

zaleca się raczej zmniejszenie dawek chlorku ambenonium. Należy także unikać jednoczesnego podawania innych inhibitorów cholinesterazy.

**Przeciwwskazania i ostrzeżenia specjalne** zob. Neostygmina. Ostrożnie stosuje się u chorych na astmę oskrzelową, w przypadkach upośledzenia drożności przewodu pokarmowego lub dróg moczowych oraz w chorobie Parkinsona. **Ciąża. Karmienie piersią.** Nie stosować (brak danych).

**Działania niepożądane** zob. Neostygmina. Działania niepożądane występują rzadziej niż po neostygmie, natomiast częściej obserwuje się działanie muskarynowe (skurcze mięśniówki przewodu pokarmowego, biegunka, poty). Mogą również wystąpić działania niepożądane związane z działaniem nikotynowym, takie jak: skurcze i drżenia mięśni podległych woli. Wyjątkowo może wystąpić złe samopoczucie z nasilonym lękiem i zawrotami głowy.

**Dawkowanie.** Ścisłe indywidualne – w zależności od zapotrzebowania i tolerancji chorego. Lek przyjmuje się doustnie w trakcie posiłków. Leczenie rozpoczyna się od dawki 5 mg, a następnie zwiększa się ją stopniowo. Na ogół stosuje się 5-25 mg 3-4 razy na dobę. Istotne jest ustalenie dawki optymalnej (koniecznej i wystarczającej) zapewniającej działanie lecznicze, lecz niewywołującej objawów przedawkowania.

**Przedawkowanie.** Po przedawkowaniu obserwuje się opisane wyżej objawy niepożądane oraz wymioty, nadmierne wydzielanie śliny, błądność powłok, częste oddawanie moczu, zaburzenia akomodacji, zwężenie źrenic, podwyższenie ciśnienia tętniczego, nasilony lęk, drżenia pęczkowe mięśni szkieletowych i ich porażenie. W razie zatrucia konieczne jest leczenie szpitalne. Stosuje się doustnie 0,25 mg siarczanu atropiny (z ew. powtórzeniem dawki) oraz pralidoksym doustnie w dawce 10 mg/kg mc. na 24 h.

**Antydota.** Atropina, pralidoksym.

#### PREPARATY PROSTE ZAREJESTROWANE W POLSCE

☒ **Mytelase** (Sanofi-Aventis France, F): tabl. 10 mg.

#### PREPARATY PROSTE ZAREJESTROWANE NA ŚWIECIE

**Mytelase** (Sanofi-Aventis, F): tabl. 10 mg.

## Ambroksol

### Ambroxol<sup>INN</sup>

*Mucolyticum*

ATC: R 05 CB

trans-4-[(2-Amino-3,5-dibromobenzyl)-amino]-cykloheksanol

NA 872, CAS: 18683-91-5

#### Synonimy

Ambroxolo, *Ambroxolum*

#### Pochodne

Chlorowoderek ambroksolu (Ambroxol hydrochloride); CAS: 15942-05-9

**Działanie.** Metabolit bromheksyny. Ambroksol zwiększa ilość wydzielanego śluzu w drogach oddechowych i zmniejsza jego lepkość. Uplynnina zbyt gęstą wydzielinę w oskrzelach i pobudza ruch rzęsek, co ułatwia usuwanie nadmiaru wydzieliny. Ułatwia odkrztuszanie i łagodzi kaszel. Pobudza komórki nabłonka pęcherzyków płucnych do wytwarzania surfaktantu, substancji powierzchniowo czynnej, niezbędnej do prawidłowego podjęcia

czynności oddechowej noworodka. W dużym stopniu przenika przez barierę łożyska. Dobrze się wchłania po podaniu doustnym. Dostępność biologiczna wynosi 70-80%. Maksymalne stężenie we krwi osiąga w 2 h po podaniu. Jest metabolizowany w wątrobie, wydalany przez nerki w większości w postaci metabolitów, a tylko 5-6% w postaci niezmienionej. Okres półtrwania wynosi średnio w fazie  $\alpha$  1,3 h, w fazie  $\beta$  8,8 h. W postaci tabletek do ssania ma działanie miejscowo znieczulające na błonę śluzową jamy ustnej i gardła.

**Wskazania.** *Doustnie.* Ambroksol jest stosowany w ostrych i przewlekłych chorobach dróg oddechowych przebiegających z utrudnieniem odkrztuszania gęstej wydzieliny, m.in. w okresie zaostrej przewlekłego zapalenia oskrzeli, astmie oskrzelowej, rozstrzeniach oskrzeli, zapaleniu krtani, zatok przynosowych, w mukowiscydozie, w okresie przed- i pooperacyjnym (szczególnie u osób w podeszłym wieku).

*Pozajelitowo.* Jest stosowany w zapobieganiu powikłaniom płucnym w intensywnej opiece medycznej. Dożylnie w leczeniu uzupełniającym zespołu zaburzeń oddychania noworodków (RDS). We wlewach dożylnych jest podawany w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu w okresie prenatalnym i zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu zaburzeń oddychania noworodka (RDS) w przypadku zagrażającego porodu przedwczesnego lub jeśli są wskazania do wcześniejszego rozwiązania ciąży między 28. a 34. tyg. ciąży oraz powyżej 34. tyg. ciąży, jeżeli badania wód płodowych wskazują na niedojrzałość płuc płodu.

**Interakcje.** Ambroksol podawany z niektórymi antybiotykami (amoksylicyną, cefuroksydem, erytromycyną, doksycyliną) prowadzi do wzrostu ich stężenia w tkance płucnej. Ambroksolu nie należy podawać łącznie z lekami przeciwkaszlowymi. Nie obserwowano istotnych interakcji z lekami należącymi do innych grup.

#### Przeciwwskazania i ostrzeżenia specjalne.

Nadwrażliwość na ambroksol. Choroba wrzodowa żołądka, dwunastnicy, owrzodzenie jelit.

**Ciąża. Karmienie piersią.** Ambroksol przenika przez barierę łożyska i jest wydzielany z mlekiem matki. Brak danych dotyczących stosowania ambroksolu w I trymestrze ciąży i okresie karmienia – może być stosowany wyłącznie wówczas, gdy przewidywane korzyści przewyższą ryzyko potencjalnych działań niepożądanych u płodu i noworodka.

**Działania niepożądane.** Podczas podawania doustnego: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka), reakcje alergiczne (obrzęk twarzy, zmiany skórne, gorączka, dreszcze). Podczas podawania pozajelitowego: oszołomienie, nudności, wymioty, dolegliwości ze strony układu krążenia (występują częściej, jeśli wlew jest podawany szybko – do 4 h); sporadycznie obserwowano obrzęk twarzy, duszność, wzrost temp. ciała z dreszczami, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Inhalacje: jeśli roztwór do inhalacji zawiera chlorek benzalkonium, to u niektórych pacjentów może wystąpić zwężenie oskrzeli.

**Dawkowanie.** *Dorośli.* Doustnie. Zwykle 30 mg 3 razy na dobę, w leczeniu długotrwałym 2 razy na dobę. Stosuje się również dawkowanie 60 mg 2 razy na dobę, po posiłkach rano i w południe

(w stanach ostrych) lub 75 mg raz na dobę. Nie należy rozpoczynać przyjmowania leku przed snem. Inhalacje z 2-3 mL roztworu (15-22,5 mg) raz lub 2 razy na dobę.

Pozajelitowo (dożylnie, domięśniowo lub podskórnio). Zwykle 15 mg 2-3 razy na dobę, w ciężkich przypadkach 30 mg 2-3 razy na dobę.

*Dzieci.* Doustnie (w postaci syropu lub kropli) po posiłku. Dzieci do 2 r. – zwykle 7,5 mg 2 razy na dobę; 2-5. r. – 7,5 mg 3 razy na dobę; 6-12. r. – 15 mg 2-3 razy na dobę; powyżej 12. r. – 30 mg 2-3 razy na dobę. W leczeniu długotrwałym dawkę można zmniejszyć. Nie należy rozpoczynać przyjmowania leku przed snem.

Inhalacje. Dzieci poniżej 5. r. – 1-2 inhalacje z 2 mL roztworu (15 mg); powyżej 5. r. – 1-2 inhalacje z 2-3 mL roztworu (15-22,5 mg). Roztwór do inhalacji można również podawać doustnie podczas posiłków, po rozcieńczeniu wodą, sokiem owocowym, herbatą lub mlekiem: 1-2. r. – 1 mL 2 razy na dobę; 2-6. r. – 1 mL 3 razy na dobę; 6-12. r. – 2 mL 2-3 razy na dobę; powyżej 12. r. i dorośli – początkowo 4 mL 3 razy na dobę, następnie dawkę można zmniejszyć do 2 mL 3 razy na dobę.

Pozajelitowo. Zwykle dożylnie lub domięśniowo 1,2-1,6 mg/kg mc. na dobę. U noworodków z zespołem zaburzeń oddychania (RDS) podaje się w powolnym wstrzyknięciu lub w powolnym wlewie dożylnym znacznie większe dawki: 7-30 mg na kg mc. na dobę w 3-4 dawkach. W celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu podaje się w powolnym wlewie dożylnym 1 g na dobę przez 3-5 dni; jeżeli nie dojdzie do porodu, leczenie można powtórzyć po 10 dniach.

*Uwaga.* W płynach infuzyjnych o pH > 6,2 może się wytrącać osad wolnego ambroksolu.

**Przedawkowanie.** Dotychczas nie opisano objawów zatrucia ambroksolem, w razie wystąpienia – leczenie objawowe. W razie przedawkowania lub zbyt szybkiego wstrzyknięcia dożylnego mogą wystąpić: spadek ciśnienia tętniczego, zwiększone wydzielanie śliny, uczucie dławienia.

#### PREPARATY PROSTE ZAREJESTROWANE W POLSCE

☒ **Aflegan** (PharmaSwiss, CZ): roztw. do wstrzyk. iv. 7,5 mg/mL – amp. 2 mL (chlorowoderek).

☒ **AmbroHEXAL** (Sandoz, A): roztw. do wstrzyk. 7,5 mg/mL – amp. 2 mL (chlorowoderek).

☒ **Ambroksol Hasco, ~ Junior** (Hasco-Lek, PL): syrop (~ Junior) 15 mg/5 mL – fl. 150 mL; syrop 30 mg/5 mL – fl. 150 mL.

☒ **Ambroksol Takeda** (Takeda Pharma, PL): syrop 30 mg/5 mL lub 15 mg/5 mL – fl. 150 mL (chlorowoderek).

☒ **Ambrosan** (PRO.MED.CS, CZ): tabl. 30 mg (chlorowoderek).

☒ **Ambrosol Teva** (Teva Pharmaceuticals Polska, PL): tabl. 30 mg; syrop 3 mg/mL i 6 mg/mL – fl. 120 i 200 mL. Wszystkie postaci zawierają chlorowoderek ambroksolu.

☒ **Ambrotaxer** (Sopharma Zdrovit, PL): syrop 3 mg/mL – fl. 100 mL.

