SY. Activated neutrophils induce hyperpermeability and phosphorylation of

- adherens junction proteins in coronary venular endothelial cells. *J Biol Chem* 1999;274:24930–4.
16. He P, Wang J, Zeng M. Leukocyte adhesion and microvessel permeability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278: H1686–94.
 17. DiStasi MR, Ley K. Opening the flood-gates: how neutrophil-endothelial interactions regulate permeability. *Trends Immunol* 2009;30:547–56.
 18. Curry FR, Noll T. Spotlight on microvascular permeability. *Cardiovasc Res* 2010;87:195–7.
 19. He P. Leucocyte/endothelium interactions and microvessel permeability: coupled or uncoupled? *Cardiovasc Res* 2010;87:281–90. 2010;87:281–90.
 20. Brunet J, Farine JC, Garay RP, Hannaert P. Angioprotective action of calcium dobesilate against reactive oxygen species-induced capillary permeability in the rat. *Eur J Pharmacol* 1998;358:213–20.
 21. Hannaert P, Brunet J, Farine JC, Garay RP. Antioxidant- Angioprotective Actions of Calcium Dobesilate in Diabetic Rats. *Int J Angiol* 1999;8:2–4
 22. Ciapponi A., Laffaire E., Roque M. Calcium dobesilate for chronic venous insufficiency: a systematic review. *Angiology* 2004; 55: 147–154.
 23. Rabe E., Jaeger K.A., Bulitta M., Pannier F. Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Phlebology* 2011; 26: 162–168.
 24. Margetis N. Pathophysiology of internal hemorrhoids. *Ann Gastroenterol*. 2019 May-Jun;32(3):264–272.
 25. Bhaskar, S., Ahmed, A., Sinha, D. K., & Sinha, P. (2019). Role of calcium dobesilate in management of internal haemorrhoid: An interventional study. *International Journal of Surgery*, 3(2), 20–23.
 26. Patel, H. D., Bhedi, A. N., & Chauhan, A. P. (2013). Calcium dobesilate in symptomatic treatment of hemorrhoidal disease: an interventional study. *National Journal of Medical Research*, 3(01), 42–44.
 27. Sarabia M., León S., Vivas J., Lizarabaz M., Rangel R., Fernández J., Romero G., Anez M., D'Albenzio M., Latuff Z., Serrano A., González M.: Calcium dobesilate versus purified flavonoid fraction of diosmin in the treatment of hemorrhoidal crises: a randomized, controlled study with an initial double-blind, double-dummy period. *Curr. Ther. Res.* Vol. 62, Issue 7, July 2001, 524–529
 28. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* (2021) 109119.
 29. Willis JR, Doan QV, Gleeson M, Haskova Z, Ramulu P, Morse L, et al. Vision-Related Functional Burden of Diabetic Retinopathy Across Severity Levels in the United States. *JAMA Ophthalmol*(2017) 135(9):926–32.
 30. Retinopathy Group CDS. Expert Consensus on Prevention and Treatment of Diabetic Retinopathy. *Chin J Diabetes Mellitus* (2018) 10(4):241–7.
 31. Zhang X, Liu W, Wu S, Jin J, Li W, Wang N. Calcium Dobesilate for Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci China Life Sci* (2015) 58(1):101–7.



XXIX ŁÓDZKA KONFERENCJA KARDIOLOGICZNA

11.03.2023

Rejestracja dostępna na stronie

lkk.umed.pl

Organizatorzy:



I Klinika i Katedra Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
W.S. Specj. im. dr Władysława Biegańskiego



Lek. Katarzyna Kozikowska^{1,3}, dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP¹⁻³

¹Klinika Chorób Dziecięcych i Noworodkowych Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP

²Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

³II Klinika Pediatrii CMKP w Warszawie

Dyrektor CMKP: prof. dr hab. n. med. Ryszard Gellert

Dlaczego warto sięgać po nieswoiste szczepionki bakteryjne w profilaktyce nawracających zakażeń dróg oddechowych?

Why might be beneficial to use non-specific bacterial vaccines in the prevention of recurrent respiratory tract infections?

Summary

Respiratory tract infections are a very common problem in children. They occur throughout the year, but mostly in spring, autumn and winter. In the youngest 8 infections a year are considered normal. The most common cause of respiratory tract infections are viruses, but bacterial superinfections and the transition into a chronic disease might be observed. Recurrent respiratory tract infections are obviously difficult for the patients and their guardians, but they are also a severe public health problem. Methods of prevention infections are sought. The use of non-specific bacterial vaccines may be beneficial for many patients. Those products are composed of killed pathogenes and are intended to stimulate immune system by imitating natural mechanisms.

Keywords: respiratory tract infection, vaccine, prevention

Słowa kluczowe: infekcja dróg oddechowych, szczepionka, profilaktyka

Infekcje dróg oddechowych stanowią bardzo częsty problem w populacji pediatrycznej. Zakażenia obserwuje się przez cały rok, ze szczególnym nasileniem wiosną, jesienią i zimą. U najmłodszych dzieci za normę uznaje się 8 infekcji dróg oddechowych w roku. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym są wirusy, ale obserwuje się skłonność do nadkażeń bakteryjnych i przechodzenia infekcji w formę przewlekłą. Nawracające infekcje dróg oddechowych stanowią poważny problem zarówno dla chorych i ich opiekunów, jak i systemu opieki zdrowia. Poszukuje się metod zapobiegania zakażeniom. Korzystnym rozwiązaniem dla wielu chorych może być zastosowanie nieswoistych szczepionek bakteryjnych. Preparaty zawierają zabite drobnoustroje i mają stymulować układ immunologiczny dziecka, naśladując naturalne mechanizmy.

Infekcje dróg oddechowych stanowią bardzo częsty problem w populacji pediatrycznej. Każdego dnia do gabinetu lekarza POZ zgłaszają się zaniepokojeni rodzice poszukujący remedium na nawracające infekcje u ich dziecka. Zakażenia obserwuje się przez cały rok, ze szczególnym nasileniem w okresie wczesnej wiosny, jesienią i zimą^[1]. W grupie najmłodszych dzieci, szczególnie uczęszczających do żłobka lub przedszkola, za normę uznaje się 8 infekcji dróg oddechowych w roku^[2]. Im dziecko jest młodsze, a stymulacja układu immunologicznego ekspozycją na kolejne antygeny nieprzerwana, zakażeń może być jeszcze więcej – nawet 12–14 w roku. Większość zakażeń przebiega łagodnie i ma tendencję do samoograniczania się, ale niektóre, szczególnie o etiologii bakteryjnej, mogą przebiegać ciężiej i trwać dłużej.

Numer
w Polsce

1



Polyvaccinum[®] mite



buduje **odporność**
już w **6 tygodni**¹



udowodnione
zmniejszenie potrzeby
antybiotykoterapii²



zawiera aż **10**
gatunków bakterii³



podanie donosowe
= regionalna
immunizacja



wysoki profil bezpieczeństwa
i brak działań niepożądanych
ze strony układu pokarmowego⁴

**JEDYNA NIESWOISTA
SZCZEPIONKA DONOSOWA**

na nawracające infekcje
górnych dróg oddechowych

1. Szczypiński Kk i in. Donosowe stosowanie Polyvaccinum Mite "BIOMED" w profilaktyce nawracających infekcji układu oddechowego u dzieci. Otolaryngologia Polska 1974.

2. Szczypiński K i in. Zapobiegawczy i leczniczy wpływ donosowego stosowania wielowalnej szczepionki bakteryjnej u dzieci z nawracającymi infekcjami dolnych dróg oddechowych, Przegląd Pediatryczny, VI, 1976.

3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Polyvaccinum mite, krople do nosa.

4. Takaki H, Ichimiya S, Matsumoto M, Seya T. Mucosal Immune Response in Nasal-Associated Lymphoid Tissue upon Intranasal Administration by Adjuvants. J Innate Immun. 2018; 10(5-6): 515-521.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Polyvaccinum mite, krople do nosa, zawiesina. Nieswoista szczepionka bakteryjna.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml szczepionki zawiera inaktywowane bakterie (w milionach komórek): *Staphylococcus aureus* 50, *Staphylococcus epidermidis* 50, *Streptococcus salivarius* 10, *Streptococcus pneumoniae* 10, *Streptococcus pyogenes* 10, *Escherichia coli* 20, *Klebsiella pneumoniae* 10, *Haemophilus influenzae* 10, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* 20, *Moraxella catarrhalis* 10. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do nosa, zawiesina. Szczepionka jest opalizującą, bezbarwną zawiesiną.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania: Profilaktyka nawracających zakażeń górnych dróg oddechowych u dzieci w wieku od 6 miesięcy, u młodzieży oraz u osób dorosłych. 4.2 Dawkowanie i sposób podawania: Dawkowanie: Stosować dwa razy w roku w okresach poprzedzających najbardziej niekorzystne warunki klimatyczne: w styczniu-lutym i sierpniu-wrześniu, przez okres co najmniej 2 lat. Szczepionkę podawać codziennie przez 6 tygodni. W przypadku wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych w trakcie stosowania szczepionki kontynuować jej podawanie, nie podwyższając jednak dawki. W przypadku przerwania stosowania skonsultować się z lekarzem. Produkt nie zastępuje leczenia przeciwzapalnego. Polyvaccinum mite w postaci kropli do nosa należy podawać wg niżej zamieszczonego schematu.

Grupa wiekowa	Liczba kropli podawanych jednorazowo				Dzienna ilość kropli	Okres podawania (w tygodniach)
	Rano		Wieczorem			
	Jama nosa		Jama nosa			
	Prawa	Lewa	Prawa	Lewa		
Dzieci od 6 miesięcy do 3 lat	-	-	-	1	1	Tydzień I
	-	-	1	1	2	Tygodnie II i III
	1	1	1	1	4	Tygodnie IV, V, VI
Dzieci od 3 lat do 7 lat	-	-	1	1	2	Tydzień I
	1	1	1	1	4	Tygodnie II i III
	1	1	2	2	6	Tygodnie IV, V, VI
Dzieci powyżej 7 lat, młodzież i dorośli	1	1	1	1	4	Tygodnie I i II
	1	1	2	2	6	Tygodnie III i IV
	2	2	2	2	8	Tygodnie V i VI

Sposób dawkowania uzależniać od reakcji pacjenta. U osób, u których stwierdzono nadwrażliwość na zawarte w szczepionce antygeny bakteryjne, wykluczyć okres stosowania niższych dawek. Sposób podawania: Podawać donosowo. 4.3 Przeciwwskazania: - Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. - Choroby zakaźne. - Niewydolność krążenia. - Choroby nerek i wątroby. - Choroby rozrostowe układu krwiotwórczego. - Choroby układu kostnego. - Stosowanie preparatów immunosupresyjnych. 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Stosowanie powinno być poprzedzone przeprowadzeniem dokładnego wywiadu lekarskiego (ze szczególnym uwzględnieniem poprzednich szczepień i działań niepożądanych, które mogły być nimi spowodowane) oraz badaniem lekarskim. Nie rozpoczynać stosowania w ostrym okresie choroby. U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresywnemu odpowiedź na szczepionkę może być obniżona. W takim przypadku zaleca się przesunięcie szczepień do zakończenia terapii. Szczepionka może być podawana w przebiegu infekcji, jeśli leczenie rozpoczęto przed rozwojem zakażenia. Nie istnieją żadne dane pochodzące z badań klinicznych potwierdzające, że stosowanie leku Polyvaccinum mite, krople do nosa może zapobiegać zapaleniu płuc. Dlatego nie zaleca się podawania leku Polyvaccinum mite, krople do nosa u kobiet w okresie ciąży. Karmienie piersią: Brak wystarczających danych dotyczących przenikania substancji czynnych szczepionki Polyvaccinum mite, krople do nosa do mleka ludzkiego. Płodność: Szczepionka Polyvaccinum mite, krople do nosa nie była oceniana w badaniu dotyczącym płodności. 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn Polyvaccinum mite nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. 4.8 Działania niepożądane: Częstość działań niepożądanych definiowana jest w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane (częstość nieznana): Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: podrażnienie błony śluzowej nosa - uczucie pieczenia, swędzenia. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. 4.9 Przedawkowanie: W przypadku podania większej ilości kropli niż zalecana, należy kontynuować dawkowanie zgodnie ze schematem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne: Grupa farmakoterapeutyczna: inne szczepionki bakteryjne, kod ATC: J07AX. Polyvaccinum mite w postaci kropli do nosa jest szczepionką bakteryjną podawaną profilaktycznie. Substancjami czynnymi są zawiesiny bakterii zabitych za pomocą wysokiej temperatury, które najczęściej wywołują zakażenia górnych dróg oddechowych lub towarzyszą stanom zapalnym górnych dróg oddechowych. Szczepionka działa immunostymulująco wzmagając ogólną, nieswoistą odporność układu immunologicznego prowadzącą do wzmocnienia procesów obronnych ustroju przed zakażeniami. Równocześnie wywołuje swoistą odporność na bakterie, których antygeny zawarte są w produkcie. Szczepionka chroni w ten sposób przed nawracającymi zakażeniami górnych dróg oddechowych. Najlepszy efekt uzyskuje się po zastosowaniu pełnego cyklu szczepień z zachowaniem schematu dawkowania. 5.2 Właściwości farmakokinetyczne: Nie dotyczy. 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie: Każda seria szczepionki przed dopuszczeniem do obrotu podlega standardowym badaniom toksyczności, zgodnie z wymogami Farmakopei Europejskiej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych: Fenol, Sodu chlorek, Disodu fosforan dwunastowodny, Sodu diwodorofosforan dwuwodny, Woda do wstrzykiwań. 6.2 Niezgodności farmaceutyczne: Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności. 6.3 Okres ważności: 18 miesięcy. 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania: Przechowywać w lodówce ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania: 10 ml zawiesiny w butelce ze szkła barwnego typu III, zamykanej zakrętką z zakraplaczem z polipropylenu i elastomeru termoplastycznego w tekturowym pudełku. 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania: Przed każdym użyciem należy mocno wstrząsnąć. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Instytut Biotechnologii Surowic i Szczepionek BIOMED Spółka Akcyjna, Al. Sosnowa 8, 30-224 Kraków
Tel.: +48 12 37 69 200, Fax: +48 12 37 69 205, e-mail: informacjanaukowa@biomed.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/0386

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 maja 1964.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 marca 2014.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04 lutego 2020 r.



24C005P
M5POL01012023

U dzieci obserwuje się skłonność do nadkażeń bakteryjnych i przechodzenia infekcji w formę przewlekłą. Wynika to przede wszystkim z dojrzwania i doskonalenia mechanizmów immunologicznych, kształtowania pamięci immunologicznej oraz częstego współistnienia schorzeń sprzyjających infekcjom, przede wszystkim alergii. Występowaniu nawracających infekcji dróg oddechowych sprzyjają: nieprawidłowa dieta, złe warunki socjoekonomiczne, wcześniactwo, współistnienie niedoborów odporności, wad anatomicznych w układzie oddechowym, chorób przewlekłych czy wad serca^[3]. Obecnie dzieci są bardziej narażone na nawracające infekcje dróg oddechowych z uwagi na powszechną ekspozycję na zanieczyszczenia (smog) oraz dym papierosowy – cząstki zawieszone w powietrzu oddechowym uszkadzają nabłonek oddechowy, co sprzyja głębszej penetracji patogenów i rozwojowi zapalenia^[4].

Na pełną odporność przeciwdrobnoustrojową składa się kilka elementów^[5]. Pierwszym zabezpieczeniem jest bariera anatomiczna – skóra i błony śluzowe. Ich złożona budowa oraz prawidłowa funkcja nabłonka urzęsionego w drogach oddechowych pozwalają na oczyszczenie aspirowanego powietrza z zawieszonych w nim patogenów. Kolejnym elementem obrony, szczególnie ważnym w populacji pediatrycznej, jest tkanka chłonna jamy ustnej i gardła. W pierwszych latach życia rozpoznawane i niszczone są w niej potencjalnie chorobotwórcze i szkodliwe antygeny wnikańce do ustroju z powietrzem oddechowym i pożywieniem^[6]. Obwodowo wrodzony system immunologiczny odpowiada za natychmiastową, nieswoistą obronę, podczas gdy mechanizmy odporności nabytej zapewniają precyzyjną odpowiedź przeciwdrobnoustrojową i tworzenie pamięci immunologicznej. Pełną dojrzałość układ immunologiczny osiąga około 12 roku życia – do tego czasu częstość infekcji jest duża^[7].

W populacji pediatrycznej najczęstszym czynnikiem etiologicznym infekcji dróg oddechowych, odpowiedzialnym za niemal 90% zakażeń, są wirusy – rinowirusy, adenowirusy, koronawirusy, wirus RS, wirusy paragrypy i grypy^[8]. Znacznie rzadziej pierwotną przyczyną są bakterie, wśród nich najczęściej *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Inaczej niż u dorosłych, często zakażenia mogą wywoływać bakterie wewnątrzkomórkowe – *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae*. Uszkodzenie nabłonka oddechowego przez cząstki wirusa lub towarzyszący zakażeniu odczyn zapalny sprzyja penetracji chorobotwórczych bakterii i wtórnemu nadkażeniu bakteryjnemu. Czas konieczny do pełnej regeneracji błony śluzowej jest stosunkowo długi, a jest okresem zwiększonej podatności na kolejne zakażenia. W praktyce u dzieci często jedna in-

fekcja przechodzi w kolejną z krótkim lub wręcz niezauważalnym okresem zdrowia pomiędzy. Wobec tego nie dziwi poszukiwanie środków prewencji nawracających infekcji dróg oddechowych u dzieci.

Infekcje dróg oddechowych możemy podzielić ze względu na pierwotną lokalizację na zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych. Infekcje w górnych drogach oddechowych, anatomicznie obejmujące struktury powyżej poziomu krtani, cechują się występowaniem podwyższonej temperatury ciała, nieżytu nosa, bólem gardła i/lub ucha, chrypką i kaszlem. Obrzęk krtani może powodować różnego stopnia duszność. W obrazie zakażenia górnych dróg oddechowych mogą występować również objawy ze strony przewodu pokarmowego i skóry – ból brzucha, wymioty, wysypka. Infekcje dolnych dróg oddechowych, oskrzeli i płuc należą u dzieci do najcięższej przebiegających, chory jest często w średnim/złym stanie klinicznym. Wśród objawów dominuje gorączka, kaszel i złe samopoczucie, obserwuje się także niespecyficzne objawy ze strony innych układów i narządów, np. ból brzucha, wymioty. Niezależnie od pierwotnej lokalizacji infekcji postawienie rozpoznania najczęściej opiera się wyłącznie na badaniu pacjenta. Wyzwaniem jest określenie czynnika etiologicznego i w zależności od niego ustalenie postępowania terapeutycznego. U większości dzieci przy dobrym stanie ogólnym, bez dodatkowych czynników ryzyka, w pierwszej kolejności podejrzewa się zakażenie wirusowe, wobec czego wystarczające będzie leczenie objawowe. U chorych, u których występują niepokojące objawy, np. zaburzenia świadomości, sinica, drgawki, widoczny w badaniu wysiłek oddechowy, duszność, trudna do opanowania gorączka, zaburzenia karmienia niemowląt, wskazana jest dodatkowa ocena – wykonanie badań laboratoryjnych lub obrazowych i rozważenie leczenia w szpitalu celem poszukiwania ogniska zakażenia bakteryjnego. U tych chorych prawdopodobnie konieczne będzie bardziej wszechstronne podejście i intensywne leczenie, w tym antybiotykoterapia empiryczna.

Z uwagi na dużą częstość występowania infekcji układu oddechowego u dzieci, skłonność do nadkażeń i powtórnych zachorowań, poszukuje się metod zapobiegania zakażeniom. Szeroko zakrojone działania profilaktyczne obejmujące zdrową, adekwatną do wieku dietę, aktywność fizyczną, ograniczenie działania stresorów, optymalną ilość snu, zmniejszenie ekspozycji na zanieczyszczenie powietrza, w tym eliminację ze środowiska życia dziecka dymu tytoniowego oraz prowadzenie szczepień ochronnych są konieczne, żeby maksymalnie zabezpieczyć pacjenta, szczególnie przed infekcjami potencjalnie ciężkimi lub mogącymi prowa-

dzień do zgonu, jak np. krztusiec. U części dzieci pomimo stosowania wymienionych działań profilaktycznych częstość infekcji jest duża. Może to wynikać z indywidualnych cech układu immunologicznego danego dziecka, uwarunkowań genetycznych oraz dużej ekspozycji na drobnoustroje w środowisku życia – uczęszczanie do żłobka, klubu dziecięcego lub posiadanie starszego rodzeństwa w placówkach oświatowych. Nawracające infekcje dezorganizują życie rodziny oraz generują wysokie koszty jednostkowe i społeczne – powtarzane wielokrotnie konsultacje medyczne, stosowanie w ciągu roku wielu leków i wyrobów medycznych, konieczność zwolnienia z pracy, nieobecność w szkole.

Próba rozwiązania problemu nawracających zakażeń dróg oddechowych u dzieci było opracowanie i wprowadzenie na rynek nieswoistych szczepionek bakteryjnych. Jest to grupa preparatów zawierających zabite w procesie obróbki termicznej komórki bakterii lub ich lizaty^[9]. W skład wyrobu wchodzi kilka szczepów bakterii będących najczęstszymi czynnikami etiologicznymi infekcji u dzieci. Należą do nich: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. pseudodiphtheriae*, *M. catarrhalis*. W lizatach spotyka się ponadto *S. mitis*,

Neisseria spp. oraz *G. tetragena*. Nieswoiste szczepionki podawane są różnymi drogami w zależności od produktu – donosowo, doustnie, podskórną, domięśniowo i mają za zadanie stymulować układ immunologiczny, naśladując naturalny proces. Działają przede wszystkim na nieswoiste mechanizmy obronne – zwiększają lokalną produkcję IgA, pobudzają makrofagi i wytwarzanie interferonu γ , mogą stymulować produkcję swoistych przeciwciał przeciwko patogenom zawartym w szczepionce^[10].

Jako grupa są wskazane zapobiegawczo i terapeutycznie w nawracających oraz przewlekłych stanach zapalnych dróg oddechowych, zatok obocznych nosa, nosogardła i oskrzeli oraz w zapaleniu ucha środkowego. Szczepionki można stosować w przypadkach nawracających epizodów bólu pochodzenia neuropatycznego – neuralgii nerwu trójdzielnego, potylicznego, w zapaleniu splotu barkowego, nerwoból międzyżebrowych oraz w rwie kulszowej. Znajdują także zastosowanie jako uzupełnienie terapii w nawracających zapaleniach pęcherza moczowego, przydatków, pochwy i błony śluzowej macicy. Nie powinny być podawane pacjentom z zaburzeniami odporności, cukrzycą, niewydolnością nerek, chorobami autoimmunologicznymi oraz w okresie ostrych zakażeń, w tym gruźlicy. Brak danych na temat bezpieczeństwa u ciężarnych i karmiących piersią.

Schemat dawkowania jest inny dla każdego wyrobu, podobnie różnić się może droga podania i zalecany czas trwania leczenia.

Polyvaccinum jest nieswoistą szczepionką bakteryjną, w której drobnoustroje zostały zabite poprzez ogrzewanie^[11]. Preparat jest dostępny w formie kropli do nosa. Możliwość podania produktu tą drogą jest zarówno dla pediatry, jak i rodzica bardzo korzystna, gdyż aplikacja nie nastręcza trudności nawet w sytuacji braku współpracy z dzieckiem. W porównaniu do innych produktów podanie szczepionki

Tabela 1. Skład jakościowy i ilościowy Polyvaccinum mite w 1 ml produktu (mln komórek każdego szczepu)

Szczep bakterii	Ilość
<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	50
<i>S. salivarius</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i>	10
<i>E. coli</i> <i>C. pseudodiphtheriticum</i>	20

Tabela 2. Schemat dawkowania Polyvaccinum mite

Tydzień terapii	Schemat dawkowania				Dzienna liczba kropli
	Rano		Wieczorem		
	Jama nosa				
	Prawa	Lewa	Prawa	Lewa	
1	-	-	-	1	1
2–3	-	-	1	1	2
4–6	1	1	1	1	4
1	-	-	1	1	2
2–3	1	1	1	1	4
4–6	1	1	2	2	6
1	1	1	1	1	4
2–3	1	1	2	2	6
4–6	2	2	2	2	8

drogą donosową eliminuje konieczność iniekcji (domięśniowej czy podskórnej), która stwarza ryzyko działań ubocznych samego wklucia i podania pewnej objętości preparatu do tkanki. Polyvaccinum mite w mililitrze produktu zawiera 10 różnych szczepów bakterii w określonej ilości (Tabela 1).

Szczepionka działa immunostymulująco, pobudzając nieswoistą odporność układu immunologicznego, wywołuje swoistą odporność na bakterie, których antygeny zawarto w preparacie, ale aby uzyskać pożądaną efekt, należy przeprowadzić pełen cykl szczepień^[12].

Polyvaccinum mite jest przeznaczona do stosowania u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia w profilaktyce nawracających zakażeń dróg oddechowych.

Producent zaleca określony schemat dawkowania (Tabela 2). Produkt należy podawać codziennie przez okres 6 tygodni. Cykl taką samą dawką należy kontynuować również w przypadku wystąpienia zakażenia dróg oddechowych. Pełną skuteczność zapewnia stosowanie wyrobu dwukrotnie w ciągu roku, w okresach poprzedzających zwiększoną zapadalność na infekcje dróg oddechowych. Rekomendowane jest prowadzenie terapii przez okres dwóch lat.

Do przeciwwskazań do zastosowania szczepionki zaliczamy:

- ❑ nadwrażliwość na składniki szczepionki, w tym reakcję nadwrażliwości po podaniu poprzedniej dawki,
- ❑ choroby zakaźne, szczególnie w ostrej fazie (podawanie Polyvaccinum można kontynuować, jeśli zakażenie rozwinię się w trakcie cyklu szczepienia),
- ❑ choroby nerek i wątroby,
- ❑ niewydolność krążenia,
- ❑ choroby układowe, w tym z autoagresji,
- ❑ stosowanie leków immunosupresyjnych (obniżona odpowiedź poszczepienna, wskazane podanie preparatu po zakończeniu terapii immunosupresyjnej),
- ❑ choroby rozrostowe układu krwiotwórczego i inne choroby układowe.

Brak danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Nieznany jest rodzaj i dokładna częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu preparatu. Z raportowanych skutków ubocznych należy wymienić miejscowe podrażnienie błony śluzowej nosa z towarzyszącym swędzeniem i uczuciem pieczenia.

