

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Indywidualny Zestaw Autostrzykawk przeciwko Bojowym Środkom Trującym IZAS-05
Autostrzykawka Atropina 2 mg/2 ml, roztwór do wstrzykiwań
Autostrzykawka Diazepam, 10 mg/ 2 ml, roztwór do wstrzykiwań
Autostrzykawka Pralidoksym + Atropina, 600 mg/ 2 ml + 2mg/2 ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Autostrzykawka Atropina, 2 mg/2 ml, roztwór do wstrzykiwań
2 ml roztworu zawiera 2 mg atropiny siarczanu (*Atropini sulfas*).

Autostrzykawka Diazepam, 10 mg/2 ml, roztwór do wstrzykiwań
2 ml roztworu zawiera 10 mg diazepamum (*Diazepamum*)

Autostrzykawka Pralidoksym + Atropina, 600 mg/2 ml + 2 mg/2 ml, roztwór do wstrzykiwań
Autostrzykawka Pralidoksym + Atropina składa się z dwóch oddzielonych komór:
Komora z pralidoksymem: 2 ml roztworu zawiera 600 mg pralidoksymu chlorku
Komora z atropiną: 2 ml roztworu zawiera 2 mg atropiny siarczanu
(*Pralidoxini chloridum + Atropini sulfas*)

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: alkohol benzyłowy, etanol, benzoesan sodu, glikol propylenowy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Zatrucie Bojowymi Środkami Trującymi z grupy środków paralityczno-drgawkowych.

4.2. Dawkowanie i sposób podania

Autostrzykawka Atropina do podania domięśniowego: jednorazowa dawka 2 mg atropiny; dawkę można powtarzać do zaniku objawów zatrucia; nie przekraczać maksymalnej dawki 100 mg w ciągu pierwszych 24 godzin.

Autostrzykawka Diazepam do podania domięśniowego, przeznaczona do jednorazowego zastosowania, dostarcza stałą dawkę 10 mg diazepamum, nie może być stosowana w sytuacjach wymagających niższej dawki całkowitej.

Autostrzykawka Pralidoksym + Atropina do podania domięśniowego, przeznaczona do jednorazowego zastosowania, dostarcza stałą dawkę 600 mg pralidoksymu chlorku i 2 mg atropiny siarczanu, nie może być stosowana w sytuacjach wymagających niższej dawki całkowitej.

4.3. Przeciwwskazania

Atropiny siarczan

Najczęściej występujące przeciwwskazania przy podaniu domięśniowym:

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

Zasadność wymienionych przeciwwskazań należy uwzględnić rozważając akceptowalne potencjalne ryzyko względem klinicznych korzyści w przypadku zatrucia Bojowymi Środkami Trującymi.

Diazepam

Najczęściej występujące przeciwwskazania przy podaniu domięśniowym:

- Nadwrażliwość na diazepam, benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nużliwość mięśni (*myastenia gravis*).
- Ciężka niewydolność oddechowa.
- Zespół bezdechu podczas snu.
- Ciężka niewydolność wątroby

Zasadność wymienionych przeciwwskazań należy uwzględnić rozważając akceptowalne potencjalne ryzyko względem klinicznych korzyści w przypadku zatrucia Bojowymi Środkami Trującymi o działania paralityczno-drgawkowym.

Pralidoksymu chlorek

Nie są znane bezwzględne przeciwwskazania wobec stosowania pralidoksymu chlorku.

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

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Atropiny siarczan

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

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

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

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

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

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

Diazepam

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

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

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

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

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

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

Zaburzenia pamięci

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

Reakcje psychotyczne i paradoksalne

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

Pralidoksymu chlorek

Pralidoksymu chlorek nie jest skuteczny w leczeniu zatrucia fosforem, fosforanami nieorganicznymi lub środkami fosforoorganicznymi nie mającymi działania antycholinoesterazowego.