☒ **Ambroxol 123ratio** (123ratio, PL): roztw. doustny 3 mg/mL i 6 mg/mL – fl. 100 mL (chlorowoderek).

☒ **Ambroxol hydrochloride Cyathus** (Cyathus Exquirere Pharmaforschungs, A): roztwór doustny 10 mg/dawkę – fl. 13 mL i 25 mL (chlorowoderek).

■ **Ambroxoli hydrochloridum Fontane** (Berlin-Chemie, D): roztw. doustny 15 mg/5 mL – fl. 100 mL (chlorowoderek).

■ **Deflegmin, ~ Baby, ~ Junior** (PharmaSwiss, CZ): tabl. 30 mg; kaps. o przedł. uwaln. 75 mg; syrop 30 mg/5 mL – but. 120 mL; roztw. doustny 10 mg/mL – but. 13 mL i 25 mL; (~ Baby) krople doustne 7,5 mg/mL – but. 50 mL; (~ Junior) syrop 15 mg/5 mL – but. 120 mL.

■ **Entus Junior, ~ Max** (Aflofarm FP, PL): syrop (~ Junior) 15 mg/5 mL – fl. 120 mL; syrop (~ Max) 30 mg/5 mL – fl. 120 mL. Preparat zawiera chlorowoderek ambroksolu.

■ **Envil kaszel** (Aflofarm FP, PL): tabl. 30 mg (chlorowoderek).

■ **Envil kaszel, ~ junior** (Aflofarm FP, PL): syrop dla dzieci 15 mg/5 mL – fl. 100 mL i 120 mL; syrop dla dorosłych 30 mg/5 mL – fl. 100 mL i 120 mL. Preparat zawiera chlorowoderek ambroksolu.

■ **Flavamed, ~ Max** (Berlin-Chemie, D): tabl. 30 mg; tabl. mus. 60 mg; syrop 3 mg/mL – fl. 60 mL i 100 mL. Preparat zawiera chlorowoderek ambroksolu.

■ **Flegamina ambroxolum** (Teva Pharmaceuticals Polska, PL): syrop 3 mg/mL i 6 mg/mL – fl. 120 mL i 200 mL (chlorowoderek).

■ **Medox** (Zentiva, CZ, SK): tabl. 30 mg; syrop 15 mg/5 mL – fl. 100 mL. Preparat zawiera chlorowoderek ambroksolu.

■ **Mucoangin** (Boehringer Ingelheim, D): tabl. do ssania 20 mg chlorowodorku ambroksolu.

■ **Mucosolvan** (Boehringer Ingelheim, D): płyn do inhal. 7,5 mg/mL – fl. 100 mL (chlorowoderek ambroksolu).

■ **Mucosolvan, ~ Max, ~ mini** (Boehringer Ingelheim, D): pastylki 15 mg; tabl. 30 mg; (~ Max) kaps. twarde o przedł. uwaln. 75 mg; syrop 30 mg/5 mL – but. 100 mL i but. 200 mL; (~ mini) syrop 15 mg/5 mL – but. 100 mL i but. 200 mL. Preparat zawiera chlorowoderek ambroksolu.

■ **neo-bronchol** (JPZ Firma Doradcza, PL): pastylki miękkie 15 mg (chlorowoderek).

■ **Omnisolvan ~ max, ~ mini** (Actavis Group, IS): tabl. musujące 30 mg i 60 mg; syrop (~ max) 30 mg/mL – but. 100 mL; roztw. doustny (~ mini) 15 mg/mL – but. 100 mL. Prep. zaw. chlorowoderek ambroksolu.

■ **Tussal Expectorans** (Biofarm, PL): tabl. 30 mg chlorowodorku ambroksolu.

#### PREPARATY PROSTE ZAREJESTROWANE NA ŚWIECIE

**Ambroxol-ratiopharm** (ratiopharm, D): tabl. 30 mg i 60 mg; kaps. retard 75 mg; syrop (5 mL zawiera 15 mg) – fl. 100 mL i 250 mL; krople doustne (1 mL zawiera 7,5 mg) – fl. 50 mL i 100 mL; amp. 2 mL (1 mL zawiera 7,5 mg). Wszystkie postaci zawierają chlorowoderek ambroksolu.

**Ambroxol Sandoz** (Sandoz, D): tabl. 30 mg; krople (1 mL zawiera 7,5 mg) – fl. 50 mL i 100 mL; syrop (5 mL zawiera 15 mg) – fl. 100 mL i 250 mL. Preparat zawiera chlorowoderek ambroksolu.

**Lindoxyl K** (Meda Pharma, D): czopki 15 mg chlorowodorku ambroksolu.

**Muxol** (Leurquin, F): tabl. 30 mg; fl. 180 mL – zawiesina doustna (100 mL zawiera 300 mg). Preparat zawiera chlorowoderek ambroksolu.

#### PREPARATY ZŁOŻONE ZAREJESTROWANE NA ŚWIECIE

**Ambrodoxy** (Hexal, D)

**Spasmo-Mucosolvan** (Boehringer Ingelheim, D): tabl. 0,02 mg chlorowodorku klenbuterolu i 30 mg chlorowodorku ambroksolu; syrop (5 mL zawiera 0,005 mg chlorowodorku klenbuterolu i 7,5 mg chlorowodorku ambroksolu) – fl. 100 mL i 250 mL.

## Ambryzentan

### Ambriasantan<sup>INN</sup>

*Antihypertensivum*

ATC: C 02 KX

Kwas 2-((4,6-dimetylopirymidyn-2-ylo)oksy)-3-metoksy-3,3-difenylopropanowy

BSF 208075, LU 208075, CAS: 177036-94-1

### Synonimy

*Ambriasantanum*

**Działanie.** Ambryzentan jest niepeptydowym antagonistą receptorów endotelinowych. Blokuje oba typy receptorów endotelinowych (ET<sub>A</sub> i ET<sub>B</sub>). Jest selektywnym antagonistą receptora ET<sub>A</sub> (ma do niego 260 razy większe powinowactwo niż do ET<sub>B</sub>). Endotelina działa poprzez wiązanie z receptorami ET<sub>A</sub> i ET<sub>B</sub>, znajdującymi się w śródbłonku i komórkach mięśni gładkich naczyń. Jest silnym czynnikiem wazokonstrykcyjnym. Zwiększone stężenie endoteliny 1 w tkankach i osoczu w chorobach układu sercowo-naczyniowego, chorobach tkanki łącznej, płucnym nadciśnieniu tętniczym (PAH), nadciśnieniu tętniczym systemowym, miażdżycy tętnic, niewydolności serca może wskazywać na jej udział w patogenezie wymienionych jednostek chorobowych. Ambryzentan powoduje wazodylatację naczyń zarówno w krążeniu płucnym, jak i systemowym, zmniejszając opór naczyniowy, rzut minutowy – bez zwiększenia częstości akcji serca, działa także silnie antyproliferacyjnie. U chorych z PAH wzrost stężenia endoteliny 1 i mRNA dla endoteliny 1 silnie koreluje ze wzrostem średniego ciśnienia w prawym przedsionku i ciężkością choroby, sugerując krytyczny udział endoteliny 1 w patogenezie i progresji PAH. Ambryzentan szybko wchłania się z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie po 2 h, zarówno u zdrowych ochotników, jak i u chorych z PAH. Przyjmowany pokarm nie wpływa na biodostępność leku. Ambryzentan wiąże się w 99% z białkami osocza (głównie z albuminami w 96%). Metabolizowany w wątrobie głównie przez izoenzymy UGT (UGT1A9, UGT1A3, UGT2B7) oraz CYP3A4, CYP3A5 i CYP2C19. Mechanizm eliminacji leku nie został dobrze poznany. Wydalany głównie z żółcią i w mechanizmie pozanerkowym. Przez nerki wydalany w ok. 20%. Efektywny czas półtrwania (w zakresie stężeń terapeutycznych) ambryzentanu wynosi ok. 9 h.

**Wskazania.** Tętnicze nadciśnienie płucne (WHO grupa 1.) u chorych w klasie czynnościowej II i III wg WHO celem poprawy tolerancji wysiłku i opóźnienia pogorszenia stanu klinicznego. Lek jest skuteczny w idiopatycznym nadciśnieniu płucnym oraz w nadciśnieniu płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej.

**Interakcje.** W badaniach u zdrowych ochotników ambryzentan nie indukował istotnie aktywności CYP3A4. Cyklosporyna A (silny inhibitor glikoproteiny P i CYP3A4) oraz ryfampicyna (silny induktor CYP3A4 i CYP2C19 oraz induktor glikoproteiny P) mogą zwiększać ekspozycję na

ambryzentan. Łączne stosowanie z sylденаfilem (substrat CYP3A4) lub ketokonazolem (silny inhibitor CYP3A4) nie wpływało istotnie na farmakokinetykę leków. Nie obserwowano także istotnego wpływu ambryzentanu na farmakokinetykę leków przeciwzakrzepowych (warfaryna) oraz pojedynczych dawek digoksyny (substrat dla glikoproteiny P) w badaniach u zdrowych ochotników.

### Przeciwwskazania i ostrzeżenia specjalne.

Ambryzentan jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na tę substancję, z idiopatycznym zwłóknieniem płuc (z wtórnym nadciśnieniem płucnym lub bez niego), z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (z marskością wątroby lub bez niej), z wyjściowymi wartościami aminotransferaz wątrobowych (AspAT, ALAT) ponad trzykrotnie przekraczającymi górną granicę normy. Nie zaleca się rozpoczęcia leczenia u pacjentów z klinicznie istotną niedokrwistością. Brak doświadczeń dotyczących stosowania u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym klasy IV wg WHO; nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania u pacjentów z klasy I wg WHO. Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się comiesięczne monitorowanie aktywności ALAT i AspAT, a także monitorowanie stężenia Hb i/lub wartości Ht (np. po miesiącu, potem po 3 miesiącach, a następnie okresowo). Jeśli u pacjentów wystąpi trwale, niewyjaśnione, klinicznie istotne podwyższenie aktywności aminotransferaz, bądź jeżeli zwiększonej aktywności enzymów towarzyszą objawy uszkodzenia wątroby (np. żółtaczka), wówczas leczenie należy przerwać. U chorych bez objawów klinicznych uszkodzenia wątroby lub żółtaczki można rozważyć wznowienie terapii, kiedy aktywność aminotransferaz powróci do normy. Ambryzentan jest przeciwwskazany u kobiet, które nie stosują antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy wykonywać comiesięczny test ciąży z uwagi na potencjalne teratogenne działanie leku.

**Ciąża (kat. X).** Ambryzentan jest przeciwwskazany, ze względu na działanie teratogenne.

**Karmienie piersią.** Ambryzentan jest przeciwwskazany.

**Dzieci.** Nie ma danych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży.

**Działania niepożądane.** Najczęściej zgłaszano obrzęki obwodowe, zatrzymanie płynów i ból głowy. Częstsze występowanie tych działań niepożądanych obserwowano po dawce 10 mg. Ponadto mogą wystąpić: niedokrwistość, niewydolność serca, kołatanie serca, niedociśnienie, duszność, zawroty głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe; zapalenie zatok, nosa i gardła; zacerwienie skóry, krwawienie z nosa.