Nawracające infekcje dróg oddechowych u dzieci stanowią poważny problem zarówno dla chorych i ich opiekunów, jak i systemu opieki zdrowia. Zastosowanie szczepionek nieswoistych stwarza szansę na zwiększenie odpor-

ności dziecka, a tym samym zmniejszenie częstości występowania zakażeń w początkowym okresie życia. W każdym przypadku należy porównać korzyści płynące z zastosowania tej formy immunostymulacji do szeroko pojętego ryzyka u danego pacjenta.

Piśmiennictwo:

1. Van Cauwenberge P., Berdeaux G., Morineau A., Smadja C., Allaire J.M. Use of diagnostic clusters to assess the economic consequences of rhinopharyngitis in children in Italy and France during the winter. Rhinitis Survey Group. Clin. Ther. 1999; 21: 404–421.
2. Lange J, Marczak H, Infekcje dróg oddechowych u dzieci, Medycyna praktyczna, materiały dostępne on-line.
3. Yan Zou, Hong-Xing Jin, Rong-Shan Wang, Hai-Feng Li, Pei-Gang Jin Comparison of risk factors for recurrent respiratory infections between urban and rural preschool children in Yiwu, China, World J Pediatr, 2012 May;8(2):145-50, doi: 10.1007/s12519-012-0352-6.
1. Zielinski R, Zakrzewska A, Upper respiratory tract infections in children – morphological division, diagnostics and therapy, Forum Medycyny Rodzinnej 2010, tom 4, nr 5, 366–371.
2. McGhee JR et al., The mucosal immune system: from fundamental concepts to vaccine development, Vaccine 1992, 10 (2); 75–88.
3. Modrzyński M, Zawisza E, Samolińska-Zawisza U, Pharyngeal lymphatic system – general characteristics, Borgis, Nowa Medycyna, 1999, 1; 19–26.
4. Forum pediatrii praktycznej – materiały on-line.
5. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. Am J Med 2002; 112(Suppl. 6A):4S–12S.
6. Giovannini M, Salvini F, Riva E. Bacterial extracts as immunomodulators for the prevention of recurrent respiratory infections in children. J Med Microb Diagn 2014;3:136. doi: 10.4172/2161-0703.1000136.
7. Kearney SC, Dziekiewicz M, Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory respiratory infections and asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2015; 114(5):364–9.
8. Polyvaccinum mite. Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta. https://www.biomed.pl/resources/document/Ulotki_PDF/Polyvaccinum_mite_krople_do_nosa.1.pdf.
9. Polyvaccinum submite, mite, forte, charakterystyka produktu leczniczego, materiały dostępne on-line.

Lek. Iwona Łaksa¹, prof. dr hab. n. med. Antoni Szczepanik^{1,2}

¹Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej z Onkologią Szpitala Miejskiego Specjalistycznego im. G. Narutowicza w Krakowie
Kierownik Oddziału: prof. dr hab. n. med. Antoni Szczepanik

²III Katedra Chirurgii Ogólnej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Antoni Szczepanik

Znaczenie heparyn drobnocząsteczkowych w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobą nowotworową

The importance of low-molecular weight heparins in the prevention of venous thromboembolism in cancer patients

Summary

Venous thromboembolism in cancer patient still remains a major problem in routine clinical practice, increasing mortality, despite being preventable. Individual risk assessment should include patient-related factors, type of cancer and type of anticancer treatment, using validated prognostic risk-factors scores. Available thromboprophylactic options include: low molecular weight heparines, unfractionated heparine, fondaparinux, direct antyXa inhibitors and direct trombone inhibitor dabigatran. Selection of particular strategy should be based both on clinical situation and patients individual characteristics, which guarantees effectiveness and safety with minimal risk of complications.

Keywords: venous thromboembolism (VTE), cancer-related thrombosis (CAT), low molecular weight heparines (LMWH), direct oral anticoagulants (DOAC)

Słowa kluczowe: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ), zakrzepica związana z nowotworem, heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz), doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOAC)

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa u chorych na nowotwory złośliwe pomimo możliwości profilaktyki farmakologicznej i nefarmakologicznej z uwagi na zwiększenie śmiertelności pozostaje istotnym problemem w codziennej praktyce klinicznej. Indywidualne ryzyko powinno być oceniane z uwzględnieniem czynników związanych z pacjentem, rodzajem nowotworu oraz stosowanym leczeniem przeciwnowotworowym przy użyciu zwalidowanych skal prognostycznych. Aktualnie dostępne opcje terapeutyczne obejmują heparyny drobnocząsteczkowe, heparynę niefrakcjonowaną, fondaparynuks, bezpośrednich antagonistów czynnika Xa oraz dabigatran. Wybór konkretnej strategii terapeutycznej powinien być uwarunkowany zarówno sytuacją kliniczną, jak i indywidualną charakterystyką pacjenta, co gwarantuje skuteczność i bezpieczeństwo terapii przy minimalizacji ryzyka powikłań.

Wstęp

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) w populacji pacjentów z rozpoznaniem nowotworem złośliwym stanowi istotny problem w codziennej praktyce klinicznej i jest jedną z wiodących przyczyn zgonów w tej populacji (drugą co do częstości, ustępując miejsca jedynie nowotworom jako takim) – pomimo możliwości profilaktyki^[1–2]. Obecność nowotworu złośliwego zwiększa ryzyko wystąpienia epizodu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej około 9-krotnie^[3]. Stosowane leczenie systemowe – chemioterapia, terapia antyangiogenna, leki immunokompetentne, inhibitory kinaz białkowych – dodatkowo zwiększają to ryzyko. Dane płynące z badań klinicznych jednoznacznie wskazują na istotne zwiększenie śmiertelności i zmniejszenie przeży-

bezpłatny
dla kobiet
w ciąży¹

oraz
pacjentów
75+

*Ty też możesz
pomóc pacjentce!*

nr 1 wśród polskich lekarzy³

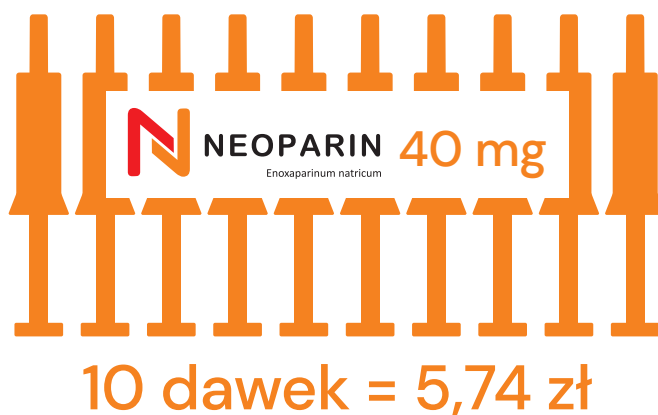
Dopłata dla pacjenta – ryczałt¹

Neoparin
(40 mg)

5,74 zł

Clexane
(40 mg)

39,70 zł



10 dawek = 5,74 zł

Neoparin jest refundowany we wszystkich wskazaniach rejestracyjnych oraz wskazaniach pozarejestracyjnych, zawartych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia^{1,2}.

Cena detaliczna Neoparin 40 mg – 86,82 zł, Clexane 40 mg – 120,78 zł.

Na podstawie: 1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. 2. ChPL Neoparin. 3. Dane o sprzedaży z aptek, PEX PharmaSequence, styczeń–grudzień 2022 r.

R-NEO 2023-02-008

cia całkowitego u chorych z nowotworami złośliwymi, którzy rozwinęli ŻChZZ w porównaniu do pacjentów bez tej jednostki chorobowej. ŻChZZ zwiększa ryzyko zgonu 2–3-krotnie^[3] i była główną przyczyną zgonu w 30-dniowym okresie obserwacji u pacjentów z nowotworem złośliwym poddawanym leczeniu operacyjnemu^[4]. Etiologia ŻChZZ związanej z nowotworem jest złożona i związana z czynnikami zależnymi od pacjenta, rodzajem nowotworu oraz stosowanego leczenia systemowego. Podsumowanie zbiorcze przedstawiono w tabeli 1^[5–16].

W przebiegu choroby nowotworowej leki przeciwkrzepliwe wykorzystywane są zarówno w leczeniu epizodów zakrzepowych, jak i w leczeniu podtrzymującym u chorych na nowotwór, u których wystąpił epizod zakrzepowo-zatorowy. To ostatnie leczenie prowadzone jest do 6 miesięcy od wystąpienia zdarzenia. Zalecenia dotyczące leczenia i profilaktyki epizodów zakrzepowo-zatorowych obejmują też osobno chorych z żylnym dostępem centralnym. We wszystkich tych zaleceniach podstawową rolę odgrywają heparyny drobnocząsteczkowe^[2]. W zapobieganiu incydentom zatorowym u chorych na nowotwór ze stwierdzoną zakrzepicą żylną warto pamiętać o możliwości wszczęcia filtra do VCI.

Profilaktyka pierwotna

Zakrzepica związana z nowotworem, a właściwie jej dokonane lub potencjalne następstwa zatorowe, wikał leczenie przeciwnowotworowe, z czym wiąże się znaczny wzrost kosztów ponoszonych przez systemy opieki zdrowotnej. Dlatego kluczowa jest identyfikacja chorych wysokiego ryzyka, którzy odniosą największe korzyści z profilaktyki pierwotnej.

Pacjenci poddawani leczeniu operacyjnemu

Ocena ryzyka zakrzepowo-zatorowego, jak i ryzyka krwawienia, powinna być rutynowo przeprowadzana przed każdym zabiegiem operacyjnym, włączając zabiegi chirurgii onkologicznej. Uwzględnić należy indywidualne ryzyko pacjenta (za pomocą zwalidowanych modeli prognostycznych, np. skali Capriniego)^[17], rodzaj zabiegu operacyjnego (małe = trwające poniżej 45 min vs duże = powyżej 45 minut), jak również obecność ewentualnych przeciwwskazań do profilaktyki farmakologicznej (np. aktywne krwawienie, małopłytkowość <50 tys./ul, znieczulenie zewnątrzoponowe). Warto rozróżniać zabiegi o małym ryzyku powikłań zakrzepowo-zatorowych, gdzie sam zabieg trwa relatywnie krótko, a chora lub chory są uruchomieni prawie natychmiast po zabiegu, od zabiegów wielogodzinnych czy to metodą

otwartą, czy laparoskopową. Te pierwsze to na przykład zabiegi oszczędzające w chirurgii piersi. Znacznie dłuższe są zabiegi brzuszne, a te małoinwazyjne są w większości przypadków dłuższe od otwartych. Jednak przedłużenie czasu zabiegu nie wpływa na wzrost ilości powikłań zakrzepowo-zatorowych, a dostęp małoinwazyjny nawet je zmniejsza^[18].

Co interesujące, w przypadku resekcji jelita grubego większą częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych obserwowano u chorych operowanych na ostro i z przyczyn nienowotworowych^[19].

Z drugiej strony w małoinwazyjnych (laparoskopowych lub robotowych) resekcjach trzustki wskazuje się na korzyści z przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej^[20].

Aktualnie obowiązującym standardem profilaktyki farmakologicznej u pacjentów z wysokim ryzykiem ŻChZZ i niskim ryzykiem krwawienia są heparyna niefrakcjonowana (HNF) lub heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz). Na chwilę obecną brak danych pokazujących przewagę którejkolwiek z HDCz nad pozostałymi. Stosowanie jednego wstrzyknięcia podskórnego HDCz dziennie jest tak samo skuteczne jak stosowanie HNF w trzech wstrzyknięciach podskórnych dziennie. Terapia HDCz jest jednak wygodniejsza i związana z mniejszym ryzykiem wystąpienia małopłytkowości indukowanej heparyną (HIT), co sprawia, że są w zasadzie lekami z wyboru w tym wskazaniu. Dane dotyczące stosowania NOAC są niewystarczające, aby reko-

Tabela 1.

1. Czynniki związane z pacjentem: ☐ wiek podeszły ☐ otyłość ☐ nikotynizm ☐ dodatni wywiad w kierunku ŻChZZ ☐ choroby współistniejące: infekcje, choroby nerek, choroby płuc, niewydolność serca ☐ niska aktywność fizyczna ☐ hospitalizacja, przedłużające się unieruchomienie ☐ zły stan sprawności
2. Czynniki związane z nowotworem ☐ czynna choroba nowotworowa ☐ zaawansowane stadium choroby, obecność przerzutów odległych ☐ rodzaj nowotworu: rak trzustki, rak żołądka, pierwotne nowotwory mózgu, rak płuca, rak pęcherza moczowego, nowotwory ginekologiczne, nowotwory limfoproliferacyjne – związane są ze szczególnie wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym
3. Czynniki związane z leczeniem przeciwnowotworowym ☐ duże zabiegi chirurgiczne w obszarze miednicy (otwarte lub laparoskopowe zabiegi >45 min.) ☐ chemioterapia ☐ inhibitory kinaz białkowych ☐ leki antyangiogenne (np. bewacyzumab) ☐ immunoterapia ☐ terapia hormonalna zawierająca estrogeny (np. tamoksyfen) ☐ cewnik centralny (CVC)

mendować ich stosowanie. Profilaktyka powinna być kontynuowana przez co najmniej 10 dni, przy czym u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka po zabiegach w obrębie jamy brzusznej i miednicy zalecany czas trwania profilaktyki to 4 tygodnie. Poprzez pacjentów wysokiego ryzyka należy rozumieć chorych poddawanych leczeniu operacyjnemu z powodu nowotworów przewodu pokarmowego, przebyty epizod ŻChZZ, czas trwania znieczulenia >2 h, unieruchomienie >4 dni, zaawansowane stadium choroby, wiek >60 r.ż. Zmniejszenie ryzyka ŻChZZ jest niezależne od rodzaju zabiegu operacyjnego (dotyczy zarówno pacjentów operowanych w technice otwartej, jak i laparoskopowo)^[21–24].

Metody mechaniczne, takie jak przerywany ucisk pneumatyczny albo pończochy elastyczne o stopniowanym ucisku, charakteryzują się minimalnym ryzykiem krwawienia, ale równocześnie w mniejszym stopniu zapobiegają powikłaniom zakrzepowo-zatorowym. Brak jest danych wspierających ich użycie jako monoterapii zamiast profilaktyki farmakologicznej, chyba że występują przeciwwskazania do jej stosowania^[25].

Pacjentów niepoddawanych leczeniu operacyjnemu można z praktycznego punktu widzenia podzielić na dwie populacje: chorzy leczeni ambulatoryjnie oraz chorzy z chorobą nowotworową hospitalizowani z powodu stanów ostrych.

U każdego pacjenta ambulatoryjnego leczonego onkologicznie należy rutynowo ocenić ryzyko zakrzepowo-zatorowe za pomocą zwalidowanej skali (w codziennej praktyce najczęściej stosuje się skalę Khorany – Tabela 2). Opublikowano również inne modele prognostyczne (np. CONKO,

Tabela 2.

Charakterystyka pacjenta	Liczba punktów
Lokalizacja ogniska pierwotnego:	
□ ryzyko bardzo wysokie: żołądek, trzustka	2
□ ryzyko wysokie: płuco, chłoniaki, pęcherz moczowy, nowotwory ginekologiczne	1
Liczba płytek przed chemioterapią >350 tys./μl	1
Poziom hemoglobiny <10 g/dl lub stosowanie czynników stymulujących erytropoezę	1
Leukocytoza >11 tys./μl lub	1
BMI 35 kg/m ² lub większe	1

Tabela 3.

Punktacja	Kategoria ryzyka	Ryzyko objawowej ŻChZZ
0	Niskie	0,3–1,5%
1–2	Pośrednie	2,0–4,8%
3 lub więcej	Wysokie	6,7–12,9%

ONKOTEV, TicOnco, COMPASS CAT, VIENNA CATS), ale jak dotąd jedynie model Khorany stosowany był w prospektywnych badaniach klinicznych dotyczących profilaktyki ŻChZZ w celu identyfikacji pacjentów o zwiększonym ryzyku zakrzepowo-zatorowym.

Powyższa skala pozwala na podzielenie pacjentów w zależności od ich indywidualnego ryzyka zakrzepicy (Tabela 3).

Tabela zamieszczona powyżej ma istotne znaczenie praktyczne – u chorych z punktacją 2 i więcej należy rozważyć profilaktykę pierwotną (typowo przez okres 6 miesięcy, przedłużona profilaktyka jest zalecana u chorych z utrzymującym się istotnym ryzykiem zakrzepicy, co powinno być oceniane indywidualnie).

Przy wyborze rodzaju terapii (HDCz vs NOAC) należy uwzględnić możliwą drogę podania (leki doustne vs podanie podskórne HDCz), czynność nerek i wątroby, możliwe interakcje pomiędzy lekami, ryzyko krwawienia – zwłaszcza u pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego z obecnym ogniskiem pierwotnym.

Dwa badania przeprowadzone wśród pacjentów z rakiem trzustki otrzymujących dalteparynę (150 IU/kg mc bądź enoksaparynę 1 mg/kg m.c.) przez okres 3 miesięcy w trakcie trwania leczenia przeciwnowotworowego wykazały odpowiednio 85% oraz 65% względną redukcję ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej)^[26].

Skuteczność heparyn drobnocząsteczkowych potwierdzono w metaanalizach obejmujących ponad 10 tys. chorych z nowotworem złośliwym leczonych w ramach randomizowanych badań klinicznych III fazy – stosowanie HDCz w dawkach profilaktycznych wiązało się z 40% redukcją objawowej ŻChZZ o ok. 40%, bez zwiększonego ryzyka krwawienia, w porównaniu do niestosowania profilaktyki^[27].

Chorzy onkologiczni hospitalizowani z powodu stanów ostrych prawdopodobnie zbyt rzadko otrzymują adekwatną profilaktykę przeciwzakrzepową. Rutynowo stosowane skale oceny ryzyka (skala Padewska, skala IMPROVE) mają ograniczoną użyteczność u chorych z czynną chorobą nowotworową. Skala Khorany wydaje się najbardziej wartościowa, ale wymaga to potwierdzenia w badaniach prospektywnych. Heparyny drobnocząsteczkowe pozostają lekami z wyboru w tym wskazaniu^[28,29].

W badaniu klinicznym MEDENOX stosowanie enoksaparyny w dawce 40 mg dziennie wiązało się z istotnie niższą częstością ŻCZZ w porównaniu do placebo (5,5% vs 14,9%; RR, 0,37; 97,6% CI, 0,22–0,63; p<0,001) u chorych hospitalizowanych z przyczyn nagłych. Stosowanie dawki 20 mg/dobę nie było związane się z korzyściami terapeutycznymi^[30].

W badaniu PREVENT oceniano skuteczność stałej dawki dalteparyny (5000 IU/dobę). Terapia taka zmniejszała częstość ŻChZZ od 4,96% w grupie placebo do 2,77% w grupie z dalteparyną (RR, 0,55; 95% CI, 0,38–0,80; $p=0,0015$). W analizie podgrup efekt dotyczył również osób otyłych, jak i w wieku podeszłym^[31].

Pacjenci przyjmujący NOAC z innych powodów (np. profilaktyka udaru w niezastawkowym migotaniu przedsionków) mogą kontynuować to leczenie z zastrzeżeniem, że terapia ta nie powinna być rozpoczynana w trakcie hospitalizacji. NOAC mogą też stanowić opcję terapeutyczną u pacjentów z trombocytopenią indukowaną heparyną (HIT).

Aktualne wytyczne międzynarodowe kładą nacisk na stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych, wskazując na brak wystarczających danych związanych z NOAC^[2].

Ograniczenia związane z NOAC

Aktualnie dostępne opcje terapeutyczne w profilaktyce ŻChZZ obejmują heparyny drobnocząsteczkowe, heparynę niefrakcjonowaną, bezpośrednie inhibitory czynnika Xa (apiksaban, edoksaban, rywaroksaban) oraz dabigatran będący bezpośrednim inhibitorem trombiny. Wybór konkretnego leku powinien być uwarunkowany zarówno konkretną sytuacją kliniczną, jak i charakterystyką pacjenta (w tym drogi podania, funkcji nerek i wątroby, możliwych interakcji pomiędzy lekami stosowanymi przez pacjenta, ryzyka krwawienia).

Z uwagi na podanie podskórne HDCz mogą być preferowane u pacjentów z uszkodzonymi błonami śluzowymi (mucositis, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy). NOAC są wchłaniane głównie w żołądku i proksymalnej części jelita cienkiego (z wyjątkiem apiksabanu, który jest częściowo wchłaniany również w jelicie grubym), więc mogą być suboptymalnym wyborem dla pacjentów po znacznych resekcjach tych odcinków przewodu pokarmowego. Podanie podskórne wiąże się również z mniejszym ryzykiem interakcji lekowych. Równoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów p-glikoproteiny oraz inhibitorów/induktorów cytochromu CYP3A4 może wpływać na metabolizm bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa, co wymaga zachowania szczególnej ostrożności w prowadzeniu farmakoterapii.

Dane dotyczące bezpieczeństwa w populacjach szczególnych, tj. u chorych z niewydolnością nerek i pacjentów otyłych, pochodzą w dużej mierze z badań na grupach chorych bez rozpoznanego nowotworu złośliwego.

Pacjenci z istotną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) mają istotnie zwiększone ryzyko krwawienia. W tej grupie chorych można rozważyć HNF, ewentualnie

HDCz z monitorowaniem aktywności antyXa w osoczu. Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa NOAC w tej grupie chorych i aktualnie leki z tej grupy nie są zalecane.

Brak jednoznacznych danych dotyczących skuteczności HDCz, jak i NOAC w populacji chorych otyłych (>120 kg bądź BMI >40 kg/m²). Generalnie zaleca się zwiększenie dawki HDCz w zależności od masy ciała. Jakkolwiek w badaniach klinicznych nie wykazano istotnej redukcji skuteczności NOAC, należy zachować ostrożność w grupie chorych z otyłością olbrzymią.

Podsumowanie

Żylna choroba zatorowo-zakrzepowa oraz zakrzepica związana z nowotworem stanowi istotny problem w codziennej praktyce klinicznej w trakcie opieki nad chorymi z rozpoznany nowotworem złośliwym, zwiększając chorobowość i śmiertelność. Zarówno leczenie chirurgiczne, jak i systemowe znacząco zwiększają ryzyko zakrzepowo-zatorowe – dlatego każdy chory powinien być poddany ocenie pod kątem wskazań do wdrożenia adekwatnej profilaktyki za pomocą zwalidowanych skal prognostycznych. Leczenie przeciwzakrzepowe jest skuteczne i bezpieczne, chociaż może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. Krytyczna ocena chorych pozwala na wyodrębnienie grup o najwyższym ryzyku, odnoszących największe korzyści z profilaktyki pierwotnej. Aktualnie dostępne opcje terapeutyczne pozwalają na dobór leków z uwzględnieniem charakterystyki klinicznej pacjenta i jego preferencji, co zwiększa efektywność i bezpieczeństwo terapii.

Piśmiennictwo:

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *Journal of thrombosis and haemostasis*: JTH 2007; 5 (3): 632–634.
2. Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, Munoz A, Brenner B, Prata PH, Brilhante D, Antic D, Casais P, Guillermo Esposito MC, Ikezoe T, Abutalib SA, Meillon-García LA, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022 Jul;23(7):e334–e347. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7. PMID: 35772465; PMCID: PMC9236567.
3. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021; 137 (14): 1959–1969.

4. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006;243:89–95.
5. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013;119:648–655.
6. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:484–490.
7. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166:458–464.
8. Ageno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:651–658.
9. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005;118:978–980.
10. Borch KH, Hansen-Krone I, Braekkan SK, et al. Physical activity and risk of venous thromboembolism. The Tromso study. *Haematologica* 2010;95:2088–2094.
11. Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, et al. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromso Study. *J Thromb Haemost* 2012;10:2068–2074.
12. Danin-Mankowitz H, Ugarph-Morawski A, Braunschweig F, Wandell P. The risk of venous thromboembolism and physical activity level, especially high level: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* 2021.
13. Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Body height, mobility, and risk of first and recurrent venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2015;13:548–554.
14. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002;87:575–579.
15. De Stefano V, Sora F, Rossi E, et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost* 2005;3:1985–1992.
16. Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial. *Circulation* 2005;111:650–656.
17. Sterbling HM, Rosen AK, Hachey KJ et al. Caprini Risk Model Decreases Venous Thromboembolism Rates in Thoracic Surgery Cancer Patients. *The Annals of Thoracic Surgery* 2018;105 (3): 879–885.
18. Krimphove MJ, Reese S, Chen X, Marchese M, Cone E, Tully KH, Paciotti M, Kibel AS, Melnitchouk N, Kluth LA, Dasgupta P, Trinh QD. Minimally invasive cancer surgery is associated with a lower risk of venous thromboembolic events. *J Surg Oncol*. 2020 Mar;121(3):578–583. doi: 10.1002/jso.25832. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31916588.
19. Lewis-Lloyd CA, Humes DJ, West J, Peacock O, Crooks CJ. The Duration and Magnitude of Postdischarge Venous Thromboembolism Following Colectomy. *Ann Surg*. 2022 Sep 1;276(3):e177–e184. doi: 10.1097/SLA.0000000000005563. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35838409; PMCID: PMC9362343.
20. Sood D, Kuchta K, Paterakos P, Schwarz JL, Rojas A, Choi SH, Vining CC, Talamonti MS, Hogg ME. Extended postoperative thromboprophylaxis after pancreatic resection for pancreatic cancer is associated with decreased risk of venous thromboembolism in the minimally invasive approach. *J Surg Oncol*. 2023 Mar;127(3):413–425. doi: 10.1002/jso.27135. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36367398.
21. Guo Q, Huang B, Zhao J et al. Perioperative Pharmacological Thromboprophylaxis in Patients With Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis. *Annals of Surgery* 2017.
22. Matar CF, Kahale LA, Hakoum MB et al. Anticoagulation for perioperative thromboprophylaxis in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 7: CD009447.
23. Carrier M, Altman AD, Blais N et al. Extended thromboprophylaxis with lowmolecular weight heparin (LMWH) following abdominopelvic cancer surgery. *The American Journal of Surgery* 2019; 218 (3): 537–550.
24. Vedovati MC, Becattini C, Rondelli F et al. A Randomized Study on 1-Week Versus 4-Week Prophylaxis for Venous Thromboembolism After Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer. *Annals of Surgery* 2014; 259 (4): 665–669.
25. Sakon M, Kobayashi T, Shimazui T. Efficacy and safety of enoxaparin in Japanese patients undergoing curative abdominal or pelvic cancer surgery: Results from a multicenter, randomized, open-label study. *Thrombosis research* 2010; 125 (3): e65–e70.
26. Maraveyas A. Latest advances in preventing thromboembolic disease in the ambulatory oncology patient. *Thrombosis research* 2020; 191 Suppl 1: S91–S98
27. Rutjes AW, Porreca E, Candeloro M et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 12 (12): Cd008500.
28. Zwicker JJ, Rojan A, Campigotto F et al. Pattern of frequent but nontargeted pharmacologic thromboprophylaxis for hospitalized patients with cancer at academic medical centers: a prospective, cross-sectional, multicenter study. *J Clin Oncol* 2014; 32 (17): 1792–1796.
29. Barbar S, Noventa F, Rossetto V et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2010; 8 (11): 2450–2457.
30. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:793–800.
31. Kucher N, Leizorovicz A, Vaitkus PT, et al. Efficacy and safety of fixed low-dose dalteparin in preventing venous thromboembolism among obese or elderly hospitalized patients: a subgroup analysis of the PREVENT trial. *Arch Intern Med* 2005; 165:341–345.