Pralidoksymu chlorek nie jest wskazany jako odtrutka w przypadku zatrucia pestycydami należącymi do klasy karbaminianów, ponieważ może wzmacniać ich działanie toksyczne.

Zestaw IZAS-05 zawiera:

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

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

Benzoesan sodu. Ze względu na zawartość benzoesanu sodu, substancja ta może zwiększać ryzyko wystąpienia żółtaczkę u noworodków.

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

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Atropiny siarczan

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

Diazepam

Stosowanie diazepam w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy (np. leki przeciwpsychotyczne, przeciwlękowe, sedatywne, przeciwdepresyjne, nasenne, narkotyczne leki przeciwbólowe, leki znieczulające ogólnie, przeciwpadaczkowe, leki przeciwhistaminowe o działaniu sedatywnym) albo z lekami wpływającymi na metabolizm z udziałem enzymów wątrobowych (np. izoniazyd, disulfiram, cymetydyna, omeprazol, doustne środki antykoncepcyjne) może nasilać działanie sedatywne lub zahamować oddychanie albo krążenie. W razie jednoczesnego stosowania z narkotycznymi lekami przeciwbólowymi może dojść do euforii, która prowadzi do nasilenia uzależnienia psychicznego.

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

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

Teofilina i palenie tytoniu przyspieszają metabolizm diazepam.

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

Pralidoksyumu chlorek + Atropiny siarczan

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

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

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

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu u kobiet w ciąży wymaga zachowania szczególnej ostrożności. IZAS-05 może być stosowany w przypadku zdecydowanej konieczności, kiedy potencjalne ryzyko jest akceptowalne ze względu na rozważane korzyści kliniczne.

Atropiny siarczan

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

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

Diazepam

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

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

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

Pralidoksymu chlorek

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

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

Atropiny siarczan

Lek zaburza zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych.

Diazepam

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

Pralidoksymu chlorek

Lek zaburza zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych.

4.8. Działania niepożądane

Atropiny siarczan

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zmniejszenie wydzielania wydzieliny oskrzelowej, które może powodować zagęszczanie zalegającej wydzieliny i powstanie czopu oskrzelowego (trudnego do usunięcia z dróg oddechowych)

Zaburzenia żołądka i jelit

Zmniejszenie wydzielania śliny, suchość w jamie ustnej

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Zmniejszenie wydzielania potu,

Po zastosowaniu dużych dawek atropiny mogą następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu immunologicznego:

Anafilaksja

Zaburzenia układu nerwowego:

Omamy, bóle głowy, zawroty głowy, nerwowość, senność, zmęczenie, bezsenność, dezorientacja i (lub) pobudzenie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku

Zaburzenia oka:

Rozszerzenie źrenic, zaburzenia akomodacji oka, podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe

Zaburzenia serca:

Przyspieszenie czynności serca z możliwością wystąpienia trzepotania i migotania przedsionków, rozkojarzenia przedsionkowo-komorowego i dodatkowych skurczów komorowych

Zaburzenia naczyniowe:

Zaczerwienienie twarzy

Zaburzenia żołądka i jelit:

Zaparcie, zmniejszenie wydzielania żołądkowego, utrata smaku, nudności, wymioty, wzdęcia

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

pokrzywka i wysypka, niekiedy ze złuszczeniem naskórka.

Zaburzenie nerek i dróg moczowych:

Zatrzymanie moczu

Diazepam

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: zmiany w obrazie krwi

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rzadko: reakcje skórne

Zaburzenia psychiczne:

Reakcje paradoksalne, takie jak niepokój ruchowy, pobudzenie, drażliwość, agresywność, urojenia, napady, wściekłości, koszmary nocne, omamy (niektóre o typie seksualnym), psychozy, niewłaściwe zachowanie oraz inne zaburzenia zachowania (patrz punkt 4.4)

W czasie stosowania leków z grupy benzodiazepin może dojść do ujawnienia istniejącej wcześniej depresji.