**Dawkowanie.** Doustnie, niezależnie od przyjmowanych posiłków, 5 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę w uzasadnionych przypadkach. W leczeniu skojarzonym z tadalafillem stosuje się 10 mg ambryzentanu raz na dobę.

**Przedawkowanie.** Dawki 5-10 razy większe od maksym. zalecanej dawki terapeutycznej powodowały ból i zawroty głowy, uderzenia gorąca, nudności oraz obrzęk błony śluzowej nosa. Ze względu na mechanizm działania ambryzentanu jego przedawkowanie może prowadzić do hipotonii.

**PREPARATY PROSTE ZAREJESTROWANE W POLSCE**

**Volibris** (Glaxo Group, GB): tabl. powł. 5 mg i 10 mg.

**PREPARATY PROSTE ZAREJESTROWANE NA ŚWIECIE**

**Letairis** (Gilead Sciences, USA): tabl. 5 mg i 10 mg.

**Amcynonid****Amcinonide<sup>INN</sup>**

*Antiphlogisticum, Antiphlogisticum steroidum, Dermaticum, Hormonum sive analogum*

ATC: D 07 AC

(11β,16α)-21-Acetyloksy-16,17-[cyklopentylidenobis(oksy)]-9-fluoro-11-hydroksypregna-1,4-dieno-3,20-dion

Cykliczny 16,17-acetal 21-octanu 9-fluoro-11β,16α,17,21-tetrahydroksypregna-1,4-dieno-3,20-dionu z cyklopentanem

CL 34699, CAS: 51022-69-6

**Synonimy**

*Amcinonidum, Amcinopol*

**Działanie.** Kortykosteroid o działaniu przeciwpalnym i przeciwświądowym; działa przeciwwysiękowo zwiększając naczyń krwionośne. Przenika szybko przez warstwę zrogowaciałą naskórka.

**Wskazania.** Amcynonid jest stosowany w wyprysku kontaktowym, atopowym zapaleniu skóry, liszaju twardzinowym i zanikowym narządów płciowych, liszaju rumieniowatym, łuszczycy, po ukąszeniu owadów, w świądzie (np. w objawowym leczeniu świażdru w przebiegu *mycosis fungoides*).

**Przeciwwskazania i ostrzeżenia specjalne** zob. Fluocynolon (acetonid).

**Ciąża.** Nie należy stosować w I trymestrze.

**Dzieci.** Nie należy stosować u noworodków. Nie należy stosować długotrwale na skórę twarzy oraz na dużą powierzchnię skóry lub pod zamkniętym opatrunkiem z uwagi na możliwość działania ogólnoustrojowego.

**Działania niepożądane** zob. Fluocynolon (acetonid).

**Dawkowanie.** Miejscowo – chorą powierzchnię skóry należy smarować cienką warstwą maści lub kremu początkowo 1-2 razy dz., następnie raz dz.

**PREPARATY PROSTE ZAREJESTROWANE NA ŚWIECIE**

**Amciderm** (Almirall Hermal, D): roztwór 1 mg/mL – fl. 20 g i 50 g; krem 1 mg/g – tuby 20 g, 50 g i 100 g; maść i maść natłuszczająca 1 mg/g – tuby 20 g, 50 g i 100 g.

**Amcinonide** (wg FDA, USA): maść 1 mg w 1 mL; krem 1 mg w 1 mL; płyn 1 mg w 1 mL.

**Amfepramon****Amfepramone<sup>INN</sup>**

*Anorexigenicum*

ATC: A 08 AA

2-(Dietyloamino)-1-fenyl-1-propanon

DEP 75, DIP, T 712, CAS: 90-84-6

**Synonimy**

*Amfepramonum, Diethylpropion*

**Pochodne**

Chlorowodorek amfepramonu (Adipan, Anorex, Makethin, Modulor, Natorex); CAS: 134-80-5

**Działanie** zob. Deksamfetamina. Amina o działaniu sympatykomimetycznym. Hamuje łaknienie. Wchłania się z przewodu pokarmowego. Jest metabolizowana w wątrobie i przewodzie pokar-

mowym. Wydalana z moczem. Przenika przez barierę krew-mózg, barierę łożyskową oraz przenika do mleka kobiet karmiących piersią.

**Wskazania.** Amfepramon jest stosowany w połączeniu z dietą w krótkotrwałym leczeniu otyłości. W większości krajów wycofany z rynku.

**Interakcje** zob. Deksamfetamina.

**Przeciwwskazania i ostrzeżenia specjalne** zob. Deksamfetamina.

**Działania niepożądane** zob. Deksamfetamina.

**Dawkowanie.** Doustnie dorosłym i dzieciom powyżej 15. rż. 25 mg 3 razy dz. na 1 h przed posiłkami; w postaci o przedłużonym działaniu 1 tabl. (75 mg) raz dz. rano. Co kilka tygodni stosowania leku należy zrobić przerwę równą długości leczenia.

**PREPARATY PROSTE ZAREJESTROWANE NA ŚWIECIE**

**Regenon, ~ retard** (Hormosan, D): kaps. 25 mg, kaps. retard 60 mg. Preparat zawiera chlorowodorek amfepramonu.

**Tenuate Retard** (Artegodan, D): tabl. retard 75 mg chlorowodoru amfepramonu.

**Amfetamina****Amfetamine<sup>INN</sup>**

*Psychostimulans, Sympathicomimeticum*

ATC: N 06 BA

(±)-α-Metylofenyloetyloamina

CAS: 300-62-9

**Synonimy**

*Amfetaminum, Amphetamine [USAN], Amphetaminium, Amphetaminum, Amfetamina, Benzpropamin, Phenylisopropylamin, Racemic desoxynorephedrine*

**Pochodne**

Diwodorofosforan amfetaminy (Amphetamine phosphate, Monobasic amphetamine phosphate); CAS: 139-10-6

Siarczan amfetaminy (Amphetaminium sulfuricum, Phenaminum, Phenylaminopropanum racemicum sulfuricum); CAS: 60-13-9

Wodorofosforan amfetaminy (Amphetamine phosphate dibasic)

**Działanie** zob. Deksamfetamina. Racemiczna mieszanina deksamfetaminy i lewoamfetaminy. Deksamfetamina wpływa kilkakrotnie silniej na o.u.n niż lewoamfetamina. Działanie farmakologiczne polega na nasileniu uwalniania dopaminy i noradrenaliny do szczyliny synaptycznej oraz blokowaniu wychwytu zwrotnego dopaminy, noradrenaliny i, w mniejszym stopniu, serotoniny. Ponadto działa jako słaby inhibitor MAO. Działa pobudzająco na o.u.n., szczególnie na korę mózgową. Zwiększa czujność, znosi zmęczenie i senność oraz nasila napęd motoryczny. W zaburzeniach hiperkinetycznych zmniejsza niepokój ruchowy oraz zwiększa koncentrację. Okres półtrwania wynosi 10-30 h, klirens zależy w dużej mierze od pH moczu.

**Wskazania.** Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. **Uwaga.** Amfetamina pomimo działania anorektogennego nie jest wskazana jako środek ułatwiający odchudzanie. Nie powinna być również stosowana w celu zwiększenia koncentracji ani znoszenia zmęczenia.

**Interakcje** zob. Deksamfetamina.

**Przeciwwskazania i ostrzeżenia specjalne** zob. Deksamfetamina. zob. Deksamfetamina.

**Działania niepożądane** zob. Deksamfetamina.

**Dawkowanie.** Doustnie, raz na dobę, rano. Dawki w zależności od postaci. *Tabletki o przedł.*

*uwalnianiu.* Dzieci (6-17 lat): początkowo 6,3 mg, maksym. 18,8 mg u pacjentów w wieku 6-12 lat i 12,5 mg u pacjentów 13-17 lat. Dorosli: 12,5 mg. *Zawiesina o przedł. uwalnianiu.* Dzieci od 6 lat: początkowo 2,5-5 mg, dawkę można zwiększać co 4-7 dni o 2,5 mg do 10 mg na dobę. Lek stosuje się również jako składnik preparatów złożonych z deksamfetaminą.

**PREPARATY PROSTE ZAREJESTROWANE NA ŚWIECIE**

**Adzenys XR-ODT** (Neos Theraps, USA): tabl. o przedłużonym uwalnianiu ulegające rozpadowi w jamie ustnej 3,1 mg; 6,3 mg; 9,4 mg; 12,5 mg; 15,7 mg i 18,8 mg (siarczany).

**Dyanavel XR** (Tris Pharma, USA): zawies. doustna o przedłuż. uwaln. 2,5 mg.

**PREPARATY ZŁOŻONE ZAREJESTROWANE NA ŚWIECIE**

**Adderall XR** (Shire, USA)

**Dextroamp Saccharate, Amp Aspartate, Dextroamp Sulfate And Amp Sulfate** (Barr; Corepharma; Mallinckrodt; Sandoz; Teva Pharms, USA)

**Amfoterycyna B****Amphotericin B<sup>INN</sup>**

*Antibioticum, Antimycoticum*

ATC: A 01 AB, A 07 AA, G 01 AA, J 02 AA

Mieszanina substancji polienowych

RP 17 774, CAS: 1397-89-3

**Synonimy**

*Amfotericina B, Amphotericin, Amphotericinum B, Amphotericine B, Anfotericina B*

**Działanie.** Antybiotyk polienowy (mieszanina substancji o działaniu przeciwgrzybiczym) wytwarzany przez różne szczepy promieniowca *Streptomyces nodosus*. Działa grzybobójczo na *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Mucor* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*. Jest też skuteczny wobec *Leishmania brasiliensis*, *L. donovani* oraz *Naegleria* spp. Nie działa na bakterie, wirusy, riketsje. Nabyta oporność na amfoterycynę B występuje rzadko i dotyczy przeważnie *Candida* spp. Mechanizm działania polega na zaburzeniu przepuszczalności błony komórkowej grzybów w wyniku wiązania się z jej składnikami, przede wszystkim ergosterolem. Amfoterycyna B źle się wchłania z przewodu pokarmowego. Po dożylnym podaniu osiąga maksym. stężenie we krwi zależne od wielkości dawki; w stosowanych zazwyczaj schematach podawania wzrastających dawek wynosi ono 0,5-3,5 µg/mL (najczęściej powyżej 2 µg/mL). Okres półtrwania we krwi wynosi ok. 24 h, natomiast całkowity okres półtrwania w organizmie, związany z bardzo powolnym wydalaniem, wynosi ok. 15 dni. U dzieci wydalanie jest szybsze, a stężenie osiągane we krwi – mniejsze. Amfoterycyna B wiąże się z białkami osocza w ponad 90%, co m.in. sprawia, że w małym stopniu przenika do tkanek; szczególnie słabo do płynu mózgowo-rdzeniowego i komór oka. Jej dystrybucja oraz procesy, jakim podlega w organizmie, nadal pozostają nie do końca wyjaśnione. Nie wiadomo czy przenika do mleka matki. W dużych ilościach jest wydalana do żółci, natomiast tylko w 3% z moczem w postaci niezmiennionej (proces ten jest bardzo

powolny i nawet w kilka tyg. po zakończeniu leczenia wykrywa się ją w moczu).