XXI Konferencja Naukowo-Szkoleniowa

POSTĘPY W CHIRURGII NACZYŃ

Lublin, 11 - 13 maja 2023

Szanowni Państwo, Drogie Koleżanki i Koledzy,

serdecznie zapraszamy do uczestnictwa w XXI Konferencji Naukowo-Szkoleniowej "Postępy w chirurgii naczyń" w dniach 11 - 13 maja 2023 roku w Lubelskim Centrum Konferencyjnym w Lublinie.

Najbliższa edycja naszego wydarzenia, będącego kontynuacją popularnego cyklu spotkań w Kazimierzu Dolnym, związana będzie z wyjątkowym dla nas Jubileuszem 50-lecia Kliniki Chirurgii Naczyń i Angiologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

Jak zwykle zapewniamy wysoki poziom merytoryczny sesji naukowych, gwarantowany przez wybitnych prelegentów z kraju i zagranicy. Skierujemy do uczestników ciekawą i aktualną tematykę wykładów oraz praktycznych kursów doskonalących.

Dr hab. Piotr Terlecki
Kierownik Naukowy

Prof. Tomasz Zubilewicz
Kierownik Naukowy

Więcej informacji w internecie na stronie konferencji:

www.vascular2023.skolamed.pl

Współpraca naukowa



Katedra i Klinika Chirurgii Naczyń i Angiologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Fundacja Rozwoju Chirurgii
Wewnątrznaczyniowej i Małoinwazyjnej

Biuro Organizacyjne



**Biuro Kongresów
Skolamed**

PAIZ Konsulting Sp. z o.o.
20-807 Lublin, ul. Czeremchowa 21
tel. 81 534 71 48, 693 067 914
e-mail: kongres@skolamed.pl
www.skolamed.pl

Coraz więcej możliwości dla pacjentów z rzadkimi chorobami neurologicznymi

W leczeniu chorób neurologicznych w Polsce, również tych rzadkich, zaszło w ostatnim czasie wiele pozytywnych zmian. O tym, co jeszcze wymaga poprawy, w jakich schorzeniach konieczne jest wprowadzenie programów lekowych czy usprawnienie diagnostyki, mówi prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik, konsultant krajowa w dziedzinie neurologii.

W neurologii dzieje się bardzo dużo, pojawiają się wciąż nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne. Jakie Pani zdaniem zmiany, które zaszły w 2022 są najbardziej istotne i mogą wpłynąć na poprawę leczenia pacjentów z chorobami neurologicznymi?

Prof. Agnieszka Słowik: Przede wszystkim wprowadzono nowe programy lekowe – zarówno dla pacjentów z powszechnymi chorobami neurologicznymi, jak i z chorobami rzadkimi.

W 2022 r. zmodyfikowano program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego” i wprowadzono do niego nowe cząsteczki, co spowodowało, że polscy pacjenci z SM mają teraz powszechny dostęp do najnowocześniejszych terapii.

Wprowadzono też trzy nowe, ważne programy lekowe: Program leczenia NMOSD, rzadkiej choroby autoimmunologicznej ośrodkowego układu nerwowego, Program leczenia migreny przewlekłej oraz Program Leczenia Choroby Wilsona.

NMOSD (z j. ang. neuromyelitis optica spectrum disorders) jest rzadką, ciężką chorobą autoimmunologiczną ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o charakterze zapalno-demielinizacyjnym. Najczęściej charakteryzuje się zapaleniem nerwu wzrokowego i poprzecznym zapaleniem rdzenia kręgowego. NMOSD przeważnie dotyka osób w wieku 30–40 lat. Rozpoznanie choroby często bywa opóźnione, ponieważ podobne objawy występują u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (SM). NMOSD ma przebieg rzutowy, a każdy rzut wiąże się z progresją niesprawności i uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Szacuje się, że w ciągu pięciu lat od rozpoznania choroby umiera 20–25 % pacjentów, a 50 % pacjentów jest niepełnosprawna ruchowo w stopniu wymagającym korzystania z wózka inwalidzkiego. Po pięciu latach trwania choroby już 60–70 % pacjentów nie widzi przynajmniej na jedno oko. Nowy lek w programie lekowym na pewno zmieni losy wielu chorych z NMOSD.

Migrena z kolei jest chorobą powszechną, spotykaną znacznie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Wyróżnia się migrenę epizodyczną i migrenę przewlekłą. Migrena przewlekła to ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu przez ponad trzy miesiące, mający cechy bólu migrenowego w co najmniej ośmiu dniach w miesiącu. Migrena przewlekła wiąże się z najcięższym bólem, który utrzymuje się przez wiele dni w kolejnych miesiącach i prowadzi m.in. do izolacji społecznej i niejednokrotnie rezygnacji z planów rodzinnych, życiowych i zawodowych. Do niedawna w leczeniu i profilaktyce migreny przewlekłej stosowano leki refundowane w innych wskazaniach, m.in. w leczeniu padaczki czy depresji. Od 1 lipca, dzięki decyzji Ministerstwa Zdrowia, utworzono pierwszy w Polsce program lekowy dedykowany leczeniu profilaktycznemu migreny przewlekłej. W ramach tego programu dostępna jest terapia toksyną botulinową

oraz przeciwciałami monoklonalnymi. Dzięki utworzeniu programu pacjenci z migreną przewlekłą, u których farmakoterapia doustna była nieskuteczna lub jej zastosowanie nie było możliwe, mają dostęp do nowoczesnych leków i obecnie mogą być leczeni zgodnie z europejskimi i światowymi standardami.

Choroba Wilsona to choroba rzadka, uwarunkowana genetycznie. Charakteryzuje się występowaniem zaburzeń funkcji wątroby oraz uszkodzeniem układu nerwowego. U osób, które z różnych powodów nie mogą stosować powszechnie dostępnych dwóch terapii, jest aktualnie możliwość zastosowania trzeciego leku w ramach Programu Lekowego.

A jakie są priorytetowe obszary w neurologii, które Pani zdaniem, wymagają zmian w 2023 roku?

W pierwszej kolejności konieczna jest ustawiczna praca nad porządkowaniem i upraszczaniem ścieżek diagnostyczno-terapeutycznych – zarówno w chorobach przewlekłych, takich jak padaczka, choroba Parkinsona czy choroba Alzheimera, jak i w chorobach rzadkich, takich jak miastenia czy choroba Wilsona. Następnie ważne są działania edukacyjne i dialog ze społeczeństwem na temat powszechnych i rzadkich chorób neurologicznych oraz możliwości ich terapii w Polsce. Na koniec, niezbędna jest stała, aktywna i zaangażowana postawa środowiska neurologów w toczących się procesach refundacyjnych.

Wspomniała Pani, że udało się wprowadzić ostatnio zmiany, które mogą odmienić losy chorych na niektóre neurologiczne choroby rzadkie. Czy w 2023 r. kolejni pacjenci ze schorzeniami rzadkimi mogą spodziewać się nowych terapii o wysokiej innowacyjności? Jakie obszary w neurologii warto wskazać jako te, które nadal wymagają zwiększenia dostępności do najnowocześniejszych terapii?

Europejska Agencja Leków stale rejestruje różnorodne, bardzo nowoczesne terapie. Po ich rejestracji w kolejnych krajach Unii Europejskiej toczą się procesy refundacyjne umożliwiające lokalny dostęp do tych terapii. W każdym kraju te procesy przebiegają inaczej. W Polsce takie nowoczesne terapie są dostępne w ramach programów lekowych albo są refundowane dla określonych grup pacjentów. W tej drugiej sytuacji pacjenci ponoszą większe lub mniejsze koszty.

Trudno wskazywać, która choroba jest ważniejsza od pozostałych. Na pewno w każdym przypadku, gdy pojawia się rejestracja kolejnego nowoczesnego preparatu, trzeba podejmować starania, aby był dostępny dla polskich pacjentów.

Do ciężkich rzadkich chorób neurologicznych zalicza się miastenię (MG, myasthenia gravis). Czy również w tym obszarze spodziewane są innowacyjne terapie? Komu będą szczególnie potrzebne?

Zgodnie z definicją obowiązującą w Unii Europejskiej choroba rzadka to schorzenie występujące u nie więcej niż 5 pacjentów na 10 tys. osób. Dotychczas opisano ponad 8 tys. różnych chorób rzadkich. Najczęstszą neurologiczną chorobą rzadką jest miastenia gravis, która w Polsce występuje u około 9 tys. osób. Około 15% chorych na miastenię ma objawy, które w znaczącym stopniu uniemożliwiają im normalne funkcjonowanie, a w niektórych przypadkach wymagają oni okresowo intensywnej opieki medycznej.

Chociaż miastenia gravis jest jedną z najczęstszych chorób rzadkich, to pozostaje chorobą mało znaną i trudną do zdiagnozowania. Proces diagnostyczny jest zazwyczaj długi z uwagi na dość niespecyficzne objawy – nie ma dwóch jednakowych pacjentów z tą chorobą. Nadal także jest niska świadomość tej choroby wśród personelu medycznego.

Pacjenci borykają się z nieprzewidywalnością choroby (różne samopoczucie w ciągu dnia/tygodnia) oraz nagłymi i dramatycznymi pogorszeniami stanu zdrowia. Utrudnia to codzienne funkcjonowanie, często uniemożliwia odległe planowanie, łącznie z planowaniem rodziny. Obecnie neurologi mają do dyspozycji leki, które u znacznej części pacjentów są skuteczne i wystarczające. Jest jednak grupa chorych, u których pomimo klasycznego leczenia objawy nie są dostatecznie kontrolowane lub działania niepożądane uniemożliwiają kontynuację dotychczasowej terapii.

Na szczęście, dla tej wąskiej grupy pacjentów pojawiły się nowe terapie ukierunkowane na mechanizm choroby, dzięki którym chorzy – co potwierdzono w badaniach klinicznych – uzyskują wyraźnie lepszą kontrolę objawów, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Liczymy, że pierwszy preparat z tej grupy będzie dostępny dla chorych jeszcze w tym roku.