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko: splątanie, osłabienie reakcji emocjonalnych, obniżenie poziomu czuwania, niepamięć następcza, ataksja, drżenia, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia mowy lub niewyraźna mowa, senność.

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

Zaburzenia oka:

Rzadko: podwójne lub niewyraźne widzenie

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe:

Rzadko: nadciśnienie tętnicze, zmiany częstości tętna

Bardzo rzadko: zatrzymanie czynności serca.

Może wystąpić depresja krążeniowa (po szybkim podaniu dożylnym produktu)

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

W szczególności należy bezwzględnie unikać podawania dotętniczego oraz wyznaczenia leku.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Rzadko: zaburzenia oddychania, bezdech, depresja oddechowa (po szybkim podaniu dożylnym produktu)

Częstość występowania takich powikłań można zmniejszyć przez ściśle przestrzeganie zalecanej prędkości podawania produktu. Przez cały czas trwania wstrzyknięcia lub wlewu należy zawsze utrzymywać pacjenta w pozycji leżącej na plecach.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Rzadko: zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego, nudności, suchość błony śluzowej jamy ustnej lub nadmierne wydzielanie śliny, zwiększenie łaknienia, zaparcia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadko: zwiększanie aktywności transaminaz i fosfatazy zasadowej, żółtaczk

Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej :

Oslabienie mięśni – zależy zazwyczaj od zastosowania dawki

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Rzadko: nietrzymanie lub zatrzymanie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Rzadko: zwiększenie bądź zmniejszenie popędu płciowego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Rzadko: zmęczenie (występuje najczęściej na początku leczenia i zazwyczaj ustępuje w trakcie dalszego leczenia). Ból, a w niektórych przypadkach rumień po podaniu domięśniowym produktu. Może wystąpić bolesność w miejscu podania.

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

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

Pralidoksymu chlorek + Atropiny siarczan

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

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

- Wzrost tętna
- Suchość w ustach
- Nieostre widzenie
- Mroczki w polu widzenia
- Niepokój

- Ból głowy
- Trudności w oddawaniu moczu

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: adr@urpl.gov.pl

4.9. Przedawkowanie

Atropiny siarczan

Objawy

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

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

Leczenie

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

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

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

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

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

Diazepam

Objawy

Po przedawkowaniu mogą wystąpić objawy zatrucia, zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie, zaburzenia oddychania, narastająca senność, splątanie (dezorientacja), spowolnienie ruchowe, dyzartia (zaburzenia mowy), podwójne widzenie, niekiedy podniecenie ruchowe; w okresie pobudzenia stwierdza się wygórowanie odruchów, występować mogą napady drgawkowe, w ciężkich zatruciach śpiączka. Po długotrwałym przedawkowaniu dużymi dawkami może dojść do alergicznych zmian skórnych, zmniejszenia popędu płciowego, zaburzeń miesiączkowania, wyjątkowo do ataksji (niezborności ruchów).

Postępowanie w przypadku przedawkowania:

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

Pralidoksymu chlorek

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Atropiny siarczan

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

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

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

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

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

Diazepam

Grupa farmakoterapeutyczna: różne; odtrutki.

Kod ATC: V03AB.

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

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

Pralidoksymu chlorek

Grupa farmakoterapeutyczna: różne; odtrutki.

Kod ATC: V03AB.

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

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Atropiny siarczan

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

Atropina ulega dystrybucji do tkanek organizmu i przenika przez barierę krew/mózg. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 2 do 5 godzin. 50% dawki ulega wiązaniu z białkami. Atropina ulega metabolizmowi w wątrobie na drodze utleniania i sprzęgania do nieaktywnych metabolitów.