**Wskazania.** Amfoterycyna B jest stosowana w ciężkich grzybicach układowych takich, jak układowa kandydoza, aspergiloza, mukormikoza, kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; w większości z nich jest lekiem z wyboru. W kryptokokozie (gł. oponowej) i kandydozie układowej jest podawana w skojarzeniu z flucytozyną; nie stwierdzono przydatności tego połączenia w pozostałych grzybicach. Jest także stosowana w leiszmaniozie i pelzakowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, wywołanym przez *Naegleria* spp. Miejscowo stosuje się ją w zakażeniach skóry lub błon śluzowych i skóry wywołanych gł. przez *Candida* spp.; doustnie w profilaktyce i leczeniu drożdżyc jamy ustnej i przewodu pokarmowego, m.in. u pacjentów ze zmniejszoną odpornością. Amfoterycyna B może być stosowana także w terapii empirycznej u gorączkujących pacjentów z neutropenią, jeśli prawdopodobne jest zakażenie grzybicze.

**Interakcje.** Roztwory amfoterycyny B do podania dożylnego wykazują niezgodność z wieloma lekami, które powodują zmianę pH lub zniszczenie koloidalnej struktury roztworu (m.in. antybiotyki aminoglikozydowe, niektóre penicyliny, polimiksyna B, tetracykliny, witaminy, sole Ca, NaCl). Amfoterycyna B działa synergicznie z ryfampicyną i gramicydyną wobec *Candida* spp. oraz z flucytozyną wobec *Cryptococcus* spp., co umożliwia zmniejszenie dawki amfoterycyny B, a tym samym jej toksyczności. Jeżeli jest podawana łącznie z mikonazolem, następuje osłabienie działania obu leków. Nasilenie toksyczności występuje po połączeniu z glikozydami naparstnicy, lekami blokującymi płytkę nerwowo-mięśniową, cyklosporyną, antybiotykami aminoglikozydowymi i innymi lekami o działaniu nefrotoksycznym. Kortykosteroidy mogą nasilać utratę jonów potasowych z organizmu, lecz ich małe dawki są zalecane w celu osłabienia działań niepożądanych po dożylnym podaniu amfoterycyny B.

**Przeciwwskazania i ostrzeżenia specjalne.** Nadwrażliwość na amfoterycynę B. Ostrożnie podawać w niewydolności nerek. Nie należy podawać łącznie z lekami nefrotoksycznymi, przeciwnowotworowymi, wywołującymi blokadę nerwowo-mięśniową, glikozydami naparstnicy, karbenicyliną i innymi solami disodowymi ani z lekami, z którymi wykazuje niezgodność.

**Ciąża (kat. B).** Stosować jedynie w wypadku zdecydowanej konieczności.

**Karmienie piersią.** Należy rozważyć zaprzestanie podawania amfoterycyny B.

**Działania niepożądane.** Antybiotyk o bardzo dużej toksyczności. Pierwszymi objawami po dożylnym podaniu są dreszcze, gorączka, bóle głowy, pleców, mięśni i stawów, wymioty, brak łaknienia, nudności, biegunka i zapalenie żyły. Objawy te można zmniejszyć, podając tuż przed wlewem leki przeciwbólowe i przeciwhistaminowe lub podczas wlewu 50 mg hydrokortyzonu i heparynę. Łagodziej je także rozcieńczenie roztworu poniżej 0,1 mg/mL, zwolnienie szybkości wlewu i częste zmiany miejsca wkłucia. W razie pojawienia się powyższych objawów można podawać 5% roztwór glukozy aż do ich ustąpienia, a następnie kontynuować wlew lub podawać amfoterycynę B co 2-3 dni. Stwierdzono, że mannitol podany

jednocześnie nie działa osłaniająco. Preparaty liposomowe (kompleksy lipidowe) amfoterycyny B wykazują znacznie słabsze działania niepożądane i mogą być stosowane w większych dawkach (3-5 mg/kg mc.). Rozpuszczalne w wodzie estry metylowe amfoterycyny B są wprawdzie mniej nefrotoksyczne, lecz wywierają szkodliwy wpływ na o.u.n. Po dożylnym podaniu mogą się także pojawić: łagodna niedokrwistość, hipokaliemia, hipomagnezemia, uszkodzenie nerek (zwiększenie stężenia azotu, mocznika, kwasica kanalikowo-nerkowa), które może być niekiedy nieodwracalne, zwł. po dawkach całkowitych przekraczających 5 g. Ponadto mogą wystąpić: trombocytopenia, leukopenia, agranulocytoza, eozynofilia, reakcje anafilaktyczne i neurotoksyczne, zmiany ciśnienia krwi, zaburzenia rytmu serca, czynności wątroby oraz widzenia i słuchu. Amfoterycyna B podana dooponowo może wywołać podrażnienie opon mózgowo-rdzeniowych, neuropatię, ból, zaburzenia widzenia i zatrzymanie moczu. Po miejscowym podaniu może wystąpić podrażnienie, świąd i wysypka skórna.

**Dawkowanie.** Przed rozpoczęciem dożylnego podawania właściwych dawek należy wykonać próbne podanie leku. Wykonuje się je dożylnie w ciągu 1-2 h, podając dorosłym 1 mg, dzieciom o mc. poniżej 30 kg – 0,5 mg, dzieciom młodszym – 0,1 mg (po rozpuszczeniu subst. w 50-100 mL 5% roztworu glukozy); jednocześnie prowadzi się obserwację pacjenta, pomiar temp. ciała, tętna i ciśnienia krwi. Jeśli dawka testowa jest dobrze tolerowana, można przystąpić do podawania większych dawek. **Dorośli.** Dożylnie w powolnym wlewie kropl. w ciągu 6 h w stężeniu 0,1 mg/mL w 5% roztworze glukozy o pH powyżej 4,2. Rozpoczyna się od dawki wstępnej 0,25 mg/kg mc. na 24 h i jeśli jest dobrze tolerowana, stopniowo zwiększa się ją o 0,125-0,25 mg/kg mc. codziennie lub co 2 dni aż do osiągnięcia optymalnej dawki dobowej. Zazwyczaj wynosi ona 0,5-0,6 mg/kg mc., a w cięższych przypadkach 1 mg/kg mc. (dawka całkowita < 50 mg). Wyjątkowo w bardzo ciężkich zakażeniach podaje się 1,5 mg/kg mc. na 24 h co drugi dzień i nie dłużej niż przez 7 dni. Jeśli w leczeniu nastąpiła przerwa dłuższa niż 7 dni, należy je ponownie rozpocząć od najmniejszych dawek. Czas leczenia zależy od rodzaju i ciężkości zakażenia; w drożdżycy przełyku wynosi kilka dni, w kandydemii 2-3 tyg., a w kryptokokozie i kokcydiodiomikozie kilka miesięcy. Doustnie 100-200 mg co 6 h. W postaci pastylek do ssania zazwyczaj 40 mg dz. w 4 dawkach (maksym. do 80 mg). Dooponowo lub dokałowe podawanie rozpoczyna się od dawki wstępnej 0,025-0,05 mg i, stopniowo zwiększając, dochodzi się zazwyczaj do dawki 0,25-1 mg co 2-3 dni (po rozpuszczeniu 0,25 mg subst. w 1 mL płynu mózgowo-rdzeniowego; ew. z dodatkiem 10-20 mg hydrokortyzonu). Do otrzewnowo w płynie do dializy 1 mg/L co 12 h. Dopęcherzowo 50 mg/L w 5% roztworze glukozy w ciągłym wlewie lub 200-300 mL zakraplane do pęcherza 3-4 razy dz. przez 5-7 dni. Miejscowo 2-4 razy na 24 h w postaci 3% kremu, maści lub lotionu lub 0,05-0,5% kropli do oczu. **Dzieci.** Dożylnie – w takich samych dawkach jak dla dorosłych; u małych dzieci nie należy przekraczać dawki 1 mg/kg mc. na 24 h. Doustnie 100 mg (1 mL zawiesiny) co 6 h.

**Uwagi.** W przypadku stężenia mocznika w krwi powyżej 15 mmol/L lub kreatyniny powyżej 250 mmol/L należy amfoterycynę B odstawić lub zmniejszyć dawki. 1 mg amfoterycyny B = 940 j.m. Podczas leczenia należy bezwzględnie kontrolować czynność nerek. Należy także oznaczać we krwi stężenie jonów potasowych, magnezowych, bilirubiny, aktywność fosfatazy zasadowej i AspAT oraz kontrolować obraz krwi, zwł. zawartość hemoglobiny. W początkowej fazie leczenia oznaczenia te powinny być wykonywane codziennie, a po ustaleniu optymalnego dawkowania – co najmniej raz w tyg. Podczas leczenia należy także podawać preparaty K i Mg.

#### PREPARATY PROSTE ZAREJESTROWANE W POLSCE

■ **Abelcet** (Teva Pharmaceuticals, PL): koncentrat do sporz. zawies. do inf. *iv.* – fiol. 20 mL (1 mL zawiera 5 mg amfoterycyny B w kompleksach lipidowych).

■ **AmBisome** (Gilead Sciences International, GB): proszek do sporz. roztw. do inf. *iv.* – fiol. 50 mg. Preparat zawiera amfoterycynę B w postaci liposomalnej.

■ **Fungizone** (Bristol-Myers Squibb, PL): proszek do sporz. roztw. do inf. *iv.* – fiol. 50 mg.

#### PREPARATY PROSTE ZAREJESTROWANE NA ŚWIECIE

**Abelcet** (Sigma Tau, USA): koncentrat do sporządzenia zawiesiny do wlewów *iv.* 5 mg w 1 mL amfoterycyny B w kompleksach lipidowych.

**Ambisome** (Astellas, USA): proszek do sporządzenia roztworu do wlewów *iv.* 50 mg. Preparat zawiera amfoterycynę B w postaci liposomalnej.

**Ampho-Moronal** (Dermapharm, D): tabl. 100 mg; tabl. do ssania 10 mg; zawiesina 100 mg/mL – fl. 30 mL lub 50 mL.

**Amphotericin B** (X Gen Pharms, USA): proszek do przygotowania roztworu do wlewu *iv.* 50 mg.

**Fungizone** (Bristol-Myers Squibb, F): kaps. 250 mg; fl. 40 mL – zawiesina doustna (1 mL zawiera 100 mg); fiol. 50 mg – subst. sucha (*iv.*); fl. 30 mL – 3% lotion (30 mg/mL).