NAZWA PRODUKTU LECNICZEGO: Implanon NXT, 68 mg, implant podskórny. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I IŁOŚCIOWY:** Implanon NXT to nieprzeznaczony promieni rentgenowskich, nieulegający biodegradacji, zawierający jedynie prostagsten gietki precj znajdujący się w sterylnym, gotowym do jednorazowego użycia, aplikatorze. Każdy nieprzeznaczający promieni rentgenowskich implant podskórny zawiera 68 mg etonogestrelu (*Etonogestrelum*); współczynniki uwalniania wynosi od 60 do 70 µg/dobę w tygodniu 5. do 6. i zmniejsza się do około 35 do 45 µg/dobę pod koniec pierwszego roku, a następnie do około 30 do 40 µg/dobę pod koniec drugiego roku i do około 25 do 30 µg/dobę pod koniec trzeciego roku. Aplikator zaprojektowano tak, aby można go było używać jednej ręką oraz w celu ułatwienia poprawnego podawania implantu. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Implant podskórny. Nieprzeznaczający promieni rentgenowskich, nieulegający biodegradacji, biały lub prawie biały, gietki precj długości 4 cm i średnicy 2 mm. **SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE: Wskazania do stosowania:** Antykoncepcja. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego określono u kobiet w wieku 18–40 lat. **Dawkowanie i sposób podawania:** *Dawkowanie:* 1 implant, zakładany podskórnie, mogąco pozostawać pod skórą przez 3 lata. *Dzieci i młodzie:* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności implantu podskórnego Implanon NXT u młodzieży w wieku poniżej 18 lat. **Sposób podawania:** Przed zastosowaniem implantu podskórnego Implanon NXT należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Zdecydowanie zaleca się, aby implant podskórny Implanon NXT był zakładany i usuwany wyłącznie przez fachowy personel medyczny (ang. HCPs, *healthcare professionals*), którzy ukończyli szkolenie dotyczące stosowania aplikatora implantu podskórnego Implanon NXT oraz technik jego zakładania i usuwania, a także, aby implant był zakładany lub usuwany pod odpowiednim nadzorem. Przed założeniem implantu należy starannie przeczytać instrukcję zakładania i usuwania implantu podskórnego „Jak zakładać Implanon NXT” oraz „Jak usuwać Implanon NXT”. Filmy instruktażowe przedstawiające sposób zakładania i usuwania implantu podskórnego są dostępne na stronie internetowej www.implanonnxtvideo.eu. W razie jakiegokolwiek pytania prosimy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Organon Polska Sp. z o.o., tel. +48 22 105 50 01. W przypadku wątpliwości dotyczących czynności niezbędnych do bezpiecznego założenia i (lub) usunięcia implantu podskórnego Implanon NXT należy podejmować prób załozenia i (lub) usunięcia implantu. Implant zakłada się podskórnie i może pozostawać pod skórą przez 3 lata. Implant podskórny należy usunąć nie później niż po upływie 3 lat od daty założenia implantu podskórnego. Należy poinformować pacjentkę, że może ona w każdej chwili poprosić o usunięcie implantu podskórnego Implanon NXT. Fachowy personel medyczny zaznajomiony z techniką przeprowadzania takiego zabiegu może rozwiązywać wcześniejsze usunięcie implantu podskórnego u kobiet z większą masą ciała. Niezwłoczne założenie następnego implantu podskórnego po usunięciu poprzedniego zapewni stałą ochronę antykoncepcyjną. Jeśli pacjentka zrezygnuje ze stosowania implantu podskórnego Implanon NXT i wciąż chce mieć zapewnioną ochronę antykoncepcyjną, należy zalecić jej inne metody antykoncepcyjne. Opakowanie implantu podskórnego Implanon NXT zawiera przeznaczoną dla pacjentki Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta, w której należy zapisać numer serii implantu podskórnego. Fachowy personel medyczny umieszcza w Karcie Ostrzeżeń dla Pacjenta datę założenia implantu podskórnego, w które ramie implant podskórny został założony oraz zaplanowaną datę jego usunięcia. Należy poinformować pacjentki, aby Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta przechowywać w bezpiecznym miejscu i pokazywać ją podczas każdej wizyty związanej ze stosowaniem implantu podskórnego. Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta zawiera również instrukcję dla pacjentki, aby od czasu do czasu delikatnie dotykała implantu podskórnego, tak aby upewnić się, że pacjentka wyczuwa jego lokalizację. Należy poinformować pacjentki, aby jak najszybciej skontaktowały się z lekarzem, jeśli w dowolnym momencie nie mogą wyczuć implantu podskórnego. W opakowaniu znajduje się również naklejka przeznaczona dla fachowego personelu medycznego, służąca do zanotowania numeru serii. Informacje te powinny zostać uwzględnione w elektronicznej dokumentacji medycznej pacjenta, jeżeli jest wykorzystywana. Podstawę do pomyślnego stosowania, a później również usunięcia implantu podskórnego Implanon NXT stanowi prawidłowe i ostrożne umieszczenie implantu podskórnego pod skórą, zgodnie z instrukcjami. Jeśli implant podskórny nie zostanie założony zgodnie z instrukcjami oraz zostanie założony w niewłaściwym dniu, może to doprowadzić do niezamierzonej ciąży. Implant podskórny założony głębiej niż podskórnie (głębokość założenia) może przyczynić do uszkodzenia palpacji, co może utrudnić jego lokalizację i (lub). Implant podskórny Implanon NXT powinien być założony podskórnie BEZPOŚREDNIO POD SKÓRĘ w wewnętrzną stronę ramienia ręki niedominującej. Miejsce założenia znajduje się nad mięśniami trójgłowym ramienia w odległości około 8–10 cm od nadkłyki przyśrodkowego kości ramiennej) 3–5 cm od tyłu (poniżej) od brzozy (rowka) pomiędzy bicepssem, a mięśniami trójgłowym ramienia. Takie umiejscowienie pozwala ominąć duże naczynia krwionośne oraz nerwy łączące w obrębie brzozy (rowka) i jej poblizbu. Obecność implantu podskórnego należy sprawdzić palpacyjnie natychmiast po jego założeniu. W przypadku, gdy obecności implantu podskórnego nie można stwierdzić palpacyjnie lub, gdy jego obecność budzi wątpliwości. Jak zakładać Implanon NXT, punktunk. Jeśli po założeniu nie można wyczuć implantu podskórnego palpacyjnie”. Kiedy zakładać Implanon NXT. **WAŻNE:** Przed założeniem implantu podskórnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Termin założenia implantu podskórnego zależy od trybu życia stosowanej metody antykoncepcji: jeśli w ciągu poprzedniego miesiąca nie była stosowana antykoncepcja hormonalna. Implant podskórny należy zakładać pomiędzy 1. a 5. dniem cyklu miesiączkowego, nawet jeśli kobieta wciąż krwawi (1 dzień cyklu jest pierwszym dniem krwawienia miesiączkowego). Jeśli implant podskórny został założony w sposób zalecany, nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji. Jeśli termin założenia implantu podskórnego odbiega od zalecanego, należy doradzić kobiecie stosowanie przez 7 dni po założeniu implantu podskórnego metody barierowej. Jeśli miał miejsce stosunek płciowy, należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Zastąpienie implantem podskórnym Implanon NXT innej hormonalnej metody antykoncepcji. Zmiana ze złożonej antykoncepcji hormonalnej (złożone doustne środki antykoncepcyjne, system terapeutyczny dopochowu lub system transdermalny). Preferuje się, aby implant podskórny zakładać w następnym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancję czynne stosowanego dotychczas złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego lub w dniu usunięcia systemu terapeutycznego dopochowu lub systemu transdermalnego. Należy zalecić implant podskórny najpóźniej w następnym dniu po planowanej przerwie w stosowaniu doustnego środka antykoncepcyjnego, systemu terapeutycznego dopochowu, systemu transdermalnego lub tabletek zawierających placebo w ramach poprzedniego cyklu stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, kiedy należałoby rozpocząć następny cykl stosowania. Nie wszystkie metody antykoncepcyjne (system transdermalny, system terapeutyczny dopochowu) są dostępne w każdym kraju. Jeśli implant podskórny został założony w sposób zalecany, nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji. Jeśli termin założenia implantu podskórnego odbiega od zalecanego, należy doradzić kobiecie stosowanie przez 7 dni po założeniu implantu podskórnego metody barierowej. Jeśli miał miejsce stosunek płciowy, należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Zmiana z antykoncepcji hormonalnej, zawierającej wyłącznie prostagsten (tabletki zawierające tylko prostagsten, iniekcje, implant, system terapeutyczny domacizny uwalniający prostagsten (ang. IUS)). Istnieje kilka metod antykoncepcji zawierających tylko prostagsten, w związku z tym założenie implantu podskórnego powinno być wykonane następująco: iniekcja: implant podskórny należy założyć w dniu, w którym wypada następna iniekcja; Tabletki zawierające tylko prostagsten: pacjentka może przejść z tabletki zawierającej tylko prostagsten na stosowanie implantu podskórnego Implanon NXT w dowolnym dniu miesiąca. Implant podskórny powinien być założony w ciągu 24 godzin od przyjęcia ostatniej tabletki. Implant podskórny i (lub) system terapeutyczny domacizny uwalniający prostagsten (IUS): należy zalecić implant podskórny w tym samym dniu, w którym poprzedni implant podskórny lub IUS jest usuwany. Jeśli implant podskórny został założony w sposób zalecany, nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji. Jeśli termin założenia implantu podskórnego odbiega od zalecanego, należy doradzić kobiecie stosowanie przez 7 dni po założeniu implantu podskórnego metody barierowej. Jeśli miał miejsce stosunek płciowy, należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Po aborcji lub poronieniu. W pierwszym trymestrze ciąży: implant podskórny powinien być założony w ciągu pierwszych 5 dni po poronieniu lub aborcji w pierwszym trymestrze ciąży. W drugim trymestrze ciąży: implant podskórny należy zakładać w 21. do 28. dnia po poronieniu w drugim trymestrze ciąży. Jeśli implant podskórny został założony w sposób zalecany, nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji. Jeśli termin założenia implantu podskórnego odbiega od zalecanego, należy doradzić kobiecie stosowanie przez 7 dni po założeniu implantu podskórnego metody barierowej. Jeśli miał miejsce stosunek płciowy, należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Po porodzie. Kobiety nie karmiące piersią: implant podskórny należy zakładać w 21. do 28. dnia po porodzie. Jeśli implant podskórny został założony w sposób zalecany, nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji. Jeśli implant podskórny został założony później niż 28 dni po porodzie, należy doradzić kobiecie stosowanie przez 7 dni po założeniu implantu podskórnego metody barierowej. Jeśli miał miejsce stosunek płciowy, należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Karmienie piersią: implant podskórny należy założyć cztery tygodnie po porodzie). Należy doradzić kobiecie stosowanie metody barierowej przez 7 dni po założeniu implantu podskórnego. Jeśli miał miejsce stosunek płciowy, należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Jak zakładać Implanon NXT. Aby zapewnić skuteczne działanie oraz niepokłóćne umieszczenie implantu podskórnego Implanon NXT, konieczne jest prawidłowe i ostrożne jego podskórne założenie w ramie ręki niedominującej, zgodnie z instrukcją. Fachowy personel medyczny oraz pacjentka powinni mieć sprawdzić obecność implantu podskórnego palpacyjnie po jego wprowadzeniu. Implant podskórny należy umieścić podskórnie bezpośrednio pod skórę po wewnętrznej stronie górnej części ramienia ręki niedominującej. Implanon NXT powinien być założony głębiej niż podskórnie (głębokość założenia) może być niewyuczulany palpacyjnie, co może utrudnić jego lokalizację i (lub) usunięcie. Jeśli implant podskórny zostanie umieszczony głęboko, nerwy lub naczynia krwionośne mogą ulec uszkodzeniu. Głębokość lub nieprawidłowe założenie implantu podskórnego może doprowadzić do wystąpienia parastezji (w związku z uszkodzeniem nerwu) oraz do przemieszczenia implantu podskórnego (w związku z umieszczeniem domięśniowym lub powięziowym), a w rzadkich przypadkach może dojść do wystąpienia doznaczeniowego. Zakładanie implantu podskórnego Implanon NXT powinno odbywać się w warunkach aseptycznych i być przeprowadzone przez fachowy personel medyczny zaznajomiony z procedurą. Zakładanie implantu podskórnego Implanon NXT przeprowadza się wyłącznie przy pomocy specjalnie opracowanego aplikatora. Procedura zakładania implantu podskórnego. Aby upewnić się, że implant podskórny został założony bezpośrednio pod skórę, fachowy personel medyczny powinien ustawić się w taki sposób, aby widział przeświecanie się wprowadzanej igły obserwując aplikator z boku, a nie znad ramienia. Obserwowane z boku miejsce założenia oraz ruchy igły bezpośrednio pod skórą będą wyraźnie widoczne. Jeśli po założeniu nie można wyczuć implantu podskórnego palpacyjnie. W przypadku, gdy implantu podskórnego nie można wyczuć palpacyjnie lub istnieją wątpliwości, czy został założony może to oznaczać, że implant podskórny nie został założony lub został umieszczony głęboko. Należy sprawdzić aplikator. Igła powinna być całkowicie cofnięta, a jedynie fioletowe zakończenie obturatora powinno być widoczne. Należy zastosować inne metody w celu potwierdzenia obecności implantu podskórnego. Ponieważ implant podskórny nie przepuszcza promieni rentgenowskich odpowiednio metody lokalizowania to dwumyślnie przesświetlenie rentgenowskie oraz tomografia komputerowa (ang. *CT scan, computerized tomography*). Można wykorzystać ultrasonografię (ang. *USS, ultrasound scanning*) z zastosowaniem głowicy liniowej o częstotliwości (10 MHz) lub rezonans magnetyczny (ang. *MRI, magnetic resonance imaging*). Jeśli nie można wyczuć implantu podskórnego wykorzystując powyższe metody obrazowania, należy zmierzyć stężenie etonogestrelu we krwi pacjentki. W takim przypadku należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego, który dostarczy stosowną instrukcję postępowania (protokół). Do czasu potwierdzenia obecności implantu podskórnego Implanon NXT, pacjentka musi stosować niehormonalną metodę antykoncepcji. Implant podskórny umieszczone głęboko należy zlokalizować i usunąć jak najszybciej, aby uniknąć możliwości przemieszczenia się ich w odległe miejsce. W jaki sposób usunąć Implanon NXT. Implant podskórny może usunąć w warunkach aseptycznych wyłącznie fachowy personel medyczny, który dobrze zna tę technikę usuwania. Osoby nieobeznane z techniką usuwania implantu podskórnego powinny zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego w celu uzyskania dodatkowych informacji. Przed rozpoczęciem procedury usuwania implantu podskórnego, fachowy personel medyczny powinien ocenić umiejscowienie implantu podskórnego. Implant podskórny należy zlokalizować w ramieniu palpacyjnie. Jeśli implant podskórny jest niewyczuwalny palpacyjnie, należy sprawdzić w Karcie Ostrzeżeń dla Pacjenta lub w dokumentacji medycznej, w którym ramieniu znajduje się implant podskórny. Jeśli nie da się wyczuć implantu podskórnego, mógł zostać umiejscowiony głęboko lub przemieszczyć się. Należy mieć wgląd na to, że implant podskórny może leżeć w poblizu naczyń krwionośnych i nerwów. Niewyczuwalne palpacyjnie implanty podskórne mogą usunąć wyłącznie fachowy personel medyczny, który ma doświadczenie w usuwaniu głęboko położonych implantów podskórnych i dobrze zna metody lokalizowania implantu podskórnego oraz budowę anatomiczną ramienia. Należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego w celu uzyskania dodatkowych informacji. Lokalizacja i usuwanie niewyczuwalnego palpacyjnie implantu podskórnego. W rzadkich przypadkach zgłaszano przemieszczenie implantu podskórnego; zwykle jest to niewielkie przemieszczenie w stosunku do miejsca pierwotnej lokalizacji, ale może spowodować, że wykrycie pierwotnego umiejscowienia implantu podskórna będzie niemożliwe. Implant podskórny, który został umieszczony głęboko lub przemieszczyć się, może nie być wyczuwalny metodą palpacyjną i dlatego, jak opisano poniżej w celu jego zlokalizowania konieczne może być wykorzystanie technik obrazowych. Przed próbą usunięcia implantu podskórnego niewyczuwalnego palpacyjnie zawsze należy najpierw go zlokalizować. Ponieważ implant podskórny nie przepuszcza promieni rentgenowskich, odpowiednie metody jego lokalizowania to dwumyślnie przesświetlenie rentgenowskie oraz tomografia komputerowa (CT). Można wykorzystać ultrasonografię (USS) z zastosowaniem głowicy liniowej o częstotliwości (10 MHz) lub rezonans magnetyczny (MRI). Po zlokalizowaniu implantu podskórnego w ramieniu, powinien go usunąć fachowy personel medyczny, który ma doświadczenie w usuwaniu głęboko położonych implantów podskórnych i dobrze zna budowę anatomiczną ramienia. Należy rozważyć wykorzystanie ultrasonografu w czasie wykonywania zabiegu usunięcia implantu podskórnego. Jeśli w wielu próbach usunięcia implantu podskórnego nie uda się zlokalizować w ramieniu, należy rozważyć zastosowanie metod obrazowych klatki piersiowej, ponieważ w wyjątkowo rzadkich przypadkach zgłaszano przemieszczenie implantu podskórnego do naczyń płucnych. Jeśli implant podskórny zostanie zlokalizowany w klatce piersiowej, w celu jego usunięcia konieczne może być przeprowadzenie zabiegu operacyjnego lub zastosowanie metod wewnątrznaczyniowych; należy skonsultować się z fachowym personelem medycznym, zaznajomionym z znaną klatką piersiową. Jeśli w jakimkolwiek momencie te metody obrazowania zawiądują, w celu zlokalizowania implantu podskórnego można zmierzyć stężenie etonogestrelu we krwi. Należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym w celu uzyskania dalszych wskazówek. Jeśli należy przemieścić się w obrębie ramienia, usunięcie może wymagać drobnego zabiegu chirurgicznego z większym nacięciem lub zabiegu chirurgicznego w sali operacyjnej. Procedura usunięcia implantu podskórnego założonego głęboko powinna być przeprowadzona ostrożnie, aby uniknąć uszkodzenia struktury nerwu lub naczyń krwionośnych w ramieniu. Niewyczuwalne palpacyjnie i głęboko umieszczone implanty podskórne powinien usunąć fachowy personel medyczny, który dobrze zna budowę anatomiczną ramienia i procedury usuwania głęboko położonych implantów podskórnych. Zdecydowanie nie zaleca się przeprowadzania zwiadowczego zabiegu chirurgicznego bez wcześniejszego ustalenia lokalizacji implantu podskórnego. Należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym w celu otrzymania dalszych wskazówek. Jak wymieniać Implanon NXT. Po usunięciu poprzedniego implantu podskórnego nowy może być założony od razu. Jak zakładać Implanon NXT. Nowy implant podskórny można założyć w to samo ramię i często powinno to samo nacięcie, przez które był używany poprzedni implant podskórny, pod warunkiem że miejsce nacięcia jest prawidłowo położone, tj. znajduje się w odległości 8–10 cm od nadkłyki przyśrodkowego kości ramiennej, 3–5 cm od tyłu (poniżej) od brzozy (rowka). Jeśli wykorzystywane będzie to samo nacięcie, należy zmieścić miejsce zakładania implantu podskórnego poprzez wystąpienie lekkiego znieczulającego (np. 2 ml 1% roztworu lidokainy) bezpośrednio pod skórę, blisko nacięcia wzdłuż „kanalu wprowadzającego implantu podskórnego” oraz przestrzegając instrukcji. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; Występowanie obecnie złośliwych chorób zakrzepowo-zatorowych; Występowanie lub podjęcie nowotworów złośliwych zależnych od hormonów płciowych; Występowanie guzów wątroby (łagodnych lub złośliwych) obecnie lub w wywiadzie; Występowanie obecnie lub w wywiadzie ciężkich chorób wątroby, do czasu powrotu wskaźników czynności wątroby do normy; Krwawienie z dróg rodnych o nieznanym przyczynie. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Jeśli u pacjentki stwierdzono zeszła krwawość z chorób i (lub) czynników ryzyka wymienionych powyżej, korzyść ze stosowania prostagstenu należy wyważyć względem potencjalnego ryzyka i przedyskutować to z kobietą przed podjęciem przez nią decyzji o założeniu implantu podskórnego Implanon NXT. W przypadku nasilenia, zaostżenia lub pojawienia się po raz pierwszy któregokolwiek ze stanów opisanych powyżej kobieta powinna skontaktować się z fachowym personelem medycznym. Fachowy personel medyczny zdecydować wówczas, czy zaprzestać stosowania implantu Implanon NXT. Rak piersi. Ryzyko raka piersi zwiększa się generalnie z wiekiem. W czasie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych ryzyko rozpoznania raka piersi w niewielkim stopniu wzrasta. Zwiększone ryzyko stopniowo zmniejsza się w ciągu 10 lat od zaprzestania stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych i nie jest związane z długością okresu ich stosowania, ale z wiekiem kobiety w czasie, gdy je stosowała. Spodziewaną liczbę zdiagnozowanych przypadków raka piersi na 10 000 kobiet, które stosują złożone doustne środki antykoncepcyjne (do 10 lat po zaprzestaniu ich stosowania), w porównaniu z grupą kobiet nigdy nie stosujących takich produktów leczniczych, wyliczono dla odpowiadających grup wiekowych w tym samym przedziale czasu na: 4,5/16 (16–19 lat), 17,1/16 (20–24 lata), 48,7/44 (25–29 lat), 110,1/100 (30–34 lata), 180,1/60 (35–39 lat) i 260,2/30 (40–44 lata). Ryzyko u kobiet stosujących środki antykoncepcyjne, zawierające wyłącznie prostagsten, jest prawdopodobnie porównywalne do przypadku kobiet, stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Jednakże w przypadku tych produktów leczniczych, dane w mniejszym stopniu pozwalają na wyłączenie wątpliwości. Zwiększenie ryzyka związanego z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi jest niewielkie, w porównaniu z ryzykiem zachorowania na raka piersi przez całe życie. Nowotwory piersi zdiagnozowane u kobiet stosujących doustne produkty antykoncepcyjne są zwykle mniej zaawansowane niż u kobiet nie stosujących doustnej antykoncepcji. Zwiększone ryzyko, obserwowane u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne, może wiązać się z wcześniejszą diagnozą, biologicznym działaniem doustnych środków antykoncepcyjnych lub skojarzeniem obu tych czynników. Choroba wątroby. W przypadku wystąpienia objawów lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby, kobietę należy skierować do specjalisty. Zakrzepowo- i inne zaburzenia naczyniowe. Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (estrogen + prostagsten) ze zwiększoną zachorowalnością na złąną chorobę zakrzepowo-zatorową (zakrzepicę żył głębokich oraz zatorowość płucną) i łecnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (zawał mięśnia sercowego i udar mózgu). Kliniczne znaczenie tych obserwacji dla etonogestrelu (biologicznie czynnego metabolitu desogestrelu), prostagstenowego środka antykoncepcyjnego bez dodatku składnika estrogenowego jest nieznane. Ograniczone dane epidemiologiczne nie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka wystąpienia złośliwych chorób zakrzepowo-zatorowych lub tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u kobiet stosujących implant, jednakże w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki tych chorób u kobiet stosujących implanty etonogestrelu. Zaleca się dokonanie oceny czynników zwiększających ryzyko wystąpienia złośliwych chorób zakrzepowo-zatorowych lub tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u kobiet stosujących implanty. Kobiety z chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie należy przestrzec przed możliwością nawrotu choroby. W przypadku wystąpienia zakrzepienia implantu podskórnego należy usunąć. Usunięcie implantu podskórnego należy rozważyć także w przypadku długotrwałego unieruchomienia w skutek operacji lub choroby. Podwyższone ciśnienie tętnicze. Jeśli w czasie stosowania implantu podskórnego Implanon NXT dojdzie do rozwoju nadciśnienia lub jeśli znaczące zwiększenie wartości ciśnienia tętniczego nie odpowiada w sposób zadowalający na leczenie przeciwnadciśnieniowe, należy zaprzestać stosowania implantu podskórnego Implanon NXT. Metabolizm węglowodanów. Stosowanie środków antykoncepcyjnych zawierających prostagsteny może wpływać na obwodową insulinooporność oraz tolerancję glukozy. Długość cyklu w ciąży wykryć należy starannie monitorować w pierwszych miesiącach stosowania implantu podskórnego Implanon NXT. Ostuda. W rzadkich przypadkach może wystąpić ostuda, szczególnie u kobiet, u których wystąpiła ona w okresie ciąży. W czasie stosowania implantu podskórnego Implanon NXT kobiety z tendencją do ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce i promieniowanie ultrafioletowe. Masa ciała. Działanie antykoncepcyjne implantu podskórnego Implanon NXT zależy od stężenia etonogestrelu w osoczu, które jest odwrotnie proporcjonalne do masy ciała i zmniejsza się wraz z upływem czasu po wprowadzeniu implantu podskórnego. Doświadczenie kliniczne, w trzecim roku stosowania u kobiet z większą masą ciała jest ograniczone. Dlatego nie można wykluczyć, że skuteczność antykoncepcyjna u tych kobiet w trzecim roku stosowania implantu podskórnego będzie zmniejszona w porównaniu z grupą kobiet o prawidłowej masie ciała. Fachowy personel medyczny może, zatem rozważyć wcześniejszą wymianę implantu podskórnego u kobiet z nadwagą. Powikłania w czasie zakładania implantu podskórnego. Zakładanie przypadki przemieszczenia się implantu podskórnego w obrębie ramienia zmniejsza pierwotnego umiejscowienia, które mogły być związane z głębokim założeniem implantu podskórnego lub siły zewnętrzne działania (np. manipulacji przy implantacji lub uprawiania sportów kontaktowych). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano także rzadkie przypadki zlokalizowania implantu podskórnego w naczyniach krwionośnych ramienia oraz w tętnicy płucnej, które mogły być związane z głębokim założeniem implantu podskórnego lub umieszczeniem go wewnątrz naczyń. W przypadkach, gdy implant podskórny przemieści się w obrębie ramienia względem pierwotnego umiejscowienia, zlokalizowanie implantu podskórnego może być trudniejsze, a usunięcie może wymagać drobnego zabiegu chirurgicznego z większym nacięciem lub zabiegu chirurgicznego w sali operacyjnej. W przypadkach, gdy implant podskórny przemieści się do tętnicy płucnej, konieczne może być zastosowanie metod wewnątrznaczyniowych lub przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego. Jeżeli w jakimkolwiek czasie implant podskórny jest niewyczuwalny palpacyjnie, należy go zlokalizować i zaleca się usunięcie implantu podskórnego tak szybko, jak to tylko możliwe z medycznego punktu widzenia. Jeśli implant podskórny nie zostanie usunięty, działanie antykoncepcyjne oraz ryzyko działań niepożądanych prostagstenu mogą trwać przez dłuższy okres czasu, niż zyczy sobie tego kobieta. Implant podskórny może ulec wysuszenia, szczególnie, jeśli nie został wprowadzony zgodnie z instrukcjami podanymi lub wskutek miejscowego stanu zapalnego. Torbiele jątkowe. Przy stosowaniu hormonalnych środków antykoncepcyjnych o małych dawkach może dojść do nadmiernego rozwoju pęcherzyków jajnikowych, tak że osiągną one rozmiary większe niż w prawidłowym cyklu. Zazwyczaj, powiększone pęcherzyki zanikają samoistnie. Często nie dają objawów; w pewnych przypadkach mogą być przyczyną łagodnego bólu brzucha. Rzadko wymagają interwencji chirurgicznej. Cięża pozamacznicza. Ochrona przed ciężką pozamaczniczą, jaką dają tradycyjne środki antykoncepcyjne zawierające tylko prostagsten, nie jest tak duża, jak w przypadku złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, co jest związane z częstszym występowaniem owulacji. Pomimo, że Implanon NXT będzie hamował owulację, cięża pozamacznicze należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej w kontekście z zatrzymaniem miesiączki i bólami brzucha. Zaburzenia psychiczne. Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Depresja może mieć ciężkie przebiegi i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultować się z lekarzem. Inne warunki. W okresie ciąży i stosowania hormonalnych płciowych zgłaszano występowanie następujących chorób, ale nie ustalono ich związku z zastosowaniem prostagstenu: żółtaczka i (lub) świąd związane z cholestazą; kamica żółciowa; porfiria; toczень rumieniowaty układowy; zespół hemolityczno-moznowy; pławizna Sydenhama; opryszczka ciężkomy; utrata słuchu związana z otosklerozą oraz (diedziczny) obrzęk naczynioruchowy. Badanie lekarskie i (lub) wizyta u lekarza. Przed założeniem lub wymianą implantu podskórnego Implanon NXT należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) oraz upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Należy zmierzyć ciśnienie krwi oraz przeprowadzić badanie przedmiotowe, uwzględniając przeciwwskazania oraz ostrzeżenia. Zaleca się, aby kobieta zgłosiła się na badanie kontrolne 3 miesiące po założeniu implantu podskórnego Implanon NXT. W czasie badania kontrolnego należy wykonać pomiar ciśnienia krwi oraz zapisać pacjentkę, czy ma jakiegokolwiek pytania lub skargi oraz czy wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane. Częstość i rodzaj następnych badań okresowych należy dostrzosać w sposób indywidualny, według oceny klinicznej. Implant podskórny powinien być wyczuwalny palpacyjnie podczas każdej wizyty kontrolnej. Należy poinformować pacjentki, że jeśli nie mogą wyczuć implantu podskórnego, powinny jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w dowolnym momencie między wizytami kontrolnymi. Należy poinformować pacjentkę, że Implanon NXT nie chroni przed zakażeniem HIV (AIDS) i innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową. Zmniejszona skuteczność podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych. W przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych zmniejszających stężenie etonogestrelu w osoczu skuteczność implantu Implanon NXT może się zmniejszyć. Zmiana profilu krwawień z dróg rodnych. W czasie stosowania implantu Implanon NXT kobiety mogą zaobserwować zmiany w krwawieniu miesiączkowym, których nie da się przewidzieć przed założeniem implantu podskórnego. Zmiana dotyczy pojawienia się nieregularnych krwawień miesiączkowych (brak krwawień miesiączkowych, rzadko występujące, częste lub ciężkie krwawienia miesiączkowe), intensywności krwawień miesiączkowych (zwiększona lub zmniejszona) lub czasu trwania krwawienia miesiączkowego. Brak krwawień miesiączkowych obserwowano u 1 na 5 kobiet, natomiast u innych 1 na 5 kobiet obserwowano częste i (lub) przedłużające się krwawienia miesiączkowe. Na podstawie przebiegu krwawień miesiączkowych w czasie pierwszych trzech miesięcy krwawień kobiet może określić przebieg kolejnych. Informacja, poradnictwo oraz stosowanie kalendarzy krwawień miesiączkowych może poprawić stopień akceptacji przez kobietę nowego profilu krwawień. Ocena krwawienia z dróg rodnych powinna być przeprowadzona ad hoc i może uwzględnić badanie w celu wykluczenia choroby ginekologicznej lub upewnienia się, że pacjentka nie jest w ciąży. Zmianie lub wygięciu implantu in situ. Zgłaszano przypadki złamania lub wygięcia implantu podskórnego znajdującego się w ramieniu pacjentki, co mogło być spowodowane przez działanie silnych zewnętrznych. Zgłaszano również przypadki przemieszczenia się fragmentu złamanego implantu podskórnego w obrębie ramienia. Dane in vitro wskazują, że w razie złamania lub wygięcia implantu podskórnego szybkość uwalniania etonogestrelu może być nieznacznie zwiększona. Nie jest spodziewane, by zmiana ta miała jakiegokolwiek znaczenie kliniczne. Jednak w razie złamania implantu podskórnego należy go usunąć i ważne jest, by podczas usuwania implantu podskórnego w ciele pacjentki nie pozostała żadna jego część. **Działania niepożądane:** W czasie stosowania implantu Implanon NXT kobiety mogą zaobserwować zmiany w krwawieniu miesiączkowym, których nie da się przewidzieć przed założeniem implantu podskórnego. Zmiana dotyczy pojawienia się nieregularnych krwawień miesiączkowych (brak krwawień miesiączkowych, rzadko występujące, częste lub ciężkie krwawienia miesiączkowe), intensywności krwawień (zwiększona lub zmniejszona) lub czasu trwania krwawienia miesiączkowego. Brak krwawień miesiączkowych obserwowano u 1 na 5 kobiet, natomiast u kolejnych 1 na 5 kobiet obserwowano częste i (lub) przedłużające się krwawienia miesiączkowe. Rzadko obserwowano objawy krwawienia miesiączkowego. Zgłaszane w badaniach klinicznych zmiany w krwawieniach miesiączkowych były najczęstszym powodem zaprzestania terapii (około 11%). Na podstawie przebiegu krwawień miesiączkowych w czasie pierwszych trzech miesięcy krwawień kobiet może określić przebieg kolejnych. Zgłaszane w badaniach klinicznych możliwe działania niepożądane: Bardzo często (≥1/10): zakażenia pochwy, bóle głowy, trądzik, tikiświec piersi, ból pierśi, nieregularne krwawienia miesiączkowe, zwiększenie masy ciała. Często (≥1/100 do ≥1/10): zwiększenie apetytu, chwiejność emocjonalna, obniżony nastrój, nerwowość, zmniejszone libido, zawroty głowy, uderzenia gorąca, ból brzucha, nudności, wzdęcia, hysienie, bóle kręgosłupa, zwiększone owłosienie, torbiele jajników, ból w miejscu wprowadzenia implantu podskórnego, reakcja w miejscu wprowadzenia implantu podskórnego, uczucie zmęczenia, objawy grypopodobne, ból, zmniejszenie masy ciała. Nierzby często (≥1/1000 do ≥1/100): zapalenie gardła, katar, zakażenie układu moczowego, nadwrażliwość, niepokój, bezsenność, migrena, senność, wymioty, zaparcia, biegunka, nadmierne owłosienie, wysypka, świąd, bóle pleców, bóle stawów, bóle mięśni, bóle kostno-mięśniowe, dysuria, nadmierne wydzielina z dróg rodnych, dyskomfort w obrębie sromu i pochwy, mlekotok, powiększenie piersi, swąd narządów płciowych, gorączka, obrzęki. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, w rzadkich przypadkach, zaobserwowano znanie kliniczne zwiększenie ciśnienia tętniczego. Odnotowano również występowanie łokotku. Może wystąpić reakcja anafilaktyczna, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, pogorszenie się obrzęku naczynioruchowego i (lub) pogorszenie się dziecięcego obrzęku naczynioruchowego. W czasie zakładania i usuwania implantu podskórnego może dojść do powstania zasinienia, w tym krwawień w niektórych przypadkach, niewielkie miejscowe podrażnienia, a także może wystąpić ból lub świąd. W miejscu zakładania implantu podskórnego może dochodzić do procesów włóknienia, może dojść do formowania blizn lub rozwinięcia ropnia. Może wystąpić parastezja lub objawy przypominające parastezję. Zgłaszano przypadki zewnętrznego wydalenia implantu podskórnego lub jego przemieszczenia w tym, w rzadkich przypadkach przemieszczenia do klatki piersiowej. W rzadkich przypadkach implanty podskórne zlokalizowały w naczyniach krwionośnych, w tym w tętnicy płucnej. W niektórych przypadkach, gdy implant podskórny zlokalizowano w tętnicy płucnej zgłaszano ból w klatce piersiowej i (lub) zaburzenia oddychania (takie jak duszność, kaszel, krwiotękanie); w innych przypadkach nie zgłaszano żadnych objawów. W przypadku nieprzeżycia zaleceń implant podskórny może zostać założony nieprawidłowo; może także pojawić się trudność ze zlokalizowaniem i usunięciem implantu podskórnego. W czasie usuwania implantu podskórnego może być konieczny zabieg chirurgiczny. W rzadkich przypadkach odnotowano ciężką pozamaczniczą. U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wystąpić liczne (ciężkie) działania niepożądane. Są to: złyńa choroba zakrzepowo-zatorowa, tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, nowotwory zależne od hormonów (np. rak wątroby, rak piersi) oraz ostuda. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Organon Polska Sp. z o.o., ul. Marszałkowska 126/134, 00-008 Warszawa. **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** 21319. Pozwolenie wydane przez Prezesa URPLWiMPiB. **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:** Lek wydawany na receptę. Przed przepisaniem tego produktu leczniczego należy zapoznać się z treścią pełnej Charakterystyki produktu leczniczego. **Data aktualizacji** CHPL: 20.07.2022

Nazwa produktu leczniczego: Cerazette, 75 µg, table. powłokane. **Postać, skład jakościowy i ilościowy:** Każda tabletki powłokana zawiera 75 µg desogestrelu (*Desogestrelum*). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera około 55 mg laktozy jednorodnej. **Wskazania do stosowania:** Antykoncepcja. **Dawkowanie i sposób podawania:** Tabletki przyjmuje się raz na dobę o tej samej porze dnia, popijając niewielką ilością płynu. Pierwszą tabletkę należy przyjąć pierwszego dnia cyklu tzn. pierwszego dnia miesiączki. Tabletki należy przyjmować przez 28 dni, przyjmując je zgodnie z kierunkiem

strzałek na opakowaniu. Przyjmowanie tabletek z następnego opakowania należy rozpocząć natychmiast po zakończeniu poprzedniego opakowania. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą; żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; występowanie, obecnie lub w przeszłości, ciężkich chorób wątroby – do czasu, gdy parametry biochemiczne czynności wątroby nie wrócą do normy; obecność lub podejrzenie hormonalnie zależnych nowotworów, krwawienie z pochodzący o nieznaną przyczynę. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ryzyko wystąpienia raka piersi u pacjentek stosujących środki antykoncepcyjne zawierające tylko progestageny, takie jak Cerazette, jest podobne jak to obserwowane podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. W przypadku progestagenów ryzyko to jest jednak słabiej wyrażone. Nie można wykluczyć biologicznego wpływu progestagenów na raka wątroby. U pacjentek z rakiem wątroby również konieczne jest dokładne, indywidualne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka stosowania tych hormonów. W przypadku ostrych lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby pacjentka powinna zostać skierowana na badanie specjalistyczne. Jeśli w trakcie stosowania tabletek rozwinie się nadciśnienie tętnicze w stopniu istotnym klinicznie bądź wystąpią znaczne wzrosty ciśnienia tętniczego, które nie reagują na zastosowane leczenie nadciśnienia, wskazane jest przerwanie stosowania tabletek antykoncepcyjnych. W przypadku stwierdzenia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych należy zaprzestać przyjmowania produktu Cerazette. Zastępowanie przyjmowania tabletek należy rozważyć również w przypadkach, gdy konieczne jest unieruchomienie po operacji lub w powodu choroby. Kobiety, u których w przeszłości występowały zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, należy poinformować o niebezpieczeństwie ich ponownego wystąpienia. Progestageny mogą mieć wpływ na insulinooporność i tolerancję glukozy. Kobiety z cukrzycą przyjmujące środki antykoncepcyjne powinny być pod stałą opieką lekarza w ciągu pierwszych miesięcy stosowania. Produkt Cerazette hamuje owulację, jednakże cięża pozamaciczna powinna być brana pod uwagę podczas diagnostyki różnicowej zatrzymania miesiarki lub bólów brzucha u kobiet. Kobiety ze skłonnością do powstawania ostody podczas stosowania produktu Cerazette powinny unikać promieniowania słonecznego lub promieniowania ultrafioletowego. Obniżony nastroj i depresja to dobre znaki działania niepożądanego stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem. Skuteczność produktu leczniczego Cerazette może być zmniejszona w przypadku pominięcia tabletki, zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego lub jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, zmniejszających stężenie etonogestrelu, czynnego metabolitu doustnego w osoczu. Produkt leczniczy Cerazette zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktyki, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktyki nie powinny go stosować. Skuteczność produktu Cerazette może być zmniejszona wskutek pominięcia przyjęcia tabletki, wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz poddania równoczesnego stosowania innych produktów leczniczych. **Działania niepożądane:** *Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$):* zmienne nastroj, nasilone depresyjny, zmniejszone libido, ból głowy, nudność, trądzik, ból piersi, nieregularne krwawienia, brak krwawienia, zwiększenie masy ciała; *Nieczęsto ($\geq 1/1000$ do $<1/100$):* zapalenie pochwy, nietolerancja śladów kontaktowych, wymioty, dyszenie, białe krwawienia, torbiele jajników, uczucie zmęczenia; *Rzadko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$):* wysypka, pokrzywka, rumień guzowaty, reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, wystąpienie anafilaktycznej. U kobiet stosujących produkt Cerazette może pojawić się wydzielina z piersi. W rzadkich przypadkach zgłaszano dączę pozamaciczną. Dodatkowo, może pojawić się nasilenie wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Opisano wiele ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Są to zaburzenia zakrzepowo-zatorowe żył, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic, nowotwory zależne od hormonów (np. nowotwory wątroby, rak piersi), ostuda. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Organon Polska Sp. z o.o., ul. Marszałkowska 126/134, 00-008 Warszawa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 9257. **Kategoria dostawności:** Lek wydawany na receptę. Przed przepisaniem tego produktu leczniczego należy zapoznać się z treścią pełnej Charakterystyki produktu leczniczego. **Data aktualizacji:** 27.07.2021.