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

Diazepam

Badania przeprowadzone na 24 zdrowych mężczyzn wykazują, że po wstrzyknięciu domięśniowo leku (10 mg diazepamu) z autostrzykawką w okolicę uda nie zaobserwowano różnicy w dostępności leku w porównaniu ze wstrzyknięciem domięśniowym leku (10 mg diazepamu) ze strzykawki. Średnia wartość stężenia maksymalnego uzyskana z autostrzykawką była 314 ng/ml (zakres od 185 do 439 ng/ml) dla diazepamu i 48,6 ng/ml (zakres 29,4 do 69,7 ng/ml) dla demetylodiazepamu. Podając tę samą dawkę leku ze strzykawki uzyskano następujące wartości 287 ng/ml (zakres 174 do 378 ng/ml) dla diazepamu i 47,2 ng/ml (zakres 33,1 do 61,2 ng/ml) dla demetylodiazepamu.

Maksymalne stężenie było osiągnięte po czasie 1,47 godziny (zakres od 0,8 do 6 godzin) dla diazepamu i 61 godzin (zakres od 24 do 144 godzin) dla demetylodiazepamu po podaniu 10 mg diazepamu z autostrzykawką. Natomiast po podaniu 10 mg diazepamu ze strzykawki uzyskano następujące wartości 1,31 godziny (zakres od 0,7 do 2 godzin) dla diazepamu i 54,5 godzin (zakres od 12 do 96 godzin) dla demetylodiazepamu.

Pralidoksydu chlorek

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

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

Pralidoksydu chlorek nie wiąże się z białkami osocza.

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

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Atropina

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

Diazepam

Przeprowadzone badania na zwierzętach nad toksycznością przewlekłą, nie wykazały cech zmian wywołanych przez lek. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach z długotrwałym podawaniem leku w celu określenia jego właściwości karcinogennych. Na podstawie wielu badań stwierdzono słabe

działanie mutagenne w dawkach znacznie większych od dawki leczniczej w stosunku do dawki stosowanej u ludzi.

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

Pralidoksymu chlorek

Działanie rakotwórcze i mutagenne

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

Zaburzenia płodności

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu pralidoksymu chlorku na reprodukcję u zwierząt. Nie wiadomo także, czy pralidoksymu chlorek może wpływać niekorzystnie na płód w przypadku podania leku kobiecie w ciąży, ani czy lek wpływa na procesy rozrodcze. Pralidoksym należy podawać kobietom w ciąży jedynie w sytuacji, kiedy jego zastosowanie jest w sposób oczywisty konieczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Autostrzykawka Atropina

Kwas solny rozcieńczony (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

Autostrzykawka Diazepam

Alkohol benzylowy

Etanol 96%

Glikol propylenowy

Sodu benzoesan

Kwas octowy lodowaty

Kwas octowy 10%

Woda do wstrzykiwań

Autostrzykawka Pralidoksym + Atropina

1. Komora z Pralidoksymu chlorkiem:

Alkohol benzylowy

Glicyna

Woda do wstrzykiwań

2. Komora z Atropiny siarczanem:

Kwas solny rozcieńczony (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3. Okres ważności

2 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić przed zamarzaniem.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

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

- Autostrzykawka Atropina
- Autostrzykawka Diazepam
- Autostrzykawka Pralidoksym + Atropina

Żółta Autostrzykawka Atropina z wkładem jednokomorowym z PP zamkniętym z jednej strony korkiem z elastomeru, z drugiej strony tłoczkiem z elastomeru oraz umieszczoną wewnątrz stalową igłą

Szara Autostrzykawka Diazepam z wkładem jednokomorowym z PP zamkniętym z jednej strony korkiem z elastomeru, z drugiej strony tłoczkiem z elastomeru oraz umieszczoną wewnątrz stalową igłą

Brazowa Autostrzykawka Pralidoksym + Atropina z żółtą nakrętką z wkładem dwukomorowym z PP zamkniętym z jednej strony korkiem z elastomeru, z drugiej strony tłoczkiem z elastomeru oraz umieszczoną wewnątrz stalową igłą

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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

ZPSM Ravimed Sp. z o.o.
ul. Polna 54
05-119 Łajski

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21615

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

2013-12-16

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

2013-12-16