#### PREPARATY ZŁOŻONE ZAREJESTROWANE NA ŚWIECIE

**Mysteclin** (Dermapharm, D)

### Amifamprydyna

#### Amifampridine<sup>INN</sup>

*Parasympathomimeticum*

ATC: N 07 XX

3,4-Diaminopirydyna

EC: 200-220-9, NSC 521760, CAS: 54-96-6

#### Synonimy

3,4-DAP, 3,4-Diaminopyridine, 3,4-Pyridinediamine, Amifampridina, *Amifampridinum*

#### Pochodne

Fosforan amifamprydyny (Amifampridine phosphate, Zenas)

**Działanie.** Amifamprydyna blokuje zależne od napięcia kanały potasowe błon komórkowych, prowadząc do depolaryzacji i w następstwie wzmoczonego transportu jonów wapnia do wnętrza komórek. Wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia ułatwia proces egzocytozy acetylocholinoz z pęcherzyków ziarnistych w zakończeniach presynaptycznych złącza nerwowo-mięśniowego, a w efekcie do poprawy przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Brak danych dotyczących enzymów biorących udział w meta-

tów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ryzykiem pogorszenia czynności lewej komory, wydłużeniem odstępu QT lub jego ryzykiem, hipokaliemią, hipomagnezemią oraz u pacjentów przyjmujących leki o działaniu kardi toksycznym lub wydłużające odstęp QT. Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w trakcie terapii monitorować LVEF, czynność wątroby oraz wykonywać EKG z pomiarem odstępu QT. Przerwać leczenie w przypadku: ciężkich zaburzeń czynności wątroby, biegunki o ciężkim przebiegu, zmniejszenia LVEF do  $\geq 3^\circ$  lub poniżej dolnej granicy normy, objawów płucnych  $\geq 3^\circ$  lub in. toksyczności  $\geq 2^\circ$ .

**Ciąża (kat. D).** Wykazano działanie teratogenne u zwierząt. Nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednią antykoncepcję podczas terapii lapatynibem.

**Karmienie piersią.** Nie wiadomo, czy lapatynib przenika do mleka ludzkiego. Przerwać karmienie piersią na czas trwania leczenia lapatynibem.

**Dzieci.** Brak jest dotychczas danych o bezpieczeństwie stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

**Działania niepożądane.** Większość działań niepożądanych, która wystąpiła u chorych w badaniach klinicznych porównujących działanie kombinacji lapatynibu i kapecytabiny z samą kapecytabiną, miała podobną częstość w obu grupach. Najczęściej występującymi (> 20% chorych) działaniami niepożądanymi były: biegunka (częściej w terapii skojarzonej), zaczerwienienie i bolesność dłoni i stóp, nudności, wymioty, wysypka oraz zmęczenie. U kilku chorych z grupy w terapii skojarzonej zaobserwowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewokomorowej serca, dlatego zaleca się monitorowanie czynności serca przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. W terapii skojarzonej z inhibitorem aromatazy bardzo często występowały uderzenia gorąca, kaszel, duszność.

**Dawkowanie.** Doustnie, na 1 h przed posiłkiem lub 1 h po posiłku, o stałej porze względem posiłku. W skojarzeniu z kapecytabiną: 1,25 g raz na dobę. W skojarzeniu z trastuzumabem: 1 g raz na dobę. W skojarzeniu z inhibitorem aromatazy: 1,5 g raz na dobę. W razie wystąpienia toksyczności rozważyć przerwanie leczenia, a po ustąpieniu toksyczności wznowienie leczenia niższą dawką.

#### PREPARATY PROSTE ZAREJESTROWANE W POLSCE

☒ **Tyverb** (Glaxo Group, GB): tabl. powł. 250 mg.

#### PREPARATY PROSTE ZAREJESTROWANE NA ŚWIECIE

**Tykerb** (SmithKline Beecham, USA): tabl. 250 mg (ditoluenosulfonian).

## Laronidaza

### Laronidase<sup>INN</sup>

Enzyrna

ATC: A 16 AB

$\alpha$ -L-iduronidaza

CAS: 9073-56-7 ( $\alpha$ -L-iduronidase),

CAS: 210589-09-6

#### Synonimy

Alronidase, *Laronidasum*

**Działanie.** Laronidaza jest polimorficzną formą ludzkiego enzymu  $\alpha$ -L-iduronidazy. Otrzy-

mywana drogą rekombinacji DNA przy użyciu komórek jajowych chomika chińskiego (CHO). Oczyszczona laronidaza jest glikoproteiną o m. cz. ok. 83 kD, zawiera 628 aminokwasów po odcięciu N-końca. Katalizuje hydrolizę kwasu  $\alpha$ -L-iduronowego do siarczanu dermatanu i siarczanu heparanu. Niedobór lub osłabienie aktywności enzymu prowadzi do groźnego dla życia gromadzenia się w tkankach i narządach glikozaminoglikanów i rozwoju mukopolisacharydozy I (MPS I). Laronidaza wychwytywana jest przez znajdujące się na komórkach receptory dla mannozo-6-fosforanu, wielocukru związanego z enzymem. Laronidaza jest białkiem i spodziewanym sposobem degradacji metabolicznej jest hydroliza peptydów. Objętość dystrybucji leku wynosi ok. 0,24-0,60 L/kg, a okres półtrwania ok. 1,5-3,6 h.

**Wskazania.** Laronidaza jest wskazana do długotrwałego substytucyjnego leczenia potwierdzonej mukopolisacharydozy I (MPS I, deficyt lizosomalnej  $\alpha$ -L-iduronidazy) o ciężkim i umiarkowanym przebiegu w celu leczenia nieneurologicznych objawów choroby.

**Interakcje.** Biorąc pod uwagę metabolizm laronidazy, wydaje się, że jej wchodzenie w interakcje za pośrednictwem CYP450 jest mało prawdopodobne. Z powodu ryzyka zaburzeń wewnątrzkomórkowym wychwycie, laronidazy nie stosować jednocześnie z chlorochiną lub prokainą.

**Przeciwwskazania i ostrzeżenia specjalne.** Nadwrażliwość na laronidazę. Stosować ostrożnie u pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała lub wystąpiły objawy reakcji związanych z infuzją (IAR). U pacjentów z występującą uprzednio ciężką chorobą obejmującą górne drogi oddechowe odnotowywano objawy IAR, dlatego należy szczególnie uważnie monitorować tych pacjentów. W przypadku wystąpienia objawów IAR należy przerwać wlew, aż do ustąpienia objawów i rozważyć włączenie leków przeciwhistaminowych i paracetamolu lub ibuprofenu.

**Ciąża (kat. B).** Nie stosować w okresie ciąży, chyba że istnieje wyraźna konieczność.

**Karmienie piersią.** Laronidaza może być wydzielana z mlekiem matki. Zaleca się zaprzestanie karmienia piersią podczas terapii laronidazą.

**Działania niepożądane.** Większość występujących zdarzeń niepożądanych zaklasyfikowano jako IAR. Niektóre z nich były ciężkie. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku były: bóle głowy, brzucha, stawów, grzbietu, kończyn; nudności, wysypka, nagle zaczerwienienie skóry, gorączka, odczyny w miejscu podania, zwiększenie ciśnienia tętniczego, zmniejszenie wysycenia hemoglobiny krwi tętniczej (saturacji), częstoskurcz i dreszcze. Odnotowywano również przypadki sinicy, niedotlenienia narządów i tkanek, przyspieszonego oddechu, wymiotów, dreszczy i rumienia. W niektórych przypadkach reakcje miały ciężki charakter.

**Dawkowanie.** Lek podaje się w postaci wlewu dożylnego, w ciągu ok. 3-4 h, raz w tyg. w dawce 100 j./kg.

#### PREPARATY PROSTE ZAREJESTROWANE W POLSCE

☒ **Aldurazyme** (Genzyme Europe, NL): koncentrat do sporz. roztw. do inf. *iv.* 100 j./mL – fiol. 5 mL. U. Jednostka aktywności (j.) oznacza hydrolizę 1  $\mu$ mol substratu w ciągu minuty.

## Latanoprost

### Latanoprost<sup>INN</sup>

*Antiglaucomicum, Autacoidum, Ophthalmicum*

ATC: S 01 EE

{1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]}-7-[3,5-Dihydroksy-2-(3-hydroksy-5-fenylpentyl)-cyklopentyl]-5-heptenian izopropylu

PhXA 41, CAS: 130209-82-4

#### Synonimy

*Latanoprostum*

**Działanie.** Latanoprost jest analogiem prostaglandyny  $F_{2a}$ . Po podaniu do worka spojówkowego łatwo przenika przez rogówkę do cieczy wodnistej, gdzie hydrolizuje do postaci kwasowej czynnej farmakologicznie. Jest selektywnym agonistą receptora FP. Wskutek działania na ten receptor powoduje zwiększenie odpływu cieczy wodnistej drogą naczyniowo-twardówkową, przez co zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe. Nie wpływa znacząco na wytwarzanie cieczy wodnistej. Stosowany w zalecanych dawkach nie ma istotnego wpływu na przepływ krwi w gałce ocznej oraz na układ sercowo-naczyniowy i oddechowy. Po podaniu miejscowym działaniem lecznicze występuje m. w. po 3-4 h i utrzymuje się co najmniej 24 h. Maksymalne działanie występuje po 8-12 h po podaniu. Postać kwasowa latanoprostu praktycznie nie jest metabolizowana w oku. Wchłonięty do krwiobiegu jest metabolizowany w wątrobie i w postaci metabolitów wydalany z moczem.

**Wskazania.** W monoterapii: lek I rzutu w jaskrze pierwotnej otwartego kąta, w leczeniu nadciśnienia ocznego. W politerapii jako lek II rzutu w jaskrze pierwotnej zamykającego się kąta i w jaskrach wtórnych.

**Interakcje.** Latanoprost wykazuje działanie addytywne z lekami  $\beta$ -adrenolitycznymi (tymolol), lekami  $\alpha$ -adrenergicznymi (dipiwefryna), inhibitorami anhidrazy węglanowej (acetazolamid) i działaniem częściowo addytywne z lekami cholinergicznymi (pilocarpina). Nie badano interakcji z innymi lekami.

**Przeciwwskazania i ostrzeżenia specjalne.** *Bezwzględne.* Nadwrażliwość na latanoprost lub inne składniki stosowanego preparatu.

*Względne.* Latanoprost powinien być stosowany szczególnie ostrożnie u chorych z bezsoczewkowością pooperacyjną, z wszczepioną sztuczną soczewką i przerwana torebką tylną soczewki oraz u chorych ze zwiększonym ryzykiem powstania obrzęku płamki żółtej, ze względu na możliwość wywoływania obrzęku płamki żółtej, w tym obrzęku torbielowatego. Ostrożnie stosować w jaskrach pozapalnych oraz w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego bezpośrednio po zabiegach wewnątrzgałkowych (zwiększa ryzyko stanu zapalnego lub reaktywacji starego).