NAZWA PRODUKTU LECNICZEGO: NuvaRing, (0,120 mg + 0,015 mg)/24 h, System terapeutyczny dopochwowy. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I IŁOŚCIOWY:** NuvaRing zawiera 11,7 mg etonogestrelu (*Etonogestrelum*) i 1,2 mg etynyloestradiolu (*Ethinylestradiolum*). System terapeutyczny dopochwowy uwalnia etonogestrel i etynyloestradiol w średniej ilości odpowiednio 0,120 mg i 0,015 mg w ciągu 24 godzin, przez okres 3 tygodni. **POSTĄĆ FARMACEUTYCZNA:** System terapeutyczny dopochwowy. NuvaRing jest elastycznym, przezroczystym, bezbarwnym lub prawie bezbarwnym pierścieniem o średnicy zewnętrznej 54 mm. Średnica systemu terapeutycznego dopochwowego w przekroju wynosi 4 mm. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA:** Antykoncepcja NuvaRing jest przeznaczona dla kobiet w wieku rozrodczym. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu oceniono w grupie kobiet w wieku od 18 do 40 lat. Decyzja o przepisaniu systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:** Dawkowanie: Żeby działanie antykoncepcyjne było skuteczne, system terapeutyczny dopochwowy NuvaRing musi być stosowany zgodnie z zaleceniami (patrz „Jak stosować NuvaRing” i „Jak rozpocząć stosowanie systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing”). *Dieci i młodzie:* Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing u młodoży w wieku poniżej 18 lat. **Sposób podawania:** Jak stosować NuvaRing? Pacjentka umieszcza NuvaRing w pochwie samodzielnie. Lekarz powinien poinstruować pacjentkę, w jaki sposób zakładać i usuwać NuvaRing. W celu założenia systemu terapeutycznego dopochwowego pacjentka powinna przyjąć najwygodniejszą dla siebie pozycję, np. stojąc z jedną nogą uniesioną, siedząc w kucki lub leżąc. NuvaRing należy schować i umieścić w pochwie tak, aby nie przeszkadzał. Opcjonalnie system terapeutyczny dopochwowy można umieścić w pochwie za pomocą Aplikatora NuvaRing, który jest dystrybuowany osobno lub jest dołączony do opakowania. Aplikator NuvaRing może nie być dostępny we wszystkich krajach. Umieszczenie systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing w pochwie nie na zasadniczego znaczenia dla jego działania antykoncepcyjnego. Po założeniu systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing (patrz „Jak rozpocząć stosowanie systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing”), pozostaje on w pochwie nieprzerwanie przez 3 tygodnie. Należy zalczyć pacjentkom, aby regularnie sprawdzały obecność systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing w pochwie (na przykład przed i po stosunku płciowym). W razie przypadkowego wypadnięcia systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie „Postępowanie, gdy NuvaRing znajdzie się tymczasowo poza pochwą” (patrz również „Samotne wypadnięcie”). NuvaRing należy usunąć po 3 tygodniach stosowania, w tym samym dniu tygodnia, w którym był założony. Po przerwie w stosowaniu systemu terapeutycznego dopochwowego trwającej jeden tydzień, zakłada się nowy system terapeutyczny dopochwowy (np. jeśli NuvaRing założony w środę około godz. 22, należy go usunąć również w środę, 3 tygodnie później, około godziny 22. W następną środę należy założyć nowy system terapeutyczny dopochwowy). NuvaRing można usunąć, zaciepając palcem wskazującym o breg systemu terapeutycznego dopochwowego lub chwytając system terapeutyczny dopochwowy palcem wskazującym i środkowym i podciągając go. Zużyty system terapeutyczny dopochwowy należy włożyć do szuflki (przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci i zwierząt) i utylizować w sposób zgodny z zaleceniami podanymi w punkcie 6.6. Krwawienie z odstawienia występuje zwykle po upływie 2–3 dni po umieszczeniu systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing i może nie ustąpić całkowicie do czasu zakończenia nowego systemu terapeutycznego dopochwowego. **Stosowanie z innymi metodami dopochwowej antykoncepcji mechanicznej dla kobiet:** System terapeutyczny dopochwowy NuvaRing może utrudniać prawidłowe założenie i umieszczenie niektórych środków antykoncepcji mechanicznej dla kobiet, takich jak diaphragma, kapturek naszykowych lub prezerwatywa dla kobiet. Nie należy stosować tych metod antykoncepcji, jako dodatkowej metody antykoncepcji z systemem terapeutycznym dopochwowym NuvaRing. *W poprzednim cyklu nie stosowano hormonalnego środka antykoncepcyjnego* NuvaRing należy założyć pierwszego dnia naturalnego cyklu (tj. pierwszego dnia miesiączki). Można również rozpocząć stosowanie systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing między 2. a 5. dniem cyklu, ale w takim wypadku w czasie pierwszego cyklu przez pierwsze 7 dni stosowania NuvaRing zaleca się jednoczesne stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji. *Dotychczas stosowano złożone hormonalne środki antykoncepcyjne* NuvaRing należy założyć najpóźniej w dniu następującym po przerwie w stosowaniu tabletek lub systemu transdermalnego, stosowanego wcześniej złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, lub po okresie stosowania tabletek zawierających placebo. Jeżeli pacjentka regularnie i prawidłowo stosowała poprzednią metodę antykoncepcji i jeżeli jest pewne, że nie jest w ciąży, może zmienić dotychczasową złożoną antykoncepcję hormonalną na system terapeutyczny dopochwowy NuvaRing w dowolnym dniu cyklu. Przerwa w stosowaniu dotychczasowego środka antykoncepcyjnego nigdy nie powinna przekazać zaleczonego czasu. *Dotychczas stosowano antykoncepcję zawierającą tylko progestagen [minitabletki, implant lub iniekcje] lub system terapeutyczny domacjny uwalniający progestagen [IUS]* Stosowanie systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing zamiast minitabletki można rozpocząć w dowolnym dniu (w przypadku implantu i systemu – w dniu usunięcia implantu lub systemu, w przypadku iniekcji – w dniu następnego zaplanowanego wstrzyknięcia). Ale we wszystkich tych przypadkach przez pierwsze 7 dni stosowania NuvaRing należy dodatkowo stosować mechaniczną metodę antykoncepcji. **Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży:** Stosowanie systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing można rozpocząć natychmiast. Nie ma potrzeby jednoczesnego stosowania dodatkowych metod antykoncepcji. Jeśli założenie NuvaRing bezpośrednio po poronieniu wydaje się niewskazane, pacjentka powinna postępować według zaleceń podanych w punkcie: „W poprzednim cyklu nie stosowano hormonalnego środka antykoncepcyjnego”. W międzyczasie powinna stosować inną metodę antykoncepcji. **Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży:** Stosowanie systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing należy rozpocząć w czwartym tygodniu po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W razie późniejszego rozpoczęcia stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing, należy zalczyć jednocześnie stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwsze 7 dni stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing. Jeśli jednak w tym czasie miał miejsce stosunek, przed rozpoczęciem stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing należy wykluczyć ciążę lub pacjentka powinna poczekać do wystąpienia pierwszej miesiączki. **Niewłaściwe stosowanie NuvaRing:** Stosowanie systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing w sposób inny niż opisany w zaleceniami może zmniejszyć jego skuteczność antykoncepcyjną i pogorszyć kontrolę cyklu. Aby uniknąć utraty działania antykoncepcyjnego w wyniku niewłaściwego stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego, należy przestrzegać poniższych zasad: - **Postępowanie w wypadku dłuższej przerwy w stosowaniu NuvaRing** Pacjentka powinna jak najszybciej założyć nowy system terapeutyczny dopochwowy. Dodatkowo przez następne 7 dni należy stosować mechaniczną metodę antykoncepcji, takie jak prezerwatywa dla mężczyzn. Jeśli w czasie przerwy w stosowaniu systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing miał miejsce stosunek, należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Im przerwa w stosowaniu NuvaRing była dłuższa, tym ryzyko ciąży jest większe. - **Postępowanie, gdy NuvaRing znajdzie się tymczasowo poza pochwą** NuvaRing powinien się znajdować w pochwie nieprzerwanie przez okres 3 tygodni. W wypadku samodzielnego wypadnięcia systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing, należy go umyć w zimnej lub letniej (nie gorącej) wodzie i jak najszybciej ponownie założyć. Jeśli NuvaRing znajdował się poza pochwą przez czas **krótszy niż 3 godziny**, nie wypłynęło to na skuteczność antykoncepcyjną. Pacjentka powinna jak najszybciej ponownie założyć system terapeutyczny dopochwowy, nie później niż w ciągu 3 godzin od wypadnięcia. Jeśli pacjentka podejrzewa lub jest pewna, że NuvaRing znajdował się poza pochwą przez czas dłuższy niż **3 godziny w pierwszym lub drugim tygodniu** stosowania, skuteczność antykoncepcyjna systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing mogła się zmniejszyć. Pacjentka powinna jak najszybciej ponownie założyć system terapeutyczny dopochwowy. Dodatkowo przez okres pierwszych 7 dni stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing po jego ponownym założeniu należy stosować mechaniczne metody antykoncepcji, takie jak prezerwatywa dla mężczyzn. Im dłużej NuvaRing znajdował się poza pochwą i im bliżej planowanej przerwy w jego stosowaniu miało to miejsce, tym ryzyko ciąży jest większe. Jeśli pacjentka podejrzewa lub jest pewna, że NuvaRing znajdował się poza pochwą przez czas dłuższy niż **3 godziny w trzecim tygodniu** stosowania, skuteczność antykoncepcyjna systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing mogła się zmniejszyć. Pacjentka powinna wyzyczyć ten system terapeutyczny dopochwowy i wybrać jedno z dwóch poniższych rozwiązań: 1. Jak najszybciej założyć nowy system terapeutyczny dopochwowy NuvaRing. Uwaga: Założenie nowego systemu terapeutycznego dopochwowego oznacza rozpoczęcie następnego, trzytygodniowego okresu jego stosowania. Może to spowodować brak spodziewanego krwawienia z odstawienia. Może jednak pojawić się palnienie lub krwawienie śródcykliczne. 2. Oczekać do wystąpienia krwawienia z odstawienia i założyć nowy system terapeutyczny dopochwowy, nie później niż 7 dni (> 24 godziny) od czasu usunięcia lub samodzielnego wypadnięcia poprzedniego systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing. Uwaga: Powyższy sposób postępowania można przyjąć tylko wtedy, jeśli NuvaRing był stosowany w sposób nieprzerwany przez ostatnie 7 dni. Należy wziąć pod uwagę możliwość zajścia w ciążę w przypadku, gdy system terapeutyczny dopochwowy NuvaRing znajdował się poza pochwą przez niezmany okres czasu. Należy wykonać test ciążowy przed założeniem nowego systemu terapeutycznego dopochwowego. - **Postępowanie w wypadku dłuższego stosowania NuvaRing** Nie jest to zalecany sposób postępowania, jeśli system terapeutyczny dopochwowy NuvaRing był stosowany **nie dłużej niż 4 tygodnie**, skuteczność antykoncepcyjna jest zachowana. Pacjentka może zrobić jedynotygodniową przerwę w jego stosowaniu, a następnie założyć nowy system terapeutyczny dopochwowy. Jeśli NuvaRing stosowano **dłużej niż 4 tygodnie**, skuteczność antykoncepcyjna może być zmniejszona, a przed założeniem nowego systemu terapeutycznego dopochwowego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Jeśli pacjentka nie stosowała się do zaleczonego sposobu użycia systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing i w kolejnej przerwie w jego stosowaniu krwawienie z odstawienia nie wystąpiło, przed założeniem nowego systemu terapeutycznego dopochwowego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. **Jak opóźnić wystąpienie krwawienia lub przesuwać je w czasie** W wyjątkowych przypadkach, aby opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia, pacjentka może założyć nowy system terapeutyczny dopochwowy, opuszczając tygodniową przerwę w jego stosowaniu. Nowy system terapeutyczny dopochwowy można używać przez następne 3 tygodnie. W tym czasie może występować krwawienie śródcykliczne lub palnienie. Po tygodniowej przerwie w stosowaniu systemu terapeutycznego dopochwowego powraca się do normalnego stosowania NuvaRing. **Ab przesuwać** w czasie wystąpienie krwawienia z odstawienia i w innych dniach tygodnia niż ten, do którego pacjentka jest przyzwyczajona, pacjentka może skrócić kolejną przerwę w stosowaniu NuvaRing i dowolną liczbę dni. Im przerwa w stosowaniu systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing jest krótsza, tym większe jest prawdopodobieństwo braku krwawienia z odstawienia po jego usunięciu i wystąpienia krwawienia śródcyklicznego lub palnienia w czasie stosowania następnego systemu terapeutycznego dopochwowego. **PRZECIWWSKAZANIA:** Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeśli jakikolwiek z podanych objawów wystąpi po raz pierwszy w czasie stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing, należy jak najszybciej usunąć system terapeutyczny dopochwowy NuvaRing i wykluczyć ciążę. **Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej** - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa – czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich, zatorowść płucna. - znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S. - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem. - Wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka. **Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych** - tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe – czynne (np. zawal mięśnia sercowego) lub objawy podrodne (np. dławica piersiowa). Choroby naczyń mózgowych – czynny udar, przebyty udar lub objawy podrodne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny). - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykarđiolipiny, antykoagulant tczynowy). - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie. - Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak: cukrzyca z powikłaniami kardynalnymi, ciężkie nadciśnienie tętnicze, ciężka dyslipoproteemia. **Zapalenie trzustki** obecnie lub w przeszłości, jeśli współwystępuje z ciężką hipertriglicerydemią. **ciężka choroba wątroby** obecnie lub w przeszłości, tak długo jak parametry czynności wątroby nie powrócą do normy. **Występowanie obecnie lub w przeszłości nowotworów wątroby (łagodnych lub złośliwych).** Obecność lub podejrzenie złośliwych nowotworów narządów płciowych lub piersi zależnych od hormonów płciowych. **Krwawienia z pochodzący o nieznaną etiologię.** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Jednocześnie stosowanie systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing z produktami leczniczymi zawierającymi omtabitsur, parytapirerw, rytanowir oraz dasabuwir lub z produktami leczniczymi zawierającymi glekapirerw, pibrentasurw jest przeciwwskazane. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:** **Ostrzeżenia:** Jeżeli występuje krwotokowy z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing. W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy krwotokówkwalizacji z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zaledecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing. 1. **Zaburzenia układu krążenia** **Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej** - Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak system terapeutyczny dopochwowy NuvaRing może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem.** Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z systemem terapeutycznym dopochwowym NuvaRing, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. **Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.** - U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwine się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej). - Szacuje się że spośród 10 000 kobiet, które stosują małe dawki złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel, u około 6 kobiet*, w okresie roku rozwine się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Użytkano nie-jednoczesne wyniki dotychczas ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane ze stosowaniem systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel (relatywne ryzyko szacowane w zakresie od braku wzrostu, RR = 0,96, do prawie dwukrotnego wzrostu ryzyka, RR = 1,90). Przekłada się to na 6 do 12 przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie roku na 10 000 kobiet stosujących system terapeutyczny dopochwowy NuvaRing. - W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym. - Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1–2% przypadków. - U pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, kręgowych, nerkowych, lub w żyłach i tętnicach ślaskiów. - Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych na wystąpienie lub progresję żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. - Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Ciąża i laktacja”). **Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych** Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawalu mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwiennego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne. 2. **Nowotwory** - Badania epidemiologiczne wskazują, że długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych stanowi czynnik ryzyka rozwoju raka szyjki macicy u kobiet zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Wciąż istnieją jednak niejasności na temat tego, w jakim stopniu na wyniki tych badań wpływają czynniki współistniejące (np. różnice w liczbie partnerów seksualnych lub stosowanie mechanicznych metod antykoncepcji). Brak jest danych epidemiologicznych na temat ryzyka raka szyjki macicy u kobiet stosujących NuvaRing (patrz „Badanie lekarskie i lub konsultacja”). 3. **Metanazali** 54 badań epidemiologicznych wynika, że u kobiet stosujących złożoną doustną antykoncepcję hormonalną istnieje nieznacznie zwiększone ryzyko względne (RR = 1,24) raka piersi. Ryzyko to stopniowo zmniejsza się w czasie 10 lat po zaprzestaniu stosowania antykoncepcji. Ponieważ u kobiet poniżej 40. roku życia rak piersi występuje rzadko, zwiększona liczba rozpoznani raka piersi u kobiet obecnie lub w przeszłości stosujących złożoną doustną antykoncepcję hormonalną jest stosunkowo niewielka w porównaniu z ogólnym ryzykiem raka piersi. Przypadki raka piersi rozpoznane u kobiet, które kiedykolwiek stosowały antykoncepcję hormonalną, są na ogół mniej zaawansowane klinicznie niż przypadki rozpoznane u kobiet nigdy nie stosujących antykoncepcji. Obserwowane zwiększone ryzyko może być spowodowane wcześniejszym rozpoznaniem raka piersi u kobiet stosujących złożoną doustną antykoncepcję hormonalną, działaniem biologicznym tej metody antykoncepcji lub obu tych czynników łącznie. - W rzadkich przypadkach u kobiet stosujących złożoną doustną antykoncepcję hormonalną występowały łagodne, a jeszcze rzadziej złośliwe nowotwory wątroby. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadzą do zagrażających życiu krwawień i/oraz brzuszeny. Z tego względu u kobiet stosujących NuvaRing, u których występowały ostre ból brzucha, powiększenie wątroby lub objawy krwotoku wewnętrznego, należy w rozważeniu różnicowym wziąć pod uwagę możliwość nowotworu wątroby. 3.**Zwiększenie aktywności AIAT** - Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi omtabitsur, parytapirerw, rytanowir oraz dasabuwir z ryabinarią lub bez ryabinarią, zwiększenie aktywności aminotransferazy (AIAT) ponad 5-krotnie przekraczającej górną granicę normy (GGN) występowało istotnie częściej u kobiet przyjmujących produkty zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Dodatkowo także u pacjentek leczonych glekapirerwem, pibrentasurwem obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy (AIAT) u kobiet przyjmujących produkty zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. 4. **Inne zaburzenia** - U kobiet z hipertriglicerydemią lub wywiadem rodzinnym w tym kierunku, stosujących antykoncepcję hormonalną, może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki. - Mimo, że u wielu kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną odnotowano nieznaczny wzrost ciśnienia tętniczego, istotny wzrost ciśnienia jest rzadki. Dodatkowo nie ustalono związku między stosowaniem antykoncepcji hormonalnej, a nadciśnieniem tętniczym. Jednak w razie utrzymywania się istotnego wzrostu ciśnienia tętniczego w czasie stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing wskazane jest wystrzymanie się jego stosowania i rozpoczęcie leczenia nadciśnienia. Jeśli lekarz uzna to za stosowne, po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego za pomocą produktów leczniczych można powrócić do stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing. - Istnieją doniesienia o wystąpieniu lub zaostrzeniu następujących zaburzeń zatoru w okresie ciąży i podczas stosowania antykoncepcji hormonalnej, jakkolwiek brak jest jednoznacznych dowodów potwierdzających ich związek ze stosowaniem antykoncepcji żółtkaczki (lub) świad związane z cholestazą; kamicą żółciową; porfią; toczeni rumieniowatym układowy; zespół hemolityczno-mocznicy; pławiszcą Sydenhama; opryszczką ciężarnych; utratą schud spowodowaną otosklerozą. - Erogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy (dziedziczne) obrzęku naczynioruchowego. - Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą stwarzać konieczność odstawienia systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing do czasu normalizacji parametrów czynności wątroby. Nawrót żółtaczki cholestazy (ciężkiej) (lub) świadgi związanego z cholestazą, które występowały w okresie ciąży lub poprzedniego stosowania hormonów płciowych, narzuca potrzebę zaprzestania stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing. - Mimo, że estrogeny i progestageny mogą powodować oporność tkanki obwodowych na insulinę i wpływać na tolerancję glukozy, nie ma danych przemawiających za koniecznością zmiany schematu leczenia u kobiet chorych na cukrzycę, stosujących antykoncepcję hormonalną. Kobiety chorujące na cukrzycę, stosujące NuvaRing, powinny jednak pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską, zwłaszcza w czasie pierwszych kilku miesięcy stosowania. - Istnieją doniesienia na temat występowania nowych przypadków lub zaostrzenia przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u pacjentek przyjmujących hormonalne środki antykoncepcyjne, ale dowody na związek z ich stosowaniem nie są jednoznaczne. - Niekiedy występuje ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których występowała w okresie ciąży. Pacjenci ze skłonnością do występowania ostody powinny unikać promieniowania słonecznego lub promieniowania ultrafioletowego w czasie stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing. - Trudność z założeniem systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing lub tendencja do jego wypadania mogą występować w przypadku następujących chorób: wypadanie szyjki macicy, przepuklina pęcherza moczowego i (lub) odbytnicy, ciężkie lub nawykowe zaparcia. W bardzo rzadkich przypadkach donoszą, że NuvaRing został nieumyślnie założony w cewce moczowej i możliwe finalnie w pęcherzu moczowym. Dlatego też, w przypadku występowania objawów zapalenia pęcherza w diagnostyce różnicowej należy rozważyć niewłaściwe położenie systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing. - W czasie stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing może niekiedy występować zapalenie pochwy. Nie wykazano, aby leczenie zapalenia pochwy zmniejszało skuteczność systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing lub, aby stosowanie systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing wpływało na proces leczenia zapalenia pochwy. - Bardzo rzadko donoszą o przegięciu systemu terapeutycznego dopochwowego do tanki pochwy, wymagającym usunięcia przez lekarza. W niektórych przypadkach, kiedy tanka obrzęka system terapeutyczny dopochwowy, jego usunięcie wymagało przecięcia systemu terapeutycznego dopochwowego go bez konieczności nacięcia tanki wysylającej pochwą. - Obniżony nastroj i depresja to dobre znaki działania niepożądanego stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem. **Wymagane badania lekarskie** Przed rozpoczęciem dopochwowego NuvaRing należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego ręką oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania oraz ostrzeżenia. Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym ryzyka stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz o należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy. Należy również polecić kobietom dokładne przetrwanie ułotki i stosowanie się do znajdujących się w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny zostać dobrane na podstawie przyjętych zaleceń praktyki i dostosowane do każdej pacjentki. Należy poinformować kobiety, że hormonalne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową. **Zmniejszona skuteczność** Skuteczność systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing może być zmniejszona w wypadku nieprzestrzegania zaleceń lub jednoczesnego stosowania produktów leczniczych zmniejszających stężenie etynyloestradiolu i (lub) etonogestrelu w osoczu. **Zmniejszona kontrola cyklu** W czasie stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing mogą występować nieregularne krwawienia (plamienia) i krwawienia śródcykliczne. Jeśli nieregularne krwawienia są zjawiskiem nowym, a dotyczyłach w czasie poprawnego stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing cykle były regularne, należy rozważyć przyczyny pozahormonalne, wdrażając odpowiednie metody diagnostyczne dla wykluczenia choroby nowotworowej lub ciąży. Do metod tych może zaliczać zabieg wyłuszczenia jamy macicy. U niektórych kobiet krwawienie z odstawienia może nie wystąpić w czasie przerwy w stosowaniu systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing. Jeśli NuvaRing był stosowany zgodnie z zaleceniami, prawdopodobieństwo ciąży jest bardzo małe. Jeśli jednak NuvaRing nie był stosowany zgodnie z zaleceniami i nie wystąpiło spodziewane krwawienie z odstawienia lub jeśli spodziewane krwawienie nie wystąpiło dwukrotnie, przed kontynuowaniem stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. **Ekspozycja partnera na etynyloestradiol i etonogestrel** Wielkość ekspozycji na etynyloestradiol i etonogestrel w czasie stosowania i jej potencjalne znaczenie farmakologiczne dla partnera nie zostały określone. Użyczenie NuvaRing bardzo rzadko zgłaszano sytuacji uszkodzenia systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing w czasie stosowania. W związku z u

¹ Punkt szczytu z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

kodzeniem systemu terapeutycznego dopochwowego zgłaszano uszkodzenia ściany pochwy. Pacjentka powinna w takim przypadku usunąć uszkodzony system terapeutyczny dopochwowy i jak najszybciej założyć nowy, dodatkowo przez następnych 7 dni stosować mechaniczne metody antykoncepcji, takie jak prezerwatywa dla mężczyzn. Należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży, a pacjentka powinna się skontaktować z lekarzem. **Samiste wypadnięcie** Istnieją doniesienia o samistnym wypadnięciu systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing, na przykład z powodu niewłaściwego założenia systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing, w czasie usuwania tamponu, podczas stosunku lub w przypadku ciężkiego i nawykowego zapadnięcia. Wypadnięcie systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing niezaufowane przez dłuższy czas może spowodować brak skuteczności antykoncepcyjnej i (lub) wystąpienie krwawienia śródcyklowego. Z tych względów pacjentki powinny regularnie sprawdzać obecność systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing w pochwie (na przykład przed i po stosunku płciowym). Jeśli NuvaRing znajdował się poza pochwą przez czas **krótszy niż 3 godziny**, nie wpłynęło to na skuteczność antykoncepcyjną. Pacjentka powinna umyć system terapeutyczny dopochwowy w zimnej lub letniej (nie gorącej) wodzie i jak najszybciej założyć go ponownie, nie później niż w ciągu 3 godzin od wypadnięcia. Jeśli pacjentka podejrzewa lub jest pewna, że NuvaRing znajdował się poza pochwą przez czas **dłuższy niż 3 godziny**, skuteczność antykoncepcyjna może się zmniejszyć. W tym przypadku należy postępować zgodnie z instrukcją zawartą w punkcie 4.2. Postępowanie, gdy NuvaRing znajdzie się tymczasowo poza pochwą”**INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I INNE RODZAJE INTERAKCJI:** Uwaga: W celu określenia potencjalnych interakcji, należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi jednocześnie stosowanych produktów leczniczych. **Wpływ innych produktów leczniczych na system terapeutyczny dopochwowy NuvaRing** Mogą występować interakcje z produktami leczniczymi lub produktami ziołowymi, które indukują enzymy mikrosomalne, co może skutkować zwiększeniem klirensu hormonów płciowych i może prowadzić do wystąpienia krwawienia śródcyklowego i (lub) zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej. **Postępowanie** Indukcja enzymów może być widoczna już w kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów jest na ogół widoczna w ciągu kilku tygodni. Po zerwaniu leczenia, indukcja enzymów może utrzymywać się przez około 4 tygodnie. **Krótkotrwałe leczenie** Kobiety podczas leczenia produktami leczniczymi lub produktami ziołowymi indukującymi enzymy, w trakcie stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing powinny czasowo stosować mechaniczne metody antykoncepcji lub jeszcze jedną metodę antykoncepcji. Uwaga: systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing nie należy stosować z diafragmą, kapturkiem naszyjnym lub prezerwatywą dla kobiet. Antykoncepcja mechaniczna musi być stosowana przez cały okres jednoczesnego przyjmowania produktów leczniczych indukujących enzymy i przez 28 dni po ich odstawieniu. Jeśli jednocześnie stosowane produkty lecznicze indukujące enzymy przyjmowane są przez okres dłuższy niż 3 tygodnie stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego, następny system terapeutyczny dopochwowy należy zastąpić natychmiast, bez przerwy w stosowaniu systemu terapeutycznego dopochwowego. **Długotrwałe leczenie** Kobiętom długotrwałe leczonym produktami leczniczymi indukującymi enzymy wrażliwe na enzymy wrażliwe na enzymy, skutecznej, niehormonalnej metody antykoncepcji. W literaturze opisano następujące interakcje. **Substancje zwiększające klirens złożeń hormonalnych środków antykoncepcyjnych** Mogą występować interakcje z produktami leczniczymi lub produktami ziołowymi, które indukują enzymy mikrosomalne, zwłaszca enzymy cytochromu P450 (CYP), co może prowadzić do zwiększenia klirensu, powodującego zmniejszenie stężenia hormonów płciowych w osoczu i zmniejszenia skuteczności złożeń hormonalnych środków antykoncepcyjnych, w tym systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing. Do tych produktów należy fenytoina, fenobarbital, primidon, bosentan, karbamazepina, ryfampicina, a prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramet, felbamat, grzeźfulwina, niektóre inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. efawirenz) oraz produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). **Substancje wywierające różny wpływ na klirens złożeń hormonalnych środków antykoncepcyjnych** Jednoczesne podawanie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi wpływu połączeń inhibitorów proteazy HIV (np. neflwinar) i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (np. neflwinar) i (lub) połączeń z produktami leczniczymi wirusa zapalenia wątroby typu C (np. bocoprewir, telaprewir), może zwiększać lub zmniejszać skuteczność prostaglandyn. W tym etnogenezie, lub estrogeny w osoczu. W niektórych przypadkach wpływ netto tych zmian może mieć znaczenie kliniczne. **Substancje zmniejszające klirens złożeń hormonalnych środków antykoncepcyjnych** Kliniczne znaczenie potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów pozostaje nieznane. Jednoczesne podawanie silynych (np. ketokonazol, itraconazol, klarytromycyna) lub umiarkowanych (np. flukonazol, diltiazem, erytromycyna) inhibitorów CYP3A4 może zwiększać stężenie estrogenów lub prostaglandyn, w tym estrogenów. Zgłaszano przypadki uszkodzenia systemu terapeutycznego dopochwowego podczas jednoczesnego stosowania produktów dopochwowych, w tym przeciwczyźbycznych produktów leczniczych, antybiotyków oraz środków nawilżających (patrz „Zuszkodzenie NuvaRing”). Jak wynika z badań farmakokinetycznych, produkty lecznicze przeciwczyźbyczne i środki plennikobójcze stosowane dopochwowo nie powinny wpływać na skuteczność antykoncepcyjną i bezpieczeństwo stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing. Hormonalne środki antykoncepcyjne mogą zaburzać metabolizm innych produktów leczniczych, zwiększając stężenie jednych produktów leczniczych (np. cyklosporyny), a zmniejszając innych (np. lamotryginy) w osoczu i tkankach. **Interakcje farmakodynamiczne** Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi omtabitswir, parytaprewir, rytonawir oraz dazabuwir, z rybarwiną lub bez rybarwiną lub z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir, pibrentaswir mogą zwiększyć ryzyko zwiększonej aktywności AIAI. W związku z tym pacjentki stosujące system terapeutyczny dopochwowy NuvaRing muszą stosować alternatywną metodę antykoncepcji (np. antykoncepcję zawierającą wyłącznie prostagelen lub metodę niehormonalną) przed rozpoczęciem stosowania powyższego schematu leczenia skojarzonego. Stosowanie systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing można ponownie rozpocząć 2 tygodnie po zakończeniu leczenia powyższym schematem leczenia skojarzonego. **Badania diagnostyczne** Stosowanie antykoncepcji hormonalnej może wpływać na wyniki niektórych badań diagnostycznych, w tym parametrów biochemicznych czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek naskórkowych w osoczu (np. globuliny wiążące kortykosteroidy i globuliny wiążące hormony płciowe), poszczególnych frakcji lipidów i lipoprotein, parametrów metabolizmu węglowodanów, wskaźników układu krążenia i fibrynolizy. Mimo tych odchyleń poszczególne parametry na ogół pozostają w granicach normy laboratoryjnej. **Interakcje z tamponami** Badania farmakokinetyczne wykazały, że stosowanie tamponów nie ma wpływu na wchłanianie hormonów uwalnianych z systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing. W rzadkich przypadkach NuvaRing może wypaść w czasie usuwania tamponu (patrz „Postępowanie, gdy NuvaRing znajdzie się tymczasowo poza pochwą”). **WPYW NA PŁODNOŚĆ, CIĄŻĘ I LAKTACJĘ: Płodność** System terapeutyczny dopochwowy NuvaRing jest wskazywany do stosowania w celu zapobiegania ciąży. Jeśli kobieta chce zażyć w ciągu i w związku z tym zaprzestając stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing, przed próbą zajścia w ciążę należy odczekać do wystąpienia naturalnego krwawienia miesiączkowego, ponieważ pomoże to ustalić termin porodu. Ciąża NuvaRing nie jest wskazywana do stosowania w ciąży. Jeśli w czasie stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing pacjentka zajdzie w ciążę, powinna system terapeutyczny dopochwowy usunąć. Rozległe badania epidemiologiczne nie wykazały ani zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci, których matki przed zajściem w ciążę stosowały złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, ani działania teratogennego tych produktów stosowanych niewiadomo we wczesnej ciąży. Badanie kliniczne prowadzone w małej grupie kobiet wykazało, że stężenie hormonów płciowych w jamie macicy u pacjentek stosujących NuvaRing jest zbliżone do stężenia obserwowanego u pacjentek stosujących złożone doustne hormonalne środki antykoncepcyjne pomimo stosowania dopochwowego. Jak dotąd nie ma danych na temat wyników zakańczenia ciąży u pacjentek stosujących NuvaRing. Podjęciem decyzji o ponownym rozpoczęciu stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko złyń choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie porodu. **Karmienie** pierśią Stosowanie estrogenów może być wpływ na karmienie piersią, zmniejszając ilość pokarmu i zmieniając jego skład. Z tych względów NuvaRing nie jest zalecany do czasu całkowitego zaprzestania karmienia piersią. Niewielka ilość hormonów płciowych i (lub) ich metabolitów może być wydzielana z mlekiem matki, jednak nie ma dowodów na to, aby mogło to mieć niekorzystny wpływ na zdrowie dziecka. **WPYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN:** Na podstawie badań farmakodynamicznych stwierdzono, że NuvaRing nie ma wpływu na wywieranie nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:** Do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z zastosowaniem systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing należał ból głowy oraz zapalenie pochwy i upławy, zgłaszane przez 5-6% kobiet. **Opis wybranych działań niepożądanych** U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwinnego, zakrzepicy złyń oraz zatorowości płucnej. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych, badaniach obserwacyjnych lub w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego NuvaRing do użytku: Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zapalenie pochwy, depresja, zmniejszenie popędu płciowego, bóle głowy, migrena, bóle brzucha, nudności, trądzik, tkliwość piersi, świąd żółteż nadżród płciowych, bolesne miesiączkowanie, bóle w obrębie miednicy, upławy, zwiększenie masy ciała, dyskomfort związany z zabrykowaniem systemu terapeutycznego dopochwowego, wypadnięcie systemu terapeutycznego dopochwowego. Nierzbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): zapalenie skóry pochwy, zapalenie pęcherza, zakażenia dróg moczowych, zwiększenie apetytu, zmiany nastroju, chwiejność nastroju, nagłe zmiany nastroju, zawroty głowy, niedoczulica, zaburzenia widzenia, uderzenia gorąca, wydęcia, biegunka, wymioty, zaparcia, łysienie, egzema, świąd, wysypka, pokrzywka, ból pęcherzy, skurcze mięśni, ból w kończynie. Zaburzenia w oddawaniu moczu, parcie na moc, częstomocz, brak miesiący, bolesność piersi, powiększenie piersi, gęste w piersi, ból szczyłki macicy, krwawienie w trakcie stosowania, wystąpienie złyłki macicy, dysplazja włókniisto-torbielowata piersi, krwotoczne miesiący, krwotok macicy, dyskomfort w obrębie miednicy, zespół napięcia przedmiesiączkowego, skurcz macicy, uczucie palenia w pochwie, nieprzyjemny zapach z pochwy, ból w pochwie, dyskomfort stosu i pochwy, suchota skóry i pochwy, ucisk zmęczenia, drażliwość, że samopoczucie, obrzęk, uczucie obecności ciała obcego, zwiększenie ciśnienia krwi, powikłania związane ze stosowaniem systemu terapeutycznego dopochwowego. Rzadko ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): złylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, ukłotek. Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna, ostuda, dolegliwość grącia, obronienie systemu terapeutycznego dopochwowego przez tkankę pochwy, uszkodzenie ściany pochwy związane z uszkodzeniem systemu terapeutycznego dopochwowego. Lista działań niepożądanych oparta na raportach spontanicznych.Istnieją doniesienia na temat nowotworów zależnych od hormonów płciowych (np. nowotwory wątroby, piersi) u pacjentek przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki uszkodzenia systemu terapeutycznego dopochwowego NuvaRing w czasie stosowania. **Interakcje** Interakcje innych produktów leczniczych (induktorów enzymów) z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi mogą prowadzić do wystąpienia krwawienia śródcyklowego i (lub) zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej. **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 42 31 301, faks: + 48 22 49 42 31 309, Strona www: <https://smz.ozdrowie.gov.pl/>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Organon Polska Sp. z o.o., ul. Marszałkowska 126/134, 00-008 Warszawa. **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** 14121. **DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA:** Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 października 2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 października 2012 r. **Data aktualizacji** ChPL: 04.09.2022.

Nazwa produktu leczniczego: Marvelon, 0,15 mg + 0,03 mg, tabletki. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda tabletka zawiera 0,15 mg dezogestrelu (*Desogestrelum*) i 0,03 mg etynolestradiolu (*Ethinylestradiolum*). **Postać farmaceutyczna:** Tabletki. **Wskazania do stosowania:** Doustna antykoncepcja hormonalna. **Dawkowanie i sposób podawania:** Tabletki produktu Marvelon należy przyjmować zgodnie z kierunkiem strzałek na opakowaniu, codziennie o tej samej porze, popijając niewielką ilością wody, jeśli konieczne. Przyjmowanie tabletek należy kontynuować przez 21 dni. Przyjmowanie tabletek z następnego opakowania należy rozpocząć po 7 dniowej przerwie. W pierwsze życie występuje krwawienie z odstawienia, najczęściej 2-3 dni po przyjęciu ostatniej tabletki. Krwawienie może trwać krótko podczas przyjmowania tabletek z następnego opakowania. **Dzieci i młodzież** Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Marvelon u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. **Rozpoczęcie pierwszego opakowania produktu Marvelon** Jeżeli w poprzednim miesiącu pacjentka nie stosowała żadnej hormonalnej metody antykoncepcji: Należy rozpocząć przyjmowanie pierwszej tabletki produktu Marvelon w pierwszym dniu cyklu tzn. pierwszego dnia krwawienia miesiączkowego. Przyjmowanie tabletek można również rozpocząć między 2. a 5. dniem cyklu, jednak w tym przypadku należy zastosować dodatkową metodę antykoncepcji (metoda mechaniczna) przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek w pierwszym cyklu. **Jeżeli wcześniej pacjentka przyjmowała inny złożony środek antykoncepcyjny (tabletkę, system terapeutyczny dopochwowy, system transdermalny):** Przyjmowanie tabletek produktu Marvelon należy rozpocząć następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z substancją czynną poprzedniego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego. Nie później jednak niż w pierwszym dniu po zerwaniu lub po przyjęciu ostatniej tabletki placebo uprzednio przyjmowanego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego należy rozpocząć przyjmowanie tabletek produktu Marvelon w dniu usunięcia systemu, jednak nie później niż w terminie, w którym wymagane byłoby założenie kolejnego systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego. Jeśli kobieta stosowała wcześniejszą metodę zgodnie z zaleceniami oraz jeśli jest pewna, że nie jest w ciąży, to w dowolnym dniu cyklu zaprzestając przyjmowania złożonego środka hormonalnego i przejsz na inny środek. Przerwa w przyjmowaniu hormonów w poprzedniej metodzie nigdy nie powinna trwać dłużej, niż jest to zalecane. **Jeżeli wcześniej pacjentka stosowała środek antykoncepcyjny zawierający tylko prostagelen (minitabletkę, iniekcję, implant, system terapeutyczny domacynny uwalniający prostagelen):** Można przerwając przyjmowanie minitabletki każdego dnia (dla implantu lub systemu w dniu jego usunięcia, dla iniekcji w dniu, w którym należałoby wykonać następne wstrzyknięcie) i następnego dnia rozpocząć przyjmowanie tabletek produktu Marvelon. We wszystkich tych przypadkach należy zastosować dodatkową metodę antykoncepcji (metoda mechaniczna) przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży: Przyjmowanie tabletek można rozpocząć natychmiast po poronieniu, a dodatkowe metody antykoncepcji nie są potrzebne. **Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży:** Należy rozpocząć przyjmowanie tabletek między 21. a 28. dniem po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia przyjmowania tabletek należy zastosować dodatkową metodę antykoncepcji (metoda mechaniczna) przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli pacjentka odbyła stosunek, przed rozpoczęciem przyjmowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych powinna upewnić się, że nie jest w ciąży lub poczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesiączkowego. **Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek** Jeśli opóźnienie w przyjmowaniu tabletek wynosi mniej niż 12 godzin, skuteczność antykoncepcyjna tabletek może być zmniejszona. Postępowanie w przypadku, gdy pacjentka zapomniała o przyjęciu tabletek powinno być zgodne z dwiema podstawowymi zasadami: Przerwa w przyjmowaniu tabletek nie może być dłuższa niż 2 dni. Należy przyjmować tabletki nieprzerwanie przez 7 dni, aby osiągnąć dostateczne zahamowanie osi wydzielania wewnętrznego podwzgórze-przysadka-jajnik. **Postępowanie w przypadku, gdy pacjentka zapomniała o przyjęciu tabletek** W pierwszym tygodniu stosowania: Należy jak najszybciej przyjąć zapomnianą tabletkę, jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie, a kolejne tak, jak zazwyczaj. Przez następne 7 dni należy stosować dodatkową metodę antykoncepcji np. prezerwatywę. Istnieje możliwość zajścia w ciążę w przypadku utrzymywania stosunków płciowych w tygodniu poprzedzającym zapomnienie tabletki. Ryzyko zajścia w ciążę jest tym większe, im większą jest ilość zapomnianych tabletek i im bliżej jest do regularnej przerwy w przyjmowaniu tabletek. W drugim tygodniu stosowania: Należy jak najszybciej przyjąć pominiętą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Kolejne tabletki należy przyjmować jak zazwyczaj. Jeśli pacjentka przyjmowała tabletkę zgodnie z zaleceniami przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki, to stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji nie jest wymagane. Jeżeli powyższy warunek nie był spełniony lub pacjentka zapomniała przyjąć więcej niż jedną tabletkę, powinna zastosować dodatkową metodę antykoncepcji przez kolejne 7 dni. W trzecim tygodniu stosowania: Ze względu na bliskość przerwy w przyjmowaniu tabletek gwałtownie zwiększa się ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcji. Można zapobiec zmniejszonej skuteczności antykoncepcyjnej poprzez odpowiednie dostosowanie schematu przyjmowania tabletek. Istnieją dwa schematy przyjmowania tabletek, bez konieczności stosowania dodatkowej metody antykoncepcji, które można zastosować pod warunkiem, że pacjentka przyjmowała tabletki zgodnie z zaleceniami przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki. Jeśli pacjentka nie przyjmowała tabletek przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki, należy doradzić pacjentce zastosowanie pierwszego z wymienionych poniżej schematów przyjmowania tabletek oraz zastosowanie dodatkowej metody antykoncepcji przez kolejnych 7 dni. 1. Należy jak najszybciej przyjąć pominiętą tabletkę, nawet, jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie, a kolejne tak jak zazwyczaj. Po przyjęciu ostatniej tabletki z opakowania, następnego dnia należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z nowego opakowania tj. nie robiąc żadnej przerwy. Krwawienie z odstawienia może wystąpić dopiero po zakończeniu przyjmowania tabletek z drugiego opakowania, jednakże w trakcie przyjmowania tabletek może wystąpić plamienie lub niewielkie krwawienie międzymiesiączkowe. 2. Można zaprzestąć przyjmowania pozostałych tabletek z opakowania, zrobić 7-dniową lub krótszą przerwę, włączając w nią również dni, w których pominięto tabletkę i rozpocząć przyjmowanie tabletek z nowego opakowania. W przypadku pominięcia tabletki i braku spodziewanego krwawienia z odstawienia w pierwszej wolnej od przyjmowania tabletek przerwy należy wziąć pod uwagę możliwość ciąży. **Postępowanie w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit** W przypadku ciężkich zaburzeń żołądka i jelit wchłanianie mogło ulec upośledzeniu, należy wtedy stosować dodatkową metodę antykoncepcji. Jeżeli wymioty wystąpiły w ciągu 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki, wchłanianie mogło ulec upośledzeniu. Jest to sytuacja podobna do zapomnienia tabletki, dlatego należy postąpić jak w przypadku jej zapomnienia. Jeżeli pacjentka nie chce zmieniać schematu przyjmowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową tabletkę produktu Marvelon z innego opakowania. **Postępowanie w przypadku zamiaru zmiany dnia rozpoczęcia lub opóźnienia terminu wystąpienia krwawienia z odstawienia** Produkt Marvelon nie jest wskazywany do opóźniania dnia rozpoczęcia krwawienia. Jednakże, jeśli w wyjątkowych sytuacjach, zachodzi potrzeba opóźnienia dnia wystąpienia krwawienia należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania produktu Marvelon, bez robienia 7 dniowej przerwy. Można przyjmować tabletki z tego opakowania, aż do jego wyczerpania. W tym czasie może wystąpić plamienie lub niewielkie krwawienie międzymiesiączkowe. Aby powrócić do regularnego przyjmowania tabletek należy zrobić 7 dniową przerwę przed rozpoczęciem nowego opakowania. Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny należy pacjentce doradzić skrócenie przerwy w przyjmowaniu tabletek o tyle dni o ile jest to konieczne. Skrócenie przerwy nieświeższe ryzyko, że krwawienie z odstawienia wcale nie wystąpi, a pojawią się mogą krwawienia międzymiesiączkowe lub plamienie w trakcie przyjmowania tabletek z następnego opakowania (jak w przypadku opóźnienia terminu wystąpienia krwawienia z odstawienia). **Przeciwwskazania:** Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach (Jeśli jakikolwiek z wymienionych poniżej objawów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, produkt należy natychmiast odstawić): nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; występowanie lub ryzyko ZMCZ; występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych; zapalenie trzustki obecnie lub w przeszłości, jeśli związane z ciężką hiperglikemią; występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkich chorób wątroby, tak długo jak biochemiczne parametry czynności wątroby nie wródo do normy; występowanie obecnie lub w przeszłości łagodnego lub złośliwego nowotworu wątroby; występowanie lub podejrzenie nowotworów złośliwych narządu rodnego lub piersi zależnych od hormonów płciowych; wzrost endometrium; krwawienie z pochwy o nieznanej etiologii; ciąża lub jej podejrzenie; jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Marvelon z produktami leczniczymi zawierającymi omtabitswir, parytaprewir, rytonawir oraz dazabuwir z rybarwiną lub bez rybarwiną, zwiększenie aktywności aminotransferazy (AlAT) ponad 5-krotnie przekraczającej górny granicę normy (GGN) występowanie istotnej części u kobiet przyjmujących produkty zawierające etynolestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. **Wpływ na płodność, ciążę i laktację:** Marvelon jest przeciwwskazywany w ciąży. Jeżeli ciąża wystąpi w trakcie stosowania należy niezwłocznie zaprzestąć jego przyjmowania. Większość badań epidemiologicznych nie potwierdza wzrostu ryzyka urodzenia dziecka z wadami, jeżeli kobieta stosowała złożone hormonalne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę ani też teratogennego wpływu złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych na płód w przypadku niemyślnego ich stosowania we wczesnej ciąży. Podjęciem decyzji o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu Marvelon należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko złyń choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie porodu. Złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą zmniejszać ilość pokarmu oraz zmieniać jego skład, dlatego zwykle nie zaleca się stosowania ich w okresie karmienia piersią. **Działania niepożądane:** Tak jak w przypadku wszystkich złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych można jest zmiana cyklu krwawień z dróg rodnych, zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania. Mogą pojawić się zmiany częstości krwawień (brak krwawienia, rzadsze, częstsze lub cięgle krwawienia), ich nasilenia (bardziej obfite lub słabe) albo czasu trwania. **Często** ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) Nastroj depresyjny, zmiany nastroju; bóle głowy; nudności; ból brzucha; ból mięśni; powiększenie masy ciała. **Nierzbyt często** ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) Zatrzymywanie płynów w organizmie; zmniejszenie popędu seksualnego; migrena; wymioty, biegunka; wysypka, pokrzywka; powiększenie piersi. **Rzadko** ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) Nadwrażliwość; zwiększenie popędu seksualnego; nietolerancja szkieł kontaktowych; złylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe; rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy; upławy, wydzielina z piersi; zmniejszenie masy ciała. **Nieznaną** (**częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych**) Nasilenie objawów dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Organon Polska Sp. z o.o., ul. Marszałkowska 126/134, 00-008 Warszawa. **Num pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** R/1576. **Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 19.12.1990. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.11.2013. **Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego:** 04.09.2022.