**Ciąża (kat. C).** Stosować jedynie w wypadku, gdy korzyść dla matki jest większa niż potencjalne zagrożenie dla płodu.

**Karmienie piersią.** Nie zaleca się stosowania.

**Dzieci.** Dotychczas nie określono skuteczności działania i bezpieczeństwa stosowania.

**Działania niepożądane.** W ciągu pierwszych 2-3 dni stosowania 13% chorych zgłaszało uczucie ciała obcego pod powiekami. Podczas długotrwałego stosowania u ok. 10% chorych występowało łagodne przekrwienie spojówki, a średnio nasilone u ok. 1%. Przemijające ubytki nabłonka

rogówki stwierdzono u 8% chorych (w większości przypadków asymptomatyczne). Latanoprost może powodować zmianę koloru tęczówki przez zwiększenie ilości barwnika, gł. u osób z niejednorodnym ubarwieniem tęczówki (niebiesko-brązowe, zielono-brązowe, szaro-brązowe, żółto-brązowe). W ciągu 12 mies. leczenia zmianę zabarwienia obserwowano u 16% chorych. Zmiana ta może mieć charakter stały. W dostępnych badaniach klinicznych zmiana zabarwienia nie była związana z objawami patologicznymi. Latanoprost może powodować ściemnienie skóry powiek, rzęs oraz zwiększenie długości, ilości i grubości rzęs. Obserwowano również zapalenie tęczówki i błony naczyniowej oraz toksyczną martwicę nabłonka skóry.

**Dawkowanie.** Zakraplać do chorego oka jedną kroplę raz dz., najlepiej wieczorem.

**Uwagi.** Podczas podawania latanoprostu nie stosować soczewek kontaktowych.

Podanie leku może spowodować przejściowe zaburzenia widzenia.

#### PREPARATY PROSTE ZAREJESTROWANE W POLSCE

█ **Akistan** (Pharmaselect International Beteiligungs, A): krople do oczu (roztw.) 50 µg/mL – fl. 2,5 mL.

█ **Apo-Lataprox** (Apotex Europe, NL): krople do oczu (roztw.) 50 µg/mL – fl. 2,5 mL.

█ **Latacris** (Sun-Farm, PL): krople do oczu 50 µg/mL – fl. 2,5 mL.

█ **Latalux** (PharmaSwiss, CZ): krople do oczu (roztw.) 50 µg/mL – but. 2,5 mL.

█ **Latanoprost Arrow** (Actavis Group, IS): krople do oczu (roztw.) 50 µg/mL – fl. 2,5 mL.

█ **Latanoprost Genoptim** (Synoptis Pharma, PL): krople do oczu (roztw.) 50 µg/mL – fl. 2,5 mL.

█ **Latanoprost STADA** (Stada Arzneimittel, D): krople do oczu (roztw.) 50 µg/mL – fl. 2,5 mL.

█ **Latanost** (Blau Farma, PL): krople do oczu (roztw.) 50 µg/mL – opak. 2,5 mL.

█ **Monoprost** (Laboratoires Théa, F): krople do oczu (roztw.) 50 µg/mL – opak. jednorazowe 0,2 mL.

█ **Polprost** (Sandoz, A): krople do oczu (roztw.) 50 µg/mL – fl. 2,5 mL.

█ **Rozaprost, ~ Mono** (Adamed, PL): krople do oczu (roztw.) 50 µg/mL – fl. 2,5 mL i opak. jednorazowe 0,2 mL (Mono).

█ **Teviop** (Jadran, HR): krople do oczu (roztw.) 50 µg/mL – fl. 2,5 mL.

█ **Xalatan** (Pfizer, GB): krople do oczu (roztw.) 0,05 mg/mL – fl. 2,5 mL.

█ **Xaloptic, ~ Free** (Polpharma, PL): krople do oczu (roztw.) 0,05 mg/mL – but. 2,5 mL i poj. jednodawkowe 0,2 mL (~ Free).

#### PREPARATY ZŁOŻONE ZAREJESTROWANE W POLSCE

█ **ApoTilaprox** (Apotex Europe, NL): krople do oczu (roztw.) – fl. 2,5 mL (1 mL zawiera 0,05 mg latanoprostu i 5 mg tymololu).

█ **Latacom** (Adamed, PL): krople do oczu (roztw.) – fl. 2,5 mL (1 mL zawiera 0,05 mg latanoprostu i 5 mg tymololu w postaci maleinianu).

█ **Latanoprost + Timolol Stada** (Stada Arzneimittel, D): krople do oczu (roztw.) – fl. 2,5 mL (1 mL zawiera 0,05 mg latanoprostu i 5 mg tymololu).

█ **Latim POS** (Ursapharm, PL): krople do oczu (roztw.) – fl. 2,5 mL (1 mL zawiera 0,05 mg latanoprostu i 5 mg tymololu).

█ **Polprost Plus** (Sandoz, A): krople do oczu (roztw.) – fl. 2,5 mL (1 mL zawiera 0,05 mg latanoprostu i 5 mg tymololu).

█ **Tevioplus** (Teva Pharmaceuticals Polska, PL): krople do oczu (roztw.) – fl. 2,5 mL (1 mL zawiera 0,05 mg latanoprostu i 5 mg tymololu).

█ **Tilaprox** (Apotex Europe, NL): krople do oczu (roztw.) – fl. 2,5 mL (1 mL zawiera 0,05 mg latanoprostu i 5 mg tymololu w postaci maleinianu).

█ **Timlatan** (PharmaSwiss, CZ): krople do oczu (roztw.) – fl. 2,5 mL (1 mL zawiera 0,05 mg latanoprostu i 5 mg tymololu w postaci maleinianu).

█ **Timprost** (Actavis Group, IS): krople do oczu (roztw.) – fl. 2,5 mL (1 mL zawiera 5 mg tymololu i 0,05 mg latanoprostu).

█ **Xalacom** (Pfizer, GB): krople do oczu (roztw.) – fl. 2,5 mL (1 mL zawiera 0,05 mg latanoprostu i 5 mg tymololu w postaci maleinianu).

█ **Xaloptic Combi** (Polpharma, PL): krople do oczu (roztw.) – fl. 2,5 mL (1 mL zawiera 0,05 mg latanoprostu i 5 mg tymololu w postaci maleinianu).

#### PREPARATY PROSTE ZAREJESTROWANE NA ŚWIECIE

**Xalatan** (Pharmacia & Upjohn, USA): krople do oczu 50 µg/mL – but. 2,5 mL.

### Lauromakrogol 400

#### Lauromacrogol 400<sup>INN</sup>

*Anaestheticum locale, Antivaricosum*

ATC: C 05 BB

Eter monododecylowy polietylenoglikolu

AET, DoR 9, HPED, CAS: 9002-92-0

#### Synonimy

Hydroxypolyethoxydodecane, Laureth 9, *Lauromacrogolum 400, Polidocanolum*, Polidocanol [USAN], Polidokanol, Polyethylene glycol monododecyl ether

**Działanie.** Nie jest do końca znane. Przypuszcza się, że wskutek drażniącego działania lauromakrogolu na błonę wewnętrzną naczynia dochodzi do powstania zakrzepu, który następnie ulega zwłóknieniu. Ponadto lauromakrogol działa miejscowo znieczulająco. W 64% wiąże się z białkami. Jest metabolizowany w wątrobie. Prędkość eliminacji nie zależy od stężenia i wynosi 100 mg/kg mc. na 1 h u mężczyzn i 85 mg/kg mc. na 1 h u kobiet.

**Wskazania.** Lauromakrogol jest stosowany w obliteracji żyłaków przełyku i żołądka, kończyn dolnych, odbytu.

**Interakcje.** Podczas połączenia z środkami znieczulającymi podanymi tego samego dnia istnieje ryzyko zwiększonego wpływu środków znieczulających na układ krwionośny.

#### Przeciwwskazania i ostrzeżenia specjalne.

Nadwrażliwość na lauromakrogol. Nie należy podawać dotętniczo, ponieważ grozi to martwicą. Także podanie poza żyłę może spowodować uszkodzenie tkanek, owrzodzenie, a nawet martwicę. Lauromakrogolu nie należy stosować u pacjentów, u których stwierdza się zakrzep, tendencję do zakrzepów, choroby układu krążenia lub nerek, uszkodzenie żył głębokich, miażdżycę zarostową tętnic III i IV°, ciężkie choroby serca, zakażenia miejscowe lub uogólnione, źle kontrolowaną cukrzycę oraz u pacjentów unieruchomionych (leżących) i cierpiących na schorzenia upośledzające zdolność poruszania

się. Wszelkie zakażenia odbytu i jego okolic są przeciwwskazaniem do stosowania polidokanolu w leczeniu żyłaków odbytu.

**Działania niepożądane.** Podczas leczenia mogą wystąpić: DIC, owrzodzenie i martwica błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, ostra niewydolność nerek, tachykardia, zachłystowe zapalenie płuc, wysiękowe zapalenie opłucnej, owrzodzenie i martwica przełyku, perforacja przełyku, zwężenie przełyku, hiperpigmentacja (dlatego należy przez 6-8 tyg. po obliteracji żyłaków podudzi nosić bandaż elastyczny na leczoną kończynę i unikać nasłoneczniania tej okolicy), omdlenie, zaburzenia oddychania, niedociśnienie tętnicze, miejscowe zaburzenia czucia, zawroty głowy, nudności, zaburzenia widzenia, uczucie metalicznego smaku w ustach, skórne reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, kurcz oskrzeli, zator płucny; w przypadku obliteracji żyłaków odbytu – przemijający ból okolic odbytu, gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji.

**Dawkowanie.** Nie przekraczać dawki 2 mg/kg mc. na dobę. Do małych żyłaków wstrzykuje się roztwór o niewielkim stężeniu, do średnich i dużych roztwór o większym stężeniu (szczegółowe dawkowanie jest podane w ulotce dołączonej do każdego z preparatów, gdyż są one produkowane w różnych stężeniach). Aby osiągnąć silniejsze działanie, nie należy zwiększać dawki, ale użyć roztworu o większym stężeniu. Zabieg można powtórzyć po określonym upływie czasu aż do uzyskania obliteracji wszystkich żyłaków.

**Przedawkowanie.** Zbyt duże stężenie roztworu lub zbyt duża dawka albo podanie poza żyłę może spowodować miejscową martwicę. Należy wtedy wstrzyknąć w to miejsce 0,5-2 mL 1% roztworu prokainy lub 5-20 mL 0,9% roztworu NaCl, najlepiej z hialuronidazą.

#### PREPARATY PROSTE ZAREJESTROWANE W POLSCE

█ **Aethoxysklerol** (Chemische Fabrik Kreussler, D): roztw. do wstrzyk. 5 mg/mL, 10 mg/mL, 20 mg/mL i 30 mg/mL – amp. 2 mL; roztw. do wstrzyk. 10 mg/mL – fiol. 30 mL.