Nazwa produktu leczniczego: Merclon, 0,15 mg + 0,02 mg, tabletki. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda tabletka zawiera 0,15 mg dezogestrelu (*Desogestrelum*) i 0,02 mg etynolestradiolu (*Ethinylestradiolum*). **Postać farmaceutyczna:** Tabletki. **Wskazania do stosowania:** Doustna antykoncepcja hormonalna. **Dawkowanie i sposób podawania:** Tabletki produktu Merclon należy przyjmować zgodnie z kierunkiem strzałek na opakowaniu, codziennie o tej samej porze, popijając niewielką ilością wody, jeśli konieczne. Przyjmowanie tabletek należy kontynuować przez 21 dni. Przyjmowanie tabletek z następnego opakowania należy rozpocząć po 7 dniowej przerwie. W pierwsze życie występuje krwawienie z odstawienia, najczęściej 2-3 dni po przyjęciu ostatniej tabletki. Krwawienie może trwać krótko podczas przyjmowania tabletek z następnego opakowania. **Dzieci i młodzież** Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Merclon u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. **Rozpoczęcie pierwszego opakowania produktu Merclon** Jeżeli w poprzednim miesiącu pacjentka nie stosowała żadnej hormonalnej metody antykoncepcji: Należy rozpocząć przyjmowanie pierwszej tabletki produktu Merclon w pierwszym dniu cyklu tzn. pierwszego dnia krwawienia miesiączkowego. Przyjmowanie tabletek można również rozpocząć między 2. a 5. dniem cyklu, jednak w tym przypadku należy zastosować dodatkową metodę antykoncepcji (metoda mechaniczna) przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek w pierwszym cyklu. **Jeżeli wcześniej pacjentka przyjmowała inny złożony środek antykoncepcyjny (tabletkę, system terapeutyczny dopochwowy, system transdermalny):** Przyjmowanie tabletek produktu Merclon należy rozpocząć następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z substancją czynną poprzedniego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego. Nie później jednak niż w pierwszym dniu po zerwaniu lub po przyjęciu ostatniej tabletki placebo uprzednio przyjmowanego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego należy rozpocząć przyjmowanie tabletek produktu Merclon w dniu usunięcia systemu, jednak nie później niż w terminie, w którym wymagane byłoby założenie kolejnego systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego. Jeśli kobieta stosowała wcześniejszą metodę zgodnie z zaleceniami oraz jeśli jest pewna, że nie jest w ciąży, to w dowolnym dniu cyklu zaprzestając przyjmowania złożonego środka hormonalnego i przejsz na inny środek. Przerwa w przyjmowaniu hormonów w poprzedniej metodzie nigdy nie powinna trwać dłużej, niż jest to zalecane. **Jeżeli wcześniej pacjentka stosowała środek antykoncepcyjny zawierający tylko prostagelen (minitabletkę, iniekcję, implant, system terapeutyczny domacynny uwalniający prostagelen):** Można przerwając przyjmowanie minitabletki każdego dnia (dla implantu lub systemu w dniu jego usunięcia, dla iniekcji w dniu, w którym należałoby wykonać następne wstrzyknięcie) i następnego dnia rozpocząć przyjmowanie tabletek produktu Merclon. We wszystkich tych przypadkach należy zastosować dodatkową metodę antykoncepcji (metoda mechaniczna) przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży: Przyjmowanie tabletek można rozpocząć natychmiast po poronieniu, a dodatkowe metody antykoncepcji nie są potrzebne. **Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży:** Należy rozpocząć przyjmowanie tabletek między 21. a 28. dniem po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia przyjmowania tabletek należy zastosować dodatkową metodę antykoncepcji (metoda mechaniczna) przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli pacjentka odbyła stosunek, przed rozpoczęciem przyjmowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych powinna upewnić się, że nie jest w ciąży lub poczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesiączkowego. **Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek** Jeśli opóźnienie w przyjmowaniu tabletek wynosi mniej niż 12 godzin, skuteczność antykoncepcyjna tabletki może być zmniejszona. Postępowanie w przypadku, gdy pacjentka zapomniała o przyjęciu tabletek powinno być zgodne z dwiema podstawowymi zasadami: Przerwa w przyjmowaniu tabletek nie może być dłuższa niż 2 dni. Należy przyjmować tabletki nieprzerwanie przez 7 dni, aby osiągnąć dostateczne zahamowanie osi wydzielania wewnętrznego podwzgórze-przysadka-jajnik. **Postępowanie w przypadku, gdy pacjentka zapomniała o przyjęciu tabletek** W pierwszym tygodniu stosowania: Należy jak najszybciej przyjąć zapomnianą tabletkę, jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie, a kolejne tak, jak zazwyczaj. Przez następne 7 dni należy stosować dodatkową metodę antykoncepcji np. prezerwatywę. Istnieje możliwość zajścia w ciążę w przypadku utrzymywania stosunków płciowych w tygodniu poprzedzającym zapomnienie tabletki. Ryzyko zajścia w ciążę jest tym większe, im większą jest ilość zapomnianych tabletek i im bliżej jest do regularnej przerwy w przyjmowaniu tabletek. W drugim tygodniu stosowania: Należy jak najszybciej przyjąć pominiętą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Kolejne tabletki należy przyjmować jak zazwyczaj. Jeśli pacjentka przyjmowała tabletkę zgodnie z zaleceniami przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletek, to stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji nie jest wymagane. Jeżeli powyższy warunek nie był spełniony lub pacjentka zapomniała przyjąć więcej niż jedną tabletkę, powinna zastosować dodatkową metodę antykoncepcji przez kolejne 7 dni. W trzecim tygodniu stosowania: Ze względu na bliskość przerwy w przyjmowaniu tabletek gwałtownie zwiększa się ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcji. Można zapobiec zmniejszonej skuteczności antykoncepcyjnej poprzez odpowiednie dostosowanie schematu przyjmowania tabletek. Istnieją dwa schematy przyjmowania tabletek, bez konieczności stosowania dodatkowej metody antykoncepcji, które można zastosować pod warunkiem, że pacjentka przyjmowała tabletki zgodnie z zaleceniami przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletek. Jeśli pacjentka nie przyjmowała tabletek przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletek, należy doradzić pacjentce zastosowanie pierwszego z wymienionych poniżej schematów przyjmowania tabletek oraz zastosowanie dodatkowej metody antykoncepcji przez kolejnych 7 dni. 1. Należy jak najszybciej przyjąć pominiętą tabletkę, nawet, jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie, a kolejne tak jak zazwyczaj. Po przyjęciu ostatniej tabletki z opakowania, następnego dnia należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z nowego opakowania tj. nie robiąc żadnej przerwy. Krwawienie z odstawienia może wystąpić dopiero po zakończeniu przyjmowania tabletek z drugiego opakowania, jednakże w trakcie przyjmowania tabletek może wystąpić plamienie lub niewielkie krwawienie międzymiesiączkowe. 2. Można zaprzestąć przyjmowania pozostałych tabletek z opakowania, zrobić 7-dniową lub krótszą przerwę, włączając w nią również dni, w których pominięto tabletkę i rozpocząć przyjmowanie tabletek z nowego opakowania. W przypadku pominięcia tabletki i braku spodziewanego krwawienia z odstawienia w pierwszej wolnej od przyjmowania tabletek przerwy należy wziąć pod uwagę możliwość ciąży. **Postępowanie w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit** W przypadku ciężkich zaburzeń żołądka i jelit wchłanianie mogło ulec upośledzeniu, należy wtedy stosować dodatkową metodę antykoncepcji. Jeżeli wymioty wystąpiły w ciągu 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki, wchłanianie mogło ulec upośledzeniu. Jest to sytuacja podobna do zapomnienia tabletki, dlatego należy postąpić jak w przypadku jej zapomnienia. Jeżeli pacjentka nie chce zmieniać schematu przyjmowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową tabletkę produktu Merclon z innego opakowania. **Postępowanie w przypadku zamiaru zmiany dnia rozpoczęcia lub opóźnienia terminu wystąpienia krwawienia z odstawienia** Produkt Merclon nie jest wskazywany do opóźniania dnia rozpoczęcia krwawienia. Jednakże, jeśli w wyjątkowych sytuacjach, zachodzi potrzeba opóźnienia dnia wystąpienia krwawienia należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania produktu Merclon, bez robienia 7 dniowej przerwy. Można przyjmować tabletki z tego opakowania, aż do jego wyczerpania. W tym czasie może wystąpić plamienie lub niewielkie krwawienie międzymiesiączkowe. Aby powrócić do regularnego przyjmowania tabletek należy zrobić 7 dniową przerwę przed rozpoczęciem nowego opakowania. Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny należy pacjentce doradzić skrócenie przerwy w przyjmowaniu tabletek o tyle dni o ile jest to konieczne. Skrócenie przerwy nieświeższe ryzyko, że krwawienie z odstawienia wcale nie wystąpi, a pojawią się mogą krwawienia międzymiesiączkowe lub plamienie w trakcie przyjmowania tabletek z następnego opakowania (jak w przypadku opóźnienia terminu wystąpienia krwawienia z odstawienia). **Przeciwwskazania:** Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach (Jeśli jakikolwiek z wymienionych poniżej objawów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, produkt należy natychmiast odstawić): nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; występowanie lub ryzyko ZMCZ; występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych; zapalenie trzustki obecnie lub w przeszłości, jeśli związane z ciężką hiperglikemią; występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkich chorób wątroby, tak długo jak biochemiczne parametry czynności wątroby nie wródo do normy; występowanie obecnie lub w przeszłości łagodnego lub złośliwego nowotworu wątroby; występowanie lub podejrzenie nowotworów złośliwych narządu rodnego lub piersi zależnych od hormonów płciowych; wzrost endometrium; krwawienie z pochwy o nieznanej etiologii; ciąża lub jej podejrzenie; jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Marvelon z produktami leczniczymi zawierającymi omtabitswir, parytaprewir, rytonawir oraz dazabuwir z rybarwiną lub bez rybarwiną, zwiększenie aktywności aminotransferazy (AlAT) ponad 5-krotnie przekraczającej górny granicę normy (GGN) występowanie istotnej części u kobiet przyjmujących produkty zawierające etynolestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. **Wpływ na płodność, ciążę i laktację:** Merclon jest przeciwwskazywany w ciąży. Jeżeli ciąża wystąpi w trakcie stosowania należy niezwłocznie zaprzestąć jego przyjmowania. Większość badań epidemiologicznych nie potwierdza wzrostu ryzyka urodzenia dziecka z wadami, jeżeli kobieta stosowała złożone hormonalne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę ani też teratogennego wpływu złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych na płód w przypadku niemyślnego ich stosowania we wczesnej ciąży. Podjęciem decyzji o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu Merclon należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko złyń choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie porodu. Złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą zmniejszać ilość pokarmu oraz zmieniać jego skład, dlatego zwykle nie zaleca się stosowania ich w okresie karmienia piersią. **Działania niepożądane:** Tak jak w przypadku wszystkich złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych można jest zmiana cyklu krwawień z dróg rodnych, zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania. Mogą pojawić się zmiany częstości krwawień (brak krwawienia, rzadsze, częstsze lub cięgle krwawienia), ich nasilenia (bardziej obfite lub słabe) albo czasu trwania. **Często** ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) Nastroj depresyjny, zmiany nastroju; bóle głowy; nudności; ból brzucha; ból mięśni; powiększenie masy ciała. **Nierzbyt często** ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) Zatrzymywanie płynów w organizmie; zmniejszenie popędu seksualnego; migrena; wymioty, biegunka; wysypka, pokrzywka; powiększenie piersi. **Rzadko** ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) Nadwrażliwość; zwiększenie popędu seksualnego; nietolerancja szkieł kontaktowych; złylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe; rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy; upławy, wydzielina z piersi; zmniejszenie masy ciała. **Nieznaną** (**częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych**) Nasilenie objawów dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Organon Polska Sp. z o.o., ul. Marszałkowska 126/134, 00-008 Warszawa. **Num pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** R/1576. **Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 19.12.1990. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.11.2013. **Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego:** 04.09.2022.

w przyjmowaniu tabletek nie może być dłuższa niż 7 dni. Należy przyjmować tabletki nieprzerwanie przez 7 dni, aby osiągnąć dostateczne zahamowanie osi wydzielania wewnętrznego przysadka-jajnik. Postępowanie w przypadku, gdy pacjentka zapomina o przyjęciu tabletki W pierwszym tygodniu stosowania: Należy jak najszybciej przyjąć pominiętą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie, a kolejne tak, jak zazwyczaj. Przez następne 7 dni należy stosować dodatkową metodę antykoncepcji np. prezerwatywę. Istnieje możliwość zajścia w ciążę w przypadku utrzymywania stosunków płciowych w tygodniu poprzedzającym pominięcie tabletki. Ryzyko zajścia w ciążę jest tym większe, im większa jest ilość pominiętych tabletek i im bliżej jest do regularnej przerwy w przyjmowaniu tabletek. W drugim tygodniu stosowania: Należy jak najszybciej przyjąć pominiętą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Kolejne tabletki należy przyjmować jak zazwyczaj. Jeżeli pacjentka przyjmowała tabletki zgodnie z zaleceniami przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki, to stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji nie jest wymagane. Jeżeli powyższy warunek nie był spełniony lub pacjentka zapominała przyjąć więcej niż jedną tabletkę, powinna zastosować dodatkową metodę antykoncepcji przez kolejne 7 dni. W trzecim tygodniu stosowania: Ze względu na bliskość przerwy w przyjmowaniu tabletek gwałtownie zwiększa się ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcji. Można zapobiec zmniejszonej skuteczności antykoncepcji poprzez odpowiednie dostosowanie schematu przyjmowania tabletek. Istnieją dwa schematy przyjmowania tabletek, bez konieczności stosowania dodatkowej metody antykoncepcji, które można zastosować pod warunkiem, że pacjentka przyjmowała tabletki zgodnie z zaleceniami przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki. Jeżeli pacjentka nie przyjmowała tabletek przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki, należy doradzić pacjentce zastosowanie pierwszego z wymienionych poniżej schematów przyjmowania tabletek oraz zastosowanie dodatkowej metody antykoncepcji przez kolejne 7 dni. 1. Należy jak najszybciej przyjąć pominiętą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie, a kolejne tak, jak zazwyczaj. Po przyjęciu ostatniej tabletki z opakowania, następnego dnia należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z nowego opakowania tj. nie robiąc żadnej przerwy. Krwawienie z odstawienia może wystąpić dopiero po zakończeniu przyjmowania tabletek z drugiego opakowania. Jednakże w trakcie przyjmowania tabletek może wystąpić plamienie lub niewielkie krwawienie międzymiesiączkowe. 2. Można zaprzestać przyjmowania pozostałych tabletek z opakowania, zrobić 7 dniową lub krótszą przerwę wliczając w nią również dni, w których pominięto tabletki i rozpocząć przyjmowanie tabletek z nowego opakowania. W przypadku pominięcia tabletki i braku spodziewanego krwawienia z odstawienia w pierwszej wolnej od przyjmowania tabletek przerwie należy wziąć pod uwagę możliwość ciąży. Postępowanie w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit W przypadku ciężkich zaburzeń żołądka i jelit wchłanianie mogą ulec upośledzeniu, należy wtedy stosować dodatkową metodę antykoncepcji. Jeżeli wymioty wystąpią w ciągu 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki, wchłanianie mogą ulec upośledzeniu. Jest to sytuacja podobna do pominięcia tabletki, dlatego należy postąpić jak w przypadku jej pominięcia. Jeżeli pacjentka nie chce zmieniać schematu przyjmowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową tabletkę produktu Merclion z innego opakowania. Postępowanie w przypadku zmiany dnia rozpoczęcia lub opóźnienia terminu wystąpienia krwawienia z odstawienia Produkt Merclion nie jest wskazany do opóźnienia dnia rozpoczęcia krwawienia. Jednakże, jeśli w wyjątkowych sytuacjach, zachodzi potrzeba opóźnienia dnia wystąpienia krwawienia należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania produktu Merclion, bez robienia 7 dniowej przerwy. Można przyjmować tabletki z tego opakowania, aż do jego wyczerpania. W tym czasie może wystąpić plamienie lub niewielkie krwawienie międzymiesiączkowe. Aby powrócić do regularnego przyjmowania tabletek należy zrobić 7 dniową przerwę przed rozpoczęciem nowego opakowania. Aby zmniejszyć dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny należy pacjentce doradzić skrócenie przerwy w przyjmowaniu tabletek o tyle dni o ile jest to konieczne. Skrócenie przerwy nie zwiększa ryzyko, że krwawienie z odstawienia wcale nie wystąpi, a pojawić się mogą krwawienia międzymiesiączkowe lub plamienie w trakcie przyjmowania tabletek z następnego opakowania (jak w przypadku opóźnienia terminu wystąpienia krwawienia z odstawienia). Przeciwwskazania: Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach (Jeśli jakikolwiek z wymienionych poniżej objawów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, produkt należy natychmiast odstawić; nadzwyczajnie na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, występowanie lub ryzyko złyń choroby zakrzepowo-zatorowej, występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych; zapalenie trzustki obecnie lub w przeszłości, jeżeli związane z ciężką hipertigliceremią; występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkich chorób wątroby, tak długo jak nieznane parametry czynności wątroby nie wróca do normy; występowanie obecnie lub w przeszłości łagodnego lub złośliwego nowotworu wątroby; występowanie lub podejrzenie nowotworów złośliwych narządu rodnego lub piersi zależnych od hormonów płciowych; wzrost endometrium; krwawienie z pochwy o nieznanej etiologii; ciąża lub jej podejrzenie; jednocześnie stosowanie produktu leczniczego Merclion z produktami leczniczymi zawierającymi embitasvir, parytapirevir, rytonavir oraz dazabawir lub z produktami leczniczymi zawierającymi glekapirvir, pibrentasvir lub z innymi lekami przeciwwirusowymi. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: *Ryzyko złyń choroby zakrzepowo-zatorowej* Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem złyń choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie produktu leczniczego Merclion może być związane z dwukrotnym ryzykiem. Ryzyko jest zwiększone, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej. *Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych* Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwionego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne. *Nowotwory* W badaniach epidemiologicznych opisywano zwiększenie ryzyka występowania raka szyjki macicy u kobiet długotrwale przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Metaanaliza prac epidemiologicznych wykazała, że u kobiet stosujących doustne złożone środki antykoncepcyjne nieznacznie wzrasta ryzyko wystąpienia raka piersi. Podwyższone ryzyko stopniowo maleje w ciągu 10 lat po zaprzestaniu przyjmowania tabletek. W rzadkich przypadkach, wśród kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne stwierdzono łagodne nowotwory wątroby, a jeszcze rzadziej złośliwe nowotwory wątroby. Zwiększenie aktywności ALAT Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentek leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi embitasvir, parytapirevir, rytonavir oraz dazabawir z ryabawirem lub bez ryabawiru, zwiększenie aktywności aminotransferazy (ALAT) ponad 5-krotnie przekraczającej górna granicę normy (GGN) występowało istotnie częściej u kobiet przyjmujących produkty zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Dodatkowo także u pacjentek leczonych bez ryabawiru, pibrentaswiru obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy (ALAT) u kobiet przyjmujących produkty zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Wpływ na płodność, ciążę i laktację: Merclion jest przeciwwskazany w ciąży. Jeżeli ciąża wystąpi w trakcie stosowania produktu leczniczego Merclion należy niezwłocznie zaprzestać jej przyjmowania. Większość badań epidemiologicznych nie potwierdza wzrostu ryzyka urodzenia dziecka z wadami, jeżeli kobieta stosowała złożone hormonalne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę ani też teratogennego wpływu złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych na płód w przypadku nieumyślnego ich stosowania we wczesnej ciąży. Podjęciem decyzji o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu Merclion należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko złyń choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym. Złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą zmniejszać ilość pokarmu oraz zmieniać jego skład, dlatego zwykle nie zaleca się stosowania ich w okresie karmienia piersią. Działania niepożądane: Tak jak w przypadku wszystkich złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych możliwa jest zmiana cyklu krwawień z dróg rodnych, zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania. Mogą pojawić się zmiany częstotliwości krwawień (brak krwawienia, rzadsze, częstsze lub cięgie krwawienia), ich nasilenia (bardziej obfite lub skąpe) albo czasu trwania. *Często ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$)* Nastrojów depresyjnych, zmiany nastroju; bóle głowy; nudności, ból brzucha; ból, tłukliwość piersi; zwiększenie masy ciała. *Nieczęsto ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$)* Zatrzymanie płynów w organizmie; zmniejszenie potępy seksualnego; migrena; wymioty, biegunka; wysypka, pokrzywka; powiększenie piersi. *Rzadko ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/1000$)* Nadzwyczajność; zwiększenie potępy seksualnego; nietolerancja ścisłych kontaktów; złylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe; rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy; upławy, wydzielina z piersi; zmniejszenie masy ciała. *Nieznaną częstotliwość nie może być określona na podstawie dostępnych danych*) Nasilenie objawów dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Organon Polska Sp. z o.o., ul. Marszałkowska 126/134, 00-008 Warszawa. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: R/3476. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.03.1995. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.11.2013. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 04.09.2022.