#### PREPARATY PROSTE ZAREJESTROWANE NA ŚWIECIE

**Asclera** (Bioform, USA): roztw. do wstrzyk. *iv.* 5 mg/mL i 10 mg/mL – amp. 2 mL.

**Sclerovein** (Resinag, CH): fiol. 30 mL – 0,5%, 1%, 2%, 3% i 5% roztwór do wstrzyknięć.

**Varithena** (Provensis, USA): roztw. do sporz. pianki do wstrzyk. *iv.* 10 mg/mL – fiol. 18 mL.

### Lecytyna

#### Lecithin

ATC: A 05 BA

1,2-Digliceryd sn-glicerylo-3-fosfatydylocholin  
E 322, CAS: 8002-43-5

**Działanie.** Substancja fosfolipidowa uzyskiwana z surowych olejów roślinnych, rzadziej z żółtek jaj. W jej skład wchodzi mieszanina nierozpuszczalnych w acetonie estrów fosfatydylowych (fosfatydów), zawierająca gł. fosfatydylocholinę, fosfatydyloetanolinę, fosfatydyloserynę i fosfatydyloinozytol. Ponadto lecytyna zawiera różne ilości innych substancji, m.in. triglicerydy, kwasy tłuszczowe, węglowodany.

Lecytyna, zależnie od źródła jej pochodzenia, sposobu otrzymywania i zawartości wolnych kwasów tłuszczowych, oleju i innych rozpuszczalników, może mieć konsystencję płynną lub półpłynną, a barwę od jasnożółtej do brązowej. Składniki lecytyny wchodzi w skład błon komórkowych, m.in. neuronów, i struktur wewnątrzkomórkowych, co stwarza przesłanki do stosowania lecytyny w procesach zwyrodnieniowych o.u.n. Ponadto lecytyna jest źródłem choliny, będącej prekursorem neuroprzekaznika acetylocholino. Przyjmowana systematycznie lecytyna zmniejsza stężenie triglicerydów i cholesterolu we krwi i zapobiega odkładaniu się cholesterolu w ścianach naczyń krwionośnych. Lecytyna działa emulgująco i stabilizująco, dlatego jest stosowana w przemyśle farmaceutycznym i spożywczym. Niektóre związki lecytyny podawane do dróg oddechowych bywają stosowane jako sztuczny surfaktant.

**Wskazania.** Lecytyna lub jej składniki bywają stosowane w leczeniu zmian zwyrodnieniowych o.u.n., niektórych zaburzeń pozapiramidowych, w okresie rekonwalescencji, w stanach wyczerpania, zapobiegawczo i leczniczo w hipercholesterolemii, zaburzeniach pamięci i koncentracji uwagi oraz w leczeniu niewydolności oddechowej u wcześniaków spowodowanej niedoborem surfaktantu. Ponadto lecytyna wchodzi w skład emulsji tłuszczowych stosowanych w żywieniu pozajelitowym.

**Przeciwwskazania i ostrzeżenia specjalne.** Nadwrażliwość na lecytynę.

**Ciąża. Karmienie piersią. Dzieci.** Brak danych na temat bezpieczeństwa. Nie stosować.

**Działania niepożądane.** Niekiedy mogą wystąpić nudności lub wymioty, biegunka, wzdęcia, stolce tłuszczowe.

**Dawkowanie.** Doustnie od kilku do 100 g dz. przez wiele tygodni.

#### PREPARATY ZŁOŻONE ZAREJESTROWANE W POLSCE

☒ **Vita Buerlecithin** (Takeda Pharma, PL): tabl. drażowane 750 mg lecytyny sojowej, 0,44 mg wit. B<sub>1</sub>, 0,3 mg wit. B<sub>2</sub>, 0,3 mg wit. B<sub>6</sub>, 0,8 mg pantotenu wapnia i 5 mg wit. E; płyn doustny – fl. 250 mL, 500 mL i 1 L (100 mL płynu zawiera 10,4 g lecytyny sojowej, 3,5 mg wit. B<sub>2</sub>, 3,5 mg wit. B<sub>6</sub>, 2,5 µg wit. B<sub>12</sub>, 20 mg D-pantotenu sodu i 35 mg nikotynamidu; 16,4% etanolu). **W.** Osłabienie pamięci i koncentracji. Stany stresowe, nadpobudliwość nerwowa, bezsenność. Stany wyczerpania fizycznego i psychicznego. Pomocniczo w dolegliwościach sercowych na tle nerwowym. Objawy niedoboru witamin z grupy B. Rekonwalescencja po przebytej chorobie. Pomocniczo u osób w podeszłym wieku. Profilaktycznie w miażdżycy naczyń. Profilaktycznie i pomocniczo przy zwiększonym stężeniu cholesterolu we krwi. **Pw.** Nie stosować u osób z zespołem antyfosfolipidowym. Ze względu na zawartość alkoholu nie stosować płynu doustnego u pacjentów z chorobami wątroby, padaczką i chorobą alkoholową, uszkodzeniem mózgu. **D.** Dorośli i dzieci od 12. lat: rozgryźć 1-2 tabl. draż. lub 20 mL roztworu 3 razy na dobę. W razie znacznego osłabienia dawkę dobową można podwoić. Dzieci w wieku 6-12 lat: do 2 tabl. na dobę.

## Ledypaswir

### Ledipasvir<sup>INN</sup>

*Inhibitor, Virustaticum*

[(1S)-1-[(1R,3S,4S)-3-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[(6S)-5-{(2S)-2-[(metoksykarbonylo)amino]-3-metylobutanoilo]-5-azaspiro[2.4]hept-6-yl]-1H-imidazol-4-ilo]-9H-fluoren-2-yl)-1H-benzoimidazol-2-ilo]-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-2-karbonylo]-2-metylopropylo]karbaminian metylu

GS 5885, CAS: 1256388-51-8

#### Synonimy

*Ledipasvirum*

**Działanie.** Inhibitor białka NS5A wirusa zapalenia wątroby typu C. NS5A należy do białek niestrukturalnych HCV i nie ma aktywności enzymatycznej, ale pełni ważną funkcję w przebiegu replikacji RNA i formowania wirionów. W komórce gospodarza NS5A jest fosforylowane przez ludzkie kinazy, a następnie wchodzi w liczne reakcje z białkami gospodarza i białkami wirusowymi, wpływając na szereg procesów zachodzących w komórce. Ledypaswir *in vitro* jest silnym inhibitorem NS5A HCV genotypów 1a, 1b, 4a i 5a. W trwającym 14 dni badaniu porównującym ledypaswir podawany w monoterapii z placebo u pacjentów zakażonych HCV genotypu 1 zaobserwowano znaczne (nawet 1000-krotne) zmniejszenie ilości wirusowego RNA. Po podaniu doustnym  $t_{max}$  ledypaswiru wynosi 4 h. Wiązanie z białkami osocza przekracza 99,8%. Ledypaswir *in vitro* nie jest metabolizowany przez CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4 i nie jest substratem dla OCT1, OATP1B1 ani OATP1B3. Obserwowano wolny metabolizm tlenowy, ale jego mechanizm nie jest znany. Za ogólnoustrojową ekspozycję na ledypaswir odpowiada prawie wyłącznie (> 98%) lek macierzysty. Lek jest wydalany z kałem (86%) i moczem (ok. 1%), gł. w postaci niezmięnionej.

**Wskazania.** Ledypaswir jest stosowany w skojarzeniu z sofosbuwirem w leczeniu przewlekłego WZW typu C u dorosłych.

**Interakcje.** Nie stosować silnych induktorów P-gp (np. ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna, karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina, ziele dziurawca zwyczajnego), ponieważ mogą znacznie zmniejszać stężenie ledypaswiru w osoczu i prowadzić do zmniejszenia działania terapeutycznego. Nie stosować jednocześnie z symeprewirem (zwiększenie stężeń ledypaswiru i symeprewiru) ani z typrawirem wzmocnionym rytonawirem (zmniejszenie stężenia ledypaswiru). Równoczesne podawanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA może znacząco zwiększyć ich stężenia, a wskutek tego ryzyko miopatii i rhabdomyolizy. Rozważyć zmniejszenie dawki statyn i monitorować pacjenta pod kątem działań niepożądanych statyn. Nie podawać rozuwastatyny. Ledypaswir w skojarzeniu z sofosbuwirem zwiększa ekspozycję na tenofowir, zwł. w skojarzeniu z rytonawirem lub kobicystatem. Rozważyć ryzyko i korzyści, szczególnie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń czynności nerek. Leki zobojętniające zmniejszają stężenie ledypaswiru (jego rozpuszczalność zmniejsza się ze wzrostem pH); zaleca się zachowanie 4 h odstępu. Ledypaswir należy podawać przed inhibitorami pompy protonowej. Kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwwzakrzepowe. Ledypaswir jest inhibitorem P-gp i BCRP, więc może zwiększać wchłanianie jelitowe równocze-

śnie podawanych substratów tych transporterów (np. digoksyna). Ledypaswir *in vitro* jest słabym induktorem CYP3A4, CYP2C i UGT1A1 (stężenia substratów tych enzymów mogą ulec zmniejszeniu podczas jednoczesnego stosowania) i hamuje enzymy jelitowe CYP3A4 i UGT1A1 (zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania metabolizowanych przez te izoenzymy leków o wąskim indeksie terapeutycznym).

#### Przeciwwskazania i ostrzeżenia specjalne.

Nadwrażliwość na ledypaswir. Nie stosować w zakażeniu HCV genotypów 2, 5 i 6 (brak badań dot. skuteczności). Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub w krańcowym stadium choroby nerek wymagającym hemodializy. Brak danych dot. stosowania ledypaswiru u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HCV i HBV.

**Ciąża (kat. B).** Brak danych. Unikać stosowania.

**Karmienie piersią.** Nie wiadomo, czy ledypaswir przenika do mleka. Nie stosować podczas karmienia piersią.

**Dzieci.** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności.

**Działania niepożądane.** Najczęściej odnotowywano zmęczenie i ból głowy.

**Dawkowanie.** Doustnie, niezależnie od posiłku. Zalecana dawka dobową wynosi 90 mg (w skojarzeniu z sofosbuwirem w dawce 400 mg). Czas leczenia ustala się w zależności od genotypu wirusa i stanu pacjenta. Pacjenci z HCV genotypu 1 lub 4 i bez marskości wątroby: 12 tyg., u uprzednio nieleczonych pacjentów z HCV genotypu 1 można rozważyć 8 tyg., a u uprzednio leczonych pacjentów, dla których dalsze opcje leczenia są niepewne – 24 tyg. Pacjenci z HCV genotypu 1 lub 4 i ze skompensowaną marskością wątroby: 24 tyg., u pacjentów z niewielkim ryzykiem klinicznej progresji choroby i dla których istnieją dalsze opcje leczenia można rozważyć 12 tyg. Pacjenci z HCV genotypu 1 lub 4 ze zdekompensowaną marskością wątroby, oczekujący na przeszczepienie lub po przeszczepieniu wątroby, a także pacjenci z HCV genotypu 3 i z marskością wątroby lub u których nie powiodło się uprzednie leczenie: 24 tyg. (w skojarzeniu z rybawiryną).

#### PREPARATY ZŁOŻONE ZAREJESTROWANE W POLSCE

☒ **Harvoni** (Gilead Sciences, GB): tabl. powł. zaw. ledypaswir i sofosbuwir: 90 mg/400 mg.

#### PREPARATY ZŁOŻONE ZAREJESTROWANE NA ŚWIECIE

**Harvoni** (Gilead Sciences, USA): tabl. zaw. ledypaswir i sofosbuwir: 90 mg/400 mg.

## Leflunomid

### Leflunomide<sup>INN</sup>

*Antiphlogisticum, Antirheumaticum, Immunosuppressivum, Inhibitor*

ATC: L 04 AA

α,α,α-Trifluoro-5-metylo-4-izoksazolokarboksy-p-toluidyd

5-Metylo-4'-(trifluorometylo)-4-izoksazolokarboksanilid

5-Metylo-N-[4-(trifluorometylo)-fenylo]-4-izoksazolokarboksamid

HWA 486, CAS: 75706-12-6

#### Synonimy

Leflunomida, *Leflunomidum*

**Działanie.** Leflunomid – pochodna izoksazolu – jest lekiem przeciwrheumatycznym modyfikującym przebieg choroby. Lek ma właściwości immunomodulujące i immunosupresyjne, działa antyproliferacyjnie i wykazuje właściwości przeciwzapalne. Wskutek hamowania dehydrogenazy dihydroorotanowej leflunomid hamuje syntezę pirymidyny *de novo*. Zarówno *in vivo*, jak i w modelach doświadczalnych działa przeciwzapalnie poprzez hamowanie proliferacji limfocytów T w fazie G<sub>1</sub> cyklu komórkowego, ekspresji cząsteczek adhezyjnych komórek, wytwarzania metaloproteinaz, chemotaksji granulocytów obojętnochłonnych i tworzenia rodników tlenowych. Zmniejsza objawy zapalne i opóźnia wystąpienie nadżerek kostnych i uszkodzeń stawów ocenianych badaniami radiologicznymi. Po podaniu doustnym pierścień izoksazolu jest hydrolizowany do czynnego metabolitu teryflunomidu, którego okres półtrwania wynosi ok. 2 tyg. Co najmniej 82-95% dawki leku ulega wchłanianiu. Teryflunomid intensywnie wiąże się z albuminami (>99%). Pozorna objętość dystrybucji wynosi ok. 11 L. Teryflunomid jest wydalany z organizmowi dwoma drogami: z moczem w postaci pochodnej, tj. kwasu oksanilowego, i z kałem w postaci niezmienionej.

**Wskazania.** Leczenie czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów oraz aktywnej postaci artropatii łuszczykowej.

**Interakcje.** Nie zaleca się szczepień szczepionkami zawierającymi żywe atenuowane drobnoustroje podczas stosowania leflunomidu. Planując podanie szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje po odstawieniu leku należy wziąć pod uwagę okres półtrwania leflunomidu. Nie stosować jednocześnie z tryflunomidem, gdyż leflunomid jest związkiem macierzystym teryflunomidu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania innych leków z grupy DMARD (np. metotreksatu), ponieważ takie postępowanie terapeutyczne może prowadzić do wystąpienia addytywnego lub nawet synergistycznego działania toksycznego (np. działanie hepato- lub hematotoksyczne). Podczas jednoczesnego stosowania warfaryny lub innych przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny, zaleca się ścisłą kontrolę INR oraz monitorowanie pacjenta. Zaleca się, aby pacjentom leczonym leflunomidem nie podawać cholestyraminy lub węgla aktywnego, ponieważ prowadzi to do szybkiego zmniejszenia w osoczu stężenia teryflunomidu. Zaleca się monitorowanie pacjentów stosujących jednocześnie leki metabolizowane przez CYP2C8 (repaglinid, paklitaksel, pioglitazon, rozigitazon), gdyż może dochodzić do zwiększonej ekspozycji na te leki. Leki metabolizowane przez CYP1A2 (duloksetyna, aloseptron, teoflina, tyzandyna) powinny być stosowane ostrożnie podczas terapii leflunomidem, gdyż może to prowadzić do obniżenia ich skuteczności. Leflunomid może powodować zwiększenie średniego stężenia maksym. substratów OAT3 (cefaklor, beznypenicilina, cyprofloksasyna, indometacyna, ketoprofen, furosemid, cymetydyna, zydowodyna) – zalecana jest ostrożność. Jeśli leflunomid stosowany jest jednocześnie z rozuwastatyną, dawka rozuwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg. Ostrożnie rozpoczynać jednoczesne podawanie innych substratów BCRP (topotekanu, sulfasalazyny, daunorubicyny, doksorubicyny) oraz substratów polipeptydów z rodziny OATP, zwłaszcza inhibitorów reduktazy

HMG-CoA (symwastatyny, atorwastatyny, prawastatyny, nateglinidu, repaglinidu, ryfampicyny).

**Przeciwwskazania i ostrzeżenia specjalne.** Nadwrażliwość na leflunomid. Zaburzenia czynności wątroby, ciężkie niedobory odporności (np. AIDS); znaczne zaburzenia czynności szpiku lub znaczna anemia, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość wywołane przez inne czynniki niż RZS lub artropatia łuszczykowa; ciężkie zakażenia, umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek; ciężka hipoproteinemia (np. w zespole nerczycowym). Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie okresowo w jego trakcie kontrolować aktywność ALAT, obraz morfologiczny krwi, ciśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów poddać ocenie w kierunku aktywnej oraz utajonej gruźlicy. Przerwać leczenie leflunomidem w razie wystąpienia zaburzeń hematologicznych, wrzodzącego zapalenia jamy ustnej oraz zmian na błonach śluzowych, które budzą obawę przekształcenia w zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella lub wysypkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi. W razie wystąpienia ciężkich zaburzeń hematologicznych konieczne jest odstawienie leku. Po zastosowaniu leflunomidu odnotowywano występowanie łuszczyki krostkowej oraz nasilenia się łuszczyki. W takiej sytuacji rozważyć przerwanie leczenia, biorąc pod uwagę nasilenie choroby występujące obecnie oraz w wywiadzie. W razie wystąpienia ciężkiego, nie poddającego się leczeniu zakażenia lub neuropatii obwodowej konieczne może być konieczne przerwanie leczenia i wdrożenie procedury wymywania.

**Ciąża (kat. X).** Leflunomid jest przeciwwskazany w okresie ciąży, gdyż jego aktywny metabolit – teryflunomid może wywoływać ciężkie wady wrodzone. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i do 2 lat po okresie leczenia. Jeżeli 2-letni okres oczekiwania, podczas którego musi być stosowana skuteczna antykoncepcja jest zbyt długi, zaleca się przeprowadzenie procedury wymywania. Toksyczne działanie leflunomidu na płód może być także przenoszone przez męski układ rozrodczy.

**Karmienie piersią.** Leflunomid i jego metabolity przenikają do mleka matki. Nie karmić piersią podczas leczenia.

**Dzieci.** Leflunomid nie jest wskazany do stosowania u pacjentów poniżej 18 lat, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (MRZS) nie było badane.

**Działania niepożądane.** Najczęściej występujące działania niepożądane leflunomidu to: łagodny wzrost ciśnienia tętniczego krwi, leukopenia, parestezje, ból i zawroty głowy, objawy ze strony przewodu pokarmowego, zaburzenia śluzówki jamy ustnej, objawy skórne, zapalenie pochewki ścięgna, spadek masy ciała, wzrost stężenia CPK, osłabienie, reakcje alergiczne, wzrost parametrów wątrobowych.

**Dawkowanie.** Początkowo 100 mg/24 h przez 3 dni, następnie 20 mg/24 h (w leczeniu RZS można stosować dawkę 10 mg). Działanie terapeutyczne widoczne jest zwykle po 4-6 tyg. Stan pacjenta może ulegać dalszej poprawie przez 4-6 mies.

**Przedawkowanie.** Nie obserwowano u ludzi objawów przedawkowania leflunomidu. W celu eliminacji leku z organizmu stosować cholestyraminę w dawce 8 g 3 razy dziennie przez 24-48 h aż

do zmniejszenia stężenia teryflunomidu w osoczu (49-65% w ciągu 48 h).

**Uwagi.** Podczas leczenia leflunomidem nie wolno spożywać alkoholu ze względu na możliwość wystąpienia dodatkowego działania uszkadzającego wątrobę. W przypadku wystąpienia takich objawów niepożądanych jak zawroty głowy, zaburzeniu może ulec zdolność koncentracji. Pacjenci, u których występują takie działania, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### PREPARATY PROSTE ZAREJESTROWANE W POLSCE

☒ **Arava** (Sanofi-Aventis Deutschland, D): tabl. powł. 10 mg, 20 mg i 100 mg.

☒ **Leflunomide medac** (medac, D): tabl. powł. 10 mg i 20 mg.

☒ **Leflunomide ratiopharm** (ratiopharm, D): tabl. powł. 10 mg i 20 mg.

☒ **Leflunomide Sandoz** (Sandoz, A): tabl. powł. 20 mg.

☒ **Leflunomide Winthrop** (Sanofi-Aventis Deutschland, D): tabl. powł. 10 mg, 20 mg i 100 mg.

☒ **Repo** (Teva Pharma, NL): tabl. powł. 10 mg i 20 mg.

#### PREPARATY PROSTE ZAREJESTROWANE NA ŚWIECIE

**Arava** (Sanofi-Aventis, USA): tabl. 10 mg, 20 mg i 100 mg.

**Leflunomide** (wg FDA, USA): tabl. 10 mg i 20 mg.

## Lenalidomid

### Lenalidomide<sup>INN</sup>

*Antileucaemicum, Antiphlogisticum, Immunoregulans*

ATC: L 04 AX

3-(4-Amino-1,3-dihydro-1-okoizoindol-2-ilo)pipe-rydino-2,6-dion

CC 5013, CDC 501, CAS: 191732-72-6

#### Synonimy

*Lenalidomidum*

**Działanie.** Analog talidomidu o działaniu immunomodulującym, przeciwnowotworowym i przeciwangiogenetycznym. Hamuje wydzielanie cytokin stymulujących procesy zapalne i powoduje zwiększenie wydzielania cytokin o działaniu przeciwzapalnym z jednojądrzastych komórek krwi. W różnym stopniu, w kilku liniach komórkowych hamuje proliferację komórkową. Hamuje wzrost komórek szpiczaka mnogiego przez zahamowanie cyklu komórkowego i apoptozę. Po podaniu doustnym szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie po 37,5-90 min od podania leku u zdrowych ochotników i 30-240 min u chorych na szpiczaka mnogiego. Pokarm nie wpływa na stopień absorpcji leku, ale zmniejsza maksymalne stężenie leku w surowicy krwi (C<sub>max</sub>) do 36%. Lek wiąże się z białkami osocza w ok. 30%. U zdrowych ochotników ok. 2/3 leku usuwane jest z organizmu przez nerki, w postaci niezmienionej. Okres biologicznego półtrwania leku wynosi ok. 3 godziny.

**Wskazania.** W skojarzeniu z deksametazonem w terapii szpiczaka mnogiego po zastosowaniu co najmniej jednej terapii przeciwnowotworowej, zwłaszcza u chorych, u których talidomid wykazuje neurotoksyczność. Wykazuje działanie również u chorych opornych na talidomid. Zespoły mielodysplastyczne spowodowane izolowaną delecją długiego ramienia chromosomu 5 (zespół 5q-),