Skrócona Informacja o Produkcie Puren 900 j.m./,08 ml roztwór do wstrzykiwań

Nazwa produktu leczniczego i nazwa powszechnie stosowana: Puren 300 j.m./,036 ml roztwór do wstrzykiwań, foliotropina beta; Puren 600 j.m./,072 ml roztwór do wstrzykiwań, foliotropina beta; Puren 900 j.m./,08 ml roztwór do wstrzykiwań, foliotropina beta. Skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnych oraz tych substancji pomocniczych, które mają istotne znaczenie dla właściwego stosowania produktu leczniczego: Puren 300 j.m./,036 ml roztwór do wstrzykiwań: 1 wkład zawiera dawkę 300 j.m. rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH) w 0,36 ml wodnego roztworu. Roztwór do wstrzykiwań zawiera jako substancję czynną folikulotropinę beta, o stężeniu 833 j.m./ml wodnego roztworu produkowaną metodą inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO). Odpowiada to 83,3 mikrogramom białka / ml (swoista bioaktywność in vivo odpowiadająca około 10 000 j.m. FSH / mg białka). Puren 600 j.m./,072 ml roztwór do wstrzykiwań: 1 wkład zawiera dawkę 600 j.m. rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH) w 0,72 ml wodnego roztworu. Roztwór do wstrzykiwań zawiera jako substancję czynną folikulotropinę beta, o stężeniu 833 j.m./ml wodnego roztworu produkowaną metodą inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO). Odpowiada to 83,3 mikrogramom białka / ml (swoista bioaktywność in vivo odpowiadająca około 10 000 j.m. FSH / mg białka). Puren 900 j.m./,08 ml roztwór do wstrzykiwań: 1 wkład zawiera dawkę 900 j.m. rekombinowanego hormonu folikulotropowego (FSH) w 0,8 ml wodnego roztworu. Roztwór do wstrzykiwań zawiera jako substancję czynną folikulotropinę beta, o stężeniu 833 j.m./ml wodnego roztworu produkowaną metodą inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO). Odpowiada to 83,3 mikrogramom białka / ml (swoista bioaktywność in vivo odpowiadająca około 10 000 j.m. FSH / mg białka). Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na wstrzyknięcie, tzn. jest zasadniczo „wolny od sodu”. Postać farmaceutyczna: Roztwór do wstrzykiwań (0,1). Klawory i bezbarwny roztwór. Wkłady przystosowane do stosowania w połączeniu z penem. Wskazanie lub wskazania terapeutyczne do stosowania: U dorosłych kobiet: Puren jest wskazany do stosowania w leczeniu niepłodności kobiet w następujących sytuacjach klinicznych: - Brak owulacji (w tym zespół polycystycznych jajników, ang. Polycystic Ovarian Syndrome – PCOS) u kobiet, u których nie było pozytywnej reakcji na leczenie cytrynianem klomifenu. - Kontrolowana hiperstimulacja jajników celem uzyskania rozwoju możliwych pęcherzyków w programach wspomaganego rozrodu (np. Zapłodnienie w warunkach in vitro/transfer zarodka (ang. In Vitro Fertilisation/ Embryo Transfer – IVF/ET), transfer gamety do jajowodu (ang. Gamete Intra-Fallopian Transfer – GIFT) oraz wewnątrzcytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej (ang. Intracytoplasmic Sperm Injection – ICSI)). U dorosłych mężczyzn: - Zaburzenia spermatogenezy w wyniku hipogonadizmu hipogonadotropowego. Dawkowanie i sposób podawania: Leczenie produktem Puren powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń płodności. Pierwsze wstrzyknięcie produktu Puren powinno odbywać się pod nadzorem lekarza. Dawkowanie u kobiet: Istnieją znaczne między- i wewnątrzszobnicze różnice w reakcji jajników na egzogenne gonadotropiny. To sprawia, że opracowanie jednolitego schematu dawkowania jest niemożliwe. W związku z tym dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od uzyskanej reakcji jajników. Wymaga to oceny ultrasonograficznej rozwoju pęcherzyków jajnikowych. Pomocne może być również jednocześnie oznaczenie stężenia estradiolu w surowicy krwi. Należy pamiętać używać krwi, że jest on precyzyjnym przyrządem podającym dokładną taką dawkę, jaka jest nastawiona. Stwierdzono, że średnio o 18% więcej FSH jest podawane przy użyciu pena niż standardowej strzykawki. Może to mieć szczególnie znaczenie przy zamianie pena na standardową strzykawkę w trakcie jednego cyklu. Szczególnie zaleca się używać strzykawkę na pen koniecznie może być niewielkie dostosowanie dawek, aby zapobiec podaniu zbyt dużej dawki całkowitej. W oparciu o wyniki porównawczych badań klinicznych uważa się, że należy stosować mniejsze całkowite dawki produktu Puren w czasie krótszego okresu leczenia, niż te stosowane zazwyczaj w przypadku FSH z mocz, nie tylko w celu uzyskania optymalnego rozwoju pęcherzyków, ale także w celu zmniejszenia ryzyka niepożądanego hiperstimulacji jajników (patrz punkt 5.1). Doświadczenie kliniczne z stosowaniem produktu Puren wykazało stosunek produktu w trzech cyklach terapeutycznych w obu wskazaniach. Ogólne doświadczenie z IVF wskazuje, że skuteczność leczenia nie zmienia się podczas pierwszych czterech cykli stosowania leku, po czym zaczyna stopniowo się zmniejszać. - Brak owulacji. Zalecany jest sekwencyjny schemat terapeutyczny, rozpoczynający się od stosowania dziennie 50 j.m. produktu Puren. Dawkę początkową utrzymuje się przez przynajmniej siedem dni. Jeżeli nie ma reakcji ze strony jajników, dawkę dawkę zwiększa się stopniowo aż do momentu, w którym wzrost pęcherzyków i (lub) stężenie estradiolu w osoczu będą świadczyły o odpowiedniej odpowiedzi farmakodynamicznej. Dobowy wzrost stężenia estradiolu o 40-100% uważany jest za optymalny. Dobową dawkę utrzymuje się aż do osiągnięcia warunków przedowulacyjnych. Warunki przedowulacyjne są osiągane wtedy, kiedy można ultrasonograficznie potwierdzić obecność pęcherzyka dominującego o średnicy co najmniej 18 mm i (lub) gdy stężenie estradiolu w osoczu utrzymuje się w granicach 300-900 pikogramów/ml (1000-3000 pmol/l). Do osiągnięcia takiego stanu wystarcza zazwyczaj 7 do 14 dni leczenia. Następnie przerywa się podawanie produktu Puren i można wywołać owulację poprzez podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG). Jeżeli liczba reagujących pęcherzyków jest za duża lub stężenie estradiolu wzrasta zbyt szybko, tzn. stężenie estradiolu rośnie ponad dwukrotnie w ciągu dwóch lub trzech kolejnych dni, należy zmniejszyć dawkę dawkę produktu. Pęcherzyki o średnicy powyżej 14 mm mogą ulec zapłodnieniu. Istnienie wielu pęcherzyków, których średnica przekracza 14 mm, wiąże się z ryzykiem ciąży mnogiej. W takim przypadku należy odstąpić od podawania hCG, aby uniknąć wystąpienia ciąży mnogiej. - Kontrolowana hiperstimulacja jajników w medycznych programach wspomaganego rozrodu. Stosuje się różne protokoły stymulacji. Zalecaną dawką początkową jest dawka 100-225 j.m., stosowana przez przynajmniej pierwsze cztery dni. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od reakcji jajników. W badaniach klinicznych wykazano, że wystarczającą dawką podtrzymującą jest dawka 75-375 j.m. stosowana przez 6-12 dni, chociaż konieczne może okazać się przedłużenie okresu leczenia. Puren można podawać sam lub w połączeniu z analogiem GnRH, agonistą lub antagonistą, w celu zapobieżenia przedwczesnej luteinizacji. Podczas stosowania agonisty GnRH wymagane może być zastosowanie wyższej terapeutycznej dawki produktu Puren w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej. Reakcje niepożądane: W badaniach ultrasonograficznych. Pomocne może być również jednocześnie oznaczenie stężenia estradiolu w surowicy krwi. Gdy badanie ultrasonograficzne wykazuje obecność co najmniej trzech pęcherzyków o średnicach 16-20 mm i istnieją oznaki dobrej odpowiedzi estradiolowej (stężenie estradiolu w osoczu wynosi 300-400 pikogramów/ml (1000-1300 pmol/l) dla każdego pęcherzyka o średnicy powyżej 18 mm), wywołuje się ostatnią fazę dojrzewania pęcherzyków przez podanie hCG. Oocyt pobiera się 34-35 godzin później. Dawkowanie u mężczyzn: Puren podaje się w dawce 450 j.m./dzień, trykule podzielonej na trzy dawki po 150 j.m. równocześnie z hCG. Leczenie produktem Puren równocześnie z hCG należy kontynuować przez co najmniej 3 do 4 miesięcy, aby można spodziewać się jakiegokolwiek poprawy spermatogenezy. W celu oceny skuteczności, zaleca się badanie nasienia, po 4 do 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli po tym czasie nie ma właściwej reakcji, to leczenie skojarzone można kontynuować w aktualnych badaniach klinicznych wykazując, że aby uzyskać spermatogenezę leczenie może trwać do 18 miesięcy a nawet dłużej. Dzieci i młodzież: Stosowanie produktu leczniczego Puren u dzieci i młodzieży nie jest zgodne z zatwierdzonymi wskazaniami. Sposób podawania: Puren roztwór do wstrzykiwań we wkładach należy stosować w połączeniu z Purenem Pen (wstrzykiwacz) i podawać podskórnie. Należy zmieniać miejsce iniekcji, aby uniknąć lipotrofii. Wstrzyknięcia produktu Puren za pomocą pena mogą być wykonywane przez pacjenta, pod warunkiem uzyskania odpowiedniej instrukcji od lekarza. Przeciwwskazania: U mężczyzn i u kobiet: - Nadzwyczajność na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. - Nowotwory jajnika, piersi, macicy, jąder, przysadki lub podwzgórza. - Pierwotna niewydolność gonad. Dodatkowo u kobiet: - Krwawienie z pochwy z nieznanej przyczyny. - Torbiele jajników lub powiększenie jajników, nie związane z zespołem polycystycznych jajników (PCOS). - Wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające zajście w ciążę. - Włókniakomięśniaki macicy uniemożliwiające zajście w ciążę. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Reakcje nadzwyczajności na antybiotyki: Puren może zawierać ślady streptomycyny i (lub) neomycyny. Antybiotyki te mogą powodować reakcję uczuleniową u osób wrażliwych. Ocenia niepłodność przed rozpoczęciem leczenia: Przed rozpoczęciem leczenia należy dokonać szczególowej oceny rodzącej niepłodności u danej pary. U pacjentek szczególną uwagę należy zwrócić na niedoczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerzy, hiperprolaktynię oraz guzy przysadki lub podwzgórza i w razie konieczności, zastosować właściwe leczenie. U kobiet: Zespół hiperstimulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS): Zespół hiperstimulacji jajników jest oddzielną jednostką chorobową inną niż niepokojące powiększenie jajników. Do klinicznych przedmiotowych i podmiotowych objawów łagodnego i umiarkowanego zespołu hiperstimulacji jajników można zaliczyć ból brzucha, nudności, biegunkę, nieznaczne lub umiarkowane powiększenie jajników oraz torbiele jajników. W ciężkiej postaci zespół hiperstimulacji jajników może zagrażać życiu. Do klinicznych przedmiotowych i podmiotowych objawów ciężkiej postaci zespołu hiperstimulacji jajników zalicza się obecność dużych torbелей jajników, ostry ból brzucha, plyn w jamie otrzewnej, wysięk płucny, plyn w jamie opłucnej, duszność, skąpomocz, nieprawidłowe parametry krwi oraz zwiększenie masy ciała. W rzadkich przypadkach zespołowi hiperstimulacji jajników może towarzyszyć złylna lub tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa. Zgłaszano przypadki OHSS z przemijającymi nieprawidłowościami parametrów czynności wątroby świadczącymi o zaburzeniach czynności wątroby i w obecności lub bez zmian morfologicznych w biopsjach wątroby. Zespół hiperstimulacji jajników może wystąpić w wyniku podania ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) w związku z ciążą (względnie endogenną hCG). Wczesna postać zespołu hiperstimulacji jajników występuje zazwyczaj w ciągu 10 dni po podaniu hCG i może mieć związek z nadmierną odpowiedzią jajników na stymulację gonadotropinami. Późna postać zespołu hiperstimulacji jajników występuje po upływie ponad 10 dni od podania hCG w następstwie zmian hormonalnych pojawiających się w ciąży. Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu hiperstimulacji jajników należy monitorować pacjentki co najmniej przez dwa tygodnie po podaniu hCG. Kobiety, u których stwierdza się obecność czynników ryzyka wzmożonej odpowiedzi jajników, mogą być szczególnie podatne na wystąpienie OHSS w trakcie leczenia produktem Puren lub po jego zakończeniu. W pierwszym cyklu stymulacji jajników u kobiet, u których tylko częściowo znane są czynniki ryzyka, zaleca się ściśle obserwację pod kątem występowania wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawów OHSS. W celu zmniejszenia ryzyka OHSS podczas stosowania techniki wspomaganego rozrodu (ang. ART, Assisted Reproduction Technology) należy postępować zgodnie z aktualną praktyką kliniczną. Przestrzeganie zalecanej dawki produktu leczniczego Puren i schematu leczenia oraz dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników jest ważne, w celu zmniejszenia ryzyka OHSS. Aby monitorować ryzyko OHSS, zaleca się wykonywanie badań ultrasonograficznych rozwoju pęcherzyków jajnikowych przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach w trakcie leczenia; pomocne może być także jednocześnie oznaczenie stężenia estradiolu w surowicy krwi. W przypadku stosowania techniki wspomaganego rozrodu (ART) istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia OHSS w postaci 18 lub więcej pęcherzyków o średnicy 11 mm lub większej. W przypadku wystąpienia zespołu hiperstimulacji jajników należy wdrożyć i prowadzić odpowiednie standardowe postępowanie przewidziane w ten rodzaj zaburzenia. Ciąża mnogia: Przypadki ciąży mnogiej i porodów mnogich opisywano w przypadku wszystkich metod leczenia gonadotropinami, w tym stosowania produktu Puren. Ciąża mnogia, zwłaszcza z dużą liczbą płodów, niesie większe ryzyko powikłań dla matki (powikłania w czasie ciąży i porodu) i płodów (miska masa urodzeniowa). U kobiet, u których występują cykle bezowulacyjne, monitorowanie rozwoju pęcherzyków jajnikowych metodą ultrasonografii przeprowadzowej podczas indukcji owulacji może pomóc ustalić, czy należy kontynuować czy przerwać cykl, żeby zmniejszyć ryzyko rozwoju ciąży mnogiej. Pomocne może być również jednocześnie oznaczenie stężenia estradiolu w surowicy krwi. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentki powinny zostać poinformowane o możliwym ryzyku ciąży mnogiej. U kobiet poddawanych technikom wspomaganego rozrodu (ART) ryzyko rozwoju ciąży mnogiej jest związane głównie z liczbą przeniesionych zarodków. Odpowiednią modyfikacją dawki folikulotropiny (FSH) stosowanej w celu indukcji owulacji powinna zapobiec: rozwijowi zbyt dużej liczby pęcherzyków jajnikowych. Ciąża pozamaciczna: U kobiet bezpłodnych leczonych metodami wspomaganego rozrodu (ART) ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej jest zwiększone. Z tego względu ważne jest wcześnie potwierdzenie w ultrasonografii, że ciąża rozwija się w jamie macicy. Poronienia samoistne: U kobiet poddawanych technikom wspomaganego rozrodu występuje więcej przypadków utrat ciąży niż w populacji ogólnej. Powikłania naczyniowe: Zgłaszano przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (zarówno związane, jak i niezwiązane z OHSS) po leczeniu gonadotropinami, w tym także produktem Puren. Zakrzep wewnątrzmaciczną powstały w następnym złylnym lub tętnicznym może spowodować ograniczenie dopływu krwi do ważnych narządów lub do kończyn. Ryzyko to może być dodatkowo zwiększone u kobiet, u których stwierdza się powszechnie znane czynniki ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takie jak występowanie tego typu zdarzeń w przeszłości lub u członków rodziny, znaczna otyłość lub skłonność do zakrzepicy, leczenie gonadotropinami, w tym także produktem Puren. U tych kobiet należy ocenić potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka związanego z leczeniem gonadotropinami, w tym także produktem Puren. Należy jednak zwrócić uwagę, że sama ciąża również zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Wrodzone wady rozwojowe: Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu (ART) częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych może być nieco wyższa niż po naturalnym zapłodnieniu. Ma to prawdopodobnie związek z innymi cechami rodzących (np. wiek matki, parametry nasienia) i (cięża mnogia. Skret jajnika: Po leczeniu gonadotropinami, w tym także produktem Puren zgłaszano przypadki skretu jajnika. Skret jajnika może mieć związek z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak: zespół hiperstimulacji jajników, ciąża, przebyta operacja jamy brzusznej, przebyty skret jajnika, występująca wcześniej lub obecnie torbiel jajnika lub jajniki polycystyczne. Uszkodzenie jajnika, spowodowane zmniejszonym dopływem krwi, może zostać ograniczone, jeśli diagnozę postawi się wcześnie i natychmiast przeprowadzi się derotację. Nowotwory jajnika i innych narządów układu rozrodczego: Istnieją doniesienia o występowaniu łagodnych i złośliwych nowotworów jajników i innych organów układu rozrodczego u kobiet poddawanych wielokrotnie leczeniu niepłodności. Nie udowodniono czy podawanie gonadotropin zwiększa ryzyko występowania tych nowotworów u bezpłodnych kobiet. Inne choroby i zaburzenia: Przed rozpoczęciem leczenia produktem Puren należy przeprowadzić ocenę pod kątem występowania stanów chorobowych wykluczających ciążę. U mężczyzn: Pierwotna niewydolność jąder: Podwyższone stężenie endogennego FSH w występowaniu wskazuje na pierwotną niewydolność jąder. U tych pacjentów zwiększone ryzyko wystąpienia Puren/hCG nie jest skuteczne. Działania niepożądane: Podawanie produktu Puren domięśniowo lub podskórnie może prowadzić do wystąpienia reakcji w miejscu podania (3% wszystkich leczonych pacjentów). Większość tych reakcji miejscowych ma łagodne nasilenie i szybko przemija. Niezbyt często obserwowano występowanie uogólnionych reakcji nadzwyczajności (około 0,2% wszystkich pacjentów leczonych folikulotropiną beta). Stosowanie u kobiet: U około 4% kobiet leczonych folikulotropiną beta w badaniach klinicznych obserwowano objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z zespołem hiperstimulacji jajników (OHSS) (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane związane z występowaniem tego zespołu to ból w obrębie miednicy i (lub) zastój krwi, ból brzucha i (lub) wzdęcie, dolegliwości piersi oraz powiększenie jajników. W badaniach klinicznych z udziałem kobiet leczonych folikulotropiną beta raportowano działania niepożądane: Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): ból głowy, wzdęcie, ból brzucha, zespół hiperstimulacji jajników (OHSS), ból w obrębie miednicy, reakcja w miejscu wstrzyknięcia². Nieczęsto ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcie, biegunka, nudności, dolegliwości ze strony piersi³, krwotok macicy, torbiel jajnika, powiększenie macicy, krwotok z pochwy. Uogólniona reakcja nadzwyczajności⁴. 1. Dolegliwości ze strony piersi w tym: tłukliwość, ból i (lub) obrzęk oraz ból sutka. 2. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia w tym: siniaki, ból, zaczerwienienie, opuchlizna i świąd. 3. Uogólniona reakcja nadzwyczajności w tym: rumień, pokrzywka, wysypka i świąd. Dodatkowo raportowano ciężkie pozamaciczne, poronienia i ciąża mnogie. Ma to prawdopodobnie związek z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu (ART) lub przyszłymi ciążami. Tak jak w przypadku podawania innych gonadotropin, podczas stosowania folikulotropiny beta i hCG rzadko obserwowano występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej zły lub tętnic. Stosowanie u mężczyzn: W badaniach klinicznych z udziałem mężczyzn (lek zastosowano u 30 pacjentów) leczonych folikulotropiną beta raportowano działania niepożądane: Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): ból głowy, trądzik, wysypka, torbiel jądra, ginekomastr, reakcja w miejscu wstrzyknięcia². 1. Pojedynczo raportowane działania niepożądane wymienione są jako czynniki występujące, ponieważ ich częstość przekracza 1%. 2. Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują zgubienie i ból. Zgłaszanie podejrzanego działania niepożądanego: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanego działania niepożądanego. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanego 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 22 491 2011, Fax: + 48 22 491 21 309, e-mail: ndr@pki.gov.pl. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji: Równocześnie stosowanie produktu Puren i cytrynianu klomifenu może zmniejszać reakcję pęcherzyków. Po desensytyzacji przysadki wydolą agonista GnRH, w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi pęcherzykowej konieczne może okazać się zastosowanie wyższej dawki produktu Puren. Wpływ na płodność, ciążę i laktację: Płodność: Puren stosowany jest w leczeniu kobiet, u których indukuje się jajeczkowanie lub stymuluje się (pod kontrolą jajnika) w ramach technik wspomaganego rozrodu. U mężczyzn Puren stosowany jest w leczeniu wadliwej spermatogenezy spowodowanej hipogonadizmem hipogonadotropowym. Dawkowanie i sposób podawania, patrz punkt 4.2. Ciąża: Produktu Puren nie należy stosować w okresie ciąży. Nie ma wystarczających danych wykluczających działanie teratogenne rekombinatu FSH w przypadku jego nieumyślnego podania w czasie ciąży, jakkolwiek dotyczyłoby nie stwierdzono wpływu na występowanie wad wrodzonych. Nie stwierdzono także działania teratogennego w badaniach na zwierzętach. Karmienie piersią: Brak jest wystarczających danych z badań klinicznych lub z badań na zwierzętach dotyczących przenikania folikulotropiny beta do mleka. Jest mało prawdopodobne, że produkt ten przenika do mleka ludzkiego ze względu na jej wysoka masę cząsteczkową. Jeżeli folikulotropina beta przenikałaby do mleka rodzicielskiego, ulegałaby degradacji w przewódzie żołądkowo-jelitowym dziecka. Folikulotropina beta może wpływać na produkcję mleka. Podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Holandia. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i nazwa organu, który je wydał: Puren 900 j.m./,08 ml roztwór do wstrzykiwań EU/1/96/008/041 Wydane decyzja Komisji Europejskiej. Kategoria dostępności: Produkt leczniczy wydawany na receptę. Data aktualizacji ChPL: 27.10.2021. Przed przepisaniem tego produktu leczniczego należy zapoznać się z treścią pełnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

TOWARZYSTWA NAUKOWE

Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS

www.ptnaids.pl

Polskie Towarzystwo Alergologiczne

www.pta.med.pl

Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii

www.anestezjologia.org.pl

Polskie Towarzystwo Chirurgii Naczyniowej

www.ptchn.pl

Towarzystwo Chirurgów Polskich

www.tchp.pl

Polskie Towarzystwo Chorób Płuc

www.ptchp.org

Polskie Towarzystwo Dermatologiczne

www.ptderm.pl

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

www.cukrzyca.info.pl

Polskie Towarzystwo Epidemiologów

www.pteilchz.org.pl

i Lekarzy Chorób Zakaźnych

www.ptfarm.pl

Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

www.ptg-e.org.pl

Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników

www.polskietowarzystwoginekologiczne.com.pl

Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów

www.pthit.pl

Towarzystwo Internistów Polskich

www.tip.org.pl

Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

www.ptkardio.pl

Polskie Towarzystwo Lipidologiczne

www.polishlipidassociation.com

Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej

www.ptmr.info.pl

Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

www.nadcisnienietetnicze.pl

Polskie Towarzystwo Neurologiczne

www.ptneuro.pl

Polskie Towarzystwo Okulistyczne

www.pto.com.pl

Polskie Towarzystwo Onkologiczne

www.pto.med.pl

Polskie Towarzystwo Osteoartrologii

www.osteoporoza.pl

Polskie Towarzystwo Otorinolaryngologów

www.otolaryngologia.org.pl

Chirurgów Głowy i Szyi

www.ptp.edu.pl

Polskie Towarzystwo Psychiatryczne

www.psychiatria.org.pl

Polskie Towarzystwo Reumatologiczne

www.reumatologia.pttr.net.pl

Polskie Towarzystwo Transplantacyjne

www.p-t-t.org

Polskie Towarzystwo Urologiczne

www.pturol.org.pl

RADA NAUKOWA

Prof. em. dr hab. n. med. Wojciech Cichy

Prof. dr hab. n. med. Edward Franek

Prof. dr hab. n. med. Jacek Imiela

Prof. dr hab. n. med. Jarosław D. Kasprzak

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kucia

Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan

Prof. dr hab. n. med. Roman J. Nowicki

Prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

Prof. dr hab. n. med. Ewa Wender-Ożegowska

Dr hab. n. med. Danuta Owczarek, prof. UJ

Dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP

Lista recenzentów dostępna na stronie www.smif.com.pl

REDAKCJA

Wydawca:

Agencja Reklamowa LION-ART Dorota Piech

ul. Moniuszki 3/7, 40-005 Katowice

tel./fax: 32 253 02 88, 32 253 60 89,

32 201 60 17

<http://www.lion-art.com.pl>

office@lion-art.com.pl

Zastępca wydawcy:

Mateusz Piech

mateusz.piech@lion-art.com.pl

Redakcja:

Redaktor naczelna:

Dr n. med. Anna Hawrot-Kawecka

Z-ca redaktor naczelnej:

Lek. Grzegorz Kawecki

Redaktorzy:

Anna Woźniak, Karolina Szczerbowska,

Agnieszka N. Barrow

redakcja@smif.com.pl

Dyrektor marketingu:

Joanna Liberska-Jaroń – tel. 32 253 60 89

joanna.liberska@smif.com.pl

Specjalista ds. marketingu:

Małgorzata Szafraniec-Niepsuj – tel. 32 253 02 88

malgorzata.szafraniec@smif.com.pl

Sekretarz redakcji:

Ewelina Oklińska-Wieczorek – tel. 32 201 60 16

ewelina.oklinska@smif.com.pl

Współpraca:

Prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kasiński

Prof. dr hab. n. med. Ryszard Kurzawa

Prof. dr hab. n. med. Rafał Stojko

Prof. dr hab. n. med. Antoni Szczepanik

Dr hab. n. med. Agnieszka Gorzkowska, prof. SUM

Dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP

Dr hab. n. med. Jacek Lewandowski

Dr hab. n. med. Jacek Wolf

Dr n. med. Elektra Szymańska-Garbacz

Dr n. med. Marcin Sadlocha

Dr n. med. Anna Szyndler

Lek. Katarzyna Kozikowska

Lek. Iwona Łaska

Lek. Aleksandra Kasińska-Plachta

Lek. Ewa Krzewicka-Romaniuk

Lek. Łukasz Pyzia

Lek. Sylwia Pyzia

Lek. Jakub Strzelczyk

Lek. Ewelina Szymańska

Mgr Aleksandra Pelczar

Agnieszka Wanat

Korekta:

Julia Korus

Tłumaczenia na język angielski:

Anna Hoszcz

Jan Kawecki

Skład komputerowy

i opracowanie reklam:

Sławomir Jędrusiak, Eugeniusz Kotalczyk,

Konrad Świeciński

ntp@lion-art.com.pl

Dział Marketingu przyjmuje zamówienia na zamieszczanie reklam oraz prenumeratę telefonicznie lub faksem:

32 253 60 89, 32 253 02 88

Listownie:

Redakcja „Świata Medycyny i Farmacji”

Agencja Reklamowa LION-ART

ul. Moniuszki 3/7

40-005 Katowice

Pocztą elektroniczną:

prenumerata@smif.com.pl

www.smif.com.pl

Prenumerata

Aby zamówić prenumeratę „Świata Medycyny i Farmacji”, należy dokonać wpłaty na numer rachunku bankowego:

ING BANK SŁĄSKI 55 1050 1214 1000 0022 7693 2692

Prenumerata 12 miesięcy: 184 zł; 6 miesięcy: 92 zł.

Następnie prosimy o przesłanie potwierdzenia dokonania wpłaty na adres mailowy: prenumerata@smif.com.pl lub faksem: 32 253 02 88.

Wraz z potwierdzeniem prosimy o przesłanie adresu wysyłki i danych niezbędnych do wystawienia faktury VAT.

Opublikowane w miesięczniku artykuły przedstawiają poglądy ich twórców i nie należy ich w żaden sposób łączyć, o ile nie zostało to wyraźnie zaznaczone, z instytucjami, w których pracują. Zgodnie z prawem farmaceutycznym (Dz. U. nr 126, poz 1381 z dnia 6 września 2001 r. wraz z późniejszymi zmianami) „Świat Medycyny i Farmacji” jest przeznaczony wyłącznie dla osób uprawnionych do wystawiania recept oraz osób prowadzących zaopatrzenie w produkty lecznicze.

Wszelkie prawa zastrzeżone.

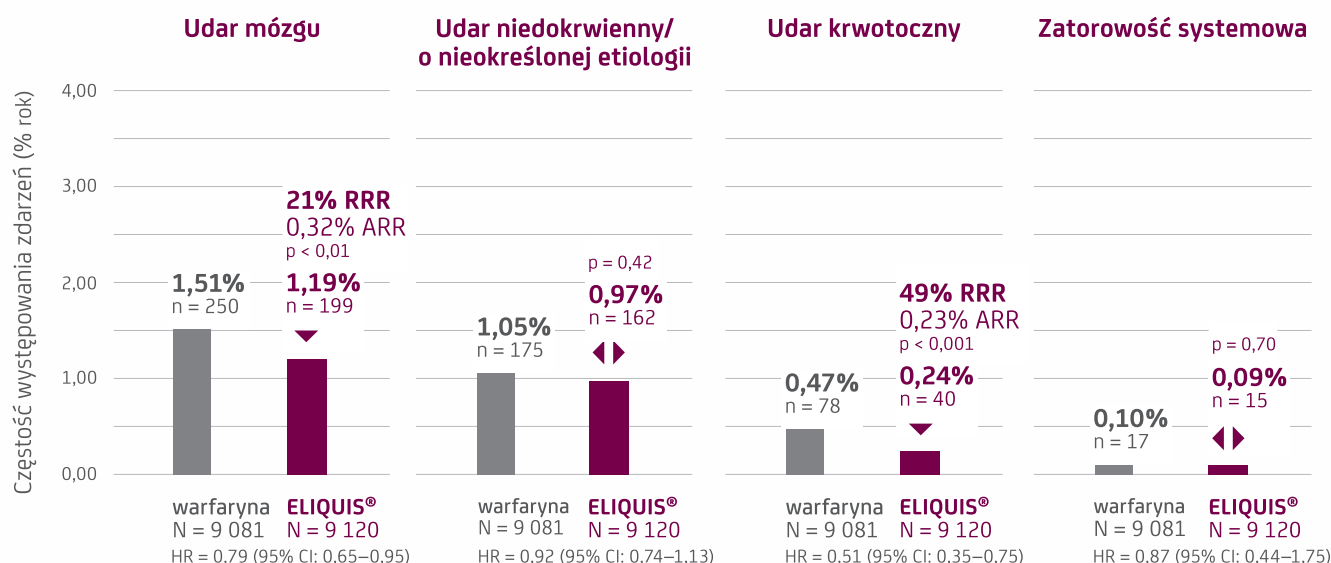
Redakcja nie zwraca materiałów niezamówionych, zastrzega sobie prawo redagowania nadsyłanych tekstów i nie odpowiada za treść zamieszczonych reklam. Wydawca ma prawo odmówić zamieszczenia ogłoszenia lub reklamy, jeżeli ich treść lub forma są sprzeczne z linią programową bądź charakterem pisma (art. 36 pkt.4 prawa prasowego) oraz interesem Wydawcy. Tytuł, kształt graficzny pisma oraz własne opracowania reklam są prawnie chronione. Ich użycie bez zgody Wydawcy stanowi naruszenie prawa i będzie podstawą postępowania odszkodowawczego.



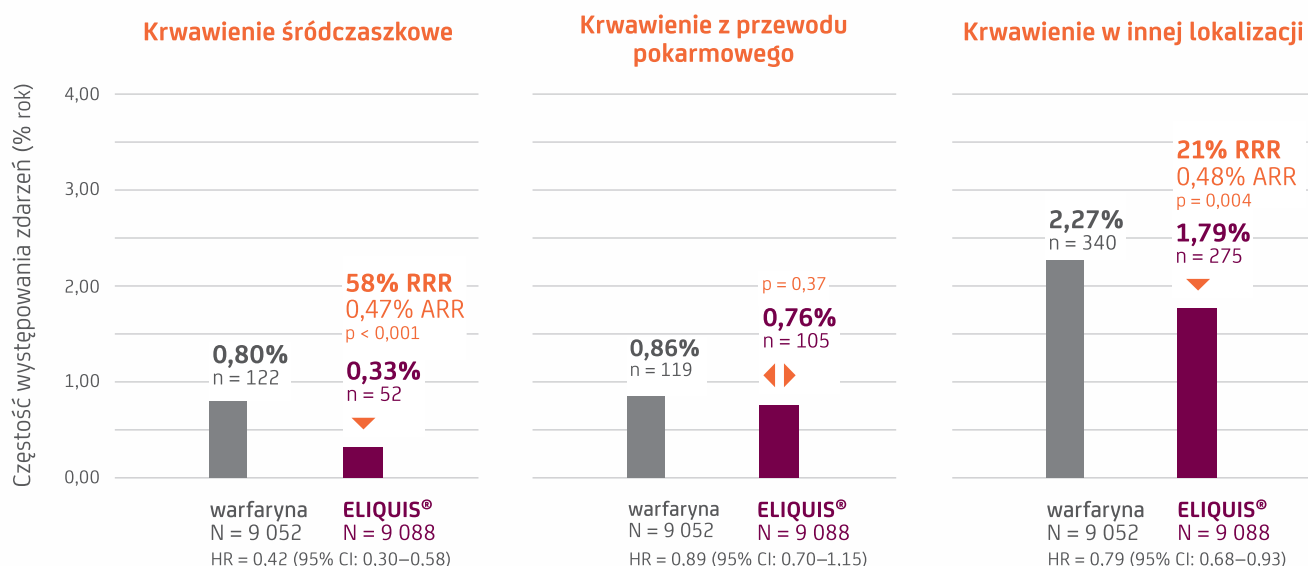
ELIQUIS® TO JEDYNY DOAC, KTÓRY WYKAZAŁ WIĘKSZĄ REDUKCJĘ RYZYKA ZARÓWNO W PRZYPADKU UDARU MÓZGU/ZATOROWOŚCI SYSTEMOWEJ, JAK I POWAŻNEGO KRWAWIENIA W PORÓWNANIU Z WARFARYNĄ^{1-4*}

Eliquis®
apiksaban

ELIQUIS® wykazał korzystne wyniki w przypadku wszystkich składowych pierwszorzędowego punktu końcowego oceny skuteczności: udaru mózgu/zatorowości systemowej w porównaniu z warfaryną¹



ELIQUIS® wykazał korzystne wyniki w zakresie wszystkich składowych pierwszorzędowego punktu końcowego oceny bezpieczeństwa: poważnego krwawienia w porównaniu z warfaryną¹



ARR = bezwzględna redukcja ryzyka; CI = przedział ufności; HR = współczynnik ryzyka; RRR = względna redukcja ryzyka.

* Analizy udaru mózgu/zatorowości systemowej opierały się na populacji intention-to-treat, a analizy poważnych krwawień opierały się na populacji oceny bezpieczeństwa (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku)⁵.

Piśmiennictwo

1. Granger CB i wsp. N Engl J Med 2011; 365: 981–992. 2. Connolly SJ i wsp. N Engl J Med 2009; 361: 1139–1151. 3. Patel MR i wsp. N Engl J Med 2011; 365: 883–891. 4. Giugliano RP i wsp. N Engl J Med 2013; 369: 2093–2104. 5. Ruff CT i wsp. Lancet 2014; 383: 955–962.



PP-ELI-POL-1969/02/2023