



# Lista kontrolna dla lekarza:

## Podsumowanie zaleceń

**Fimodigo** **0,5** mg  
fingolimod kapsułki twarde

# Aspekty dotyczące doboru pacjentów do leczenia produktem leczniczym Fimodigo (fingolimod)

Produkt leczniczy Fimodigo jest przeznaczony do stosowania u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku  $\geq 10$  lat) w leczeniu wysoce aktywnej postaci rzutowo-remisyjnej SM (RRMS, ang. relapsing-remitting multiple sclerosis)\*.

## Aspekty dotyczące rozpoczynania leczenia

Produkt leczniczy Fimodigo jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobami serca. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Fimodigo u pacjentów z chorobą serca lub u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, z którymi produkt Fimodigo jest przeciwwskazany.

Produkt leczniczy Fimodigo powoduje przejściowe zmniejszenie częstości rytmu serca i może wywoływać wydłużenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego (AV) po rozpoczęciu leczenia. Wszystkich pacjentów należy monitorować podczas rozpoczynania leczenia przez minimum 6 godzin.

## Wymagania związane z monitorowaniem pacjentów

### U pacjentów z następującymi rozpoznaniem stosowanie leku należy rozważyć wyłącznie po dokonaniu analizy stosunku korzyści do ryzyka i po konsultacji z kardiologiem.

Blok zatokowo-przedsionkowy, objawowa bradykardia lub nawracające omdlenia w wywiadzie, istotne wydłużenie odstępu QT<sup>+</sup>, zatrzymanie krążenia w wywiadzie, niewyrównane nadciśnienie lub ciężki bezdech senny.

- ➔ Zaleca się wydłużone monitorowanie pacjenta przynajmniej do następnego dnia
- ➔ Należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie najbardziej odpowiedniego sposobu monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki

Stosowanie leków beta-adrenolitycznych, antagonistów kanału wapniowego zmniejszających częstość rytmu serca<sup>+</sup> lub innych substancji, o których wiadomo, że spowalniają częstość rytmu serca<sup>†</sup>.

- ➔ Należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie możliwości zmiany stosowanego leczenia na takie, które nie powoduje spowolnienia częstości rytmu serca
- ➔ Jeśli zmiana stosowanego leku nie jest możliwa, należy wydłużyć okres monitorowania, co najmniej do następnego dnia
- ➔ Należy upewnić się, że pacjenci nie przyjmują jednocześnie leków przeciwaritmicznych klasy Ia lub klasy III

Tej procedury należy przestrzegać u dzieci i młodzieży po zmianie dawki fingolimodu z 0,25 mg na 0,5 mg raz na dobę<sup>‡</sup>.

Należy stosować tę procedurę podczas wznawiania leczenia, jeśli przyjmowanie produktu leczniczego Fimodigo zostało przerwane na

- Jeden dzień lub dłużej w pierwszych 2 tygodniach leczenia
- Ponad 7 dni w tygodniu 3. i 4.
- Ponad 2 tygodnie po upływie pierwszego miesiąca leczenia

### Monitorowanie przez minimum 6 godzin

Po podaniu pierwszej dawki i podczas wznawiania leczenia po jego przerwaniu lub podczas zwiększania dawki dobowej należy

- ➔ Wykonać wyjściowe badanie EKG i pomiar ciśnienia krwi
- ➔ Monitorować stan pacjenta przez minimum 6 godzin pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów bradykardii, z codziennym pomiarem tętna i ciśnienia krwi. W przypadku wystąpienia objawów bradykardii obserwację należy prowadzić do czasu ich ustąpienia
- ➔ Przez cały czas trwania 6-godzinnej obserwacji zaleca się prowadzenie ciągłego monitorowania EKG (w czasie rzeczywistym)
- ➔ Wykonać badanie EKG po upływie 6 godzin

# Algorytm rozpoczynania leczenia

|                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>○ Czy pacjent wymagał podania leków na jakimkolwiek etapie w okresie monitorowania?</p>                                              | <p>→ NIE</p> <p>→ TAK</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>Monitorować pacjenta do następnego dnia w placówce medycznej. Procedurę monitorowania po podaniu pierwszej dawki należy powtórzyć po podaniu drugiej dawki produktu leczniczego Fimodigo</p> |
| <p>○ Czy w którymkolwiek momencie obserwacji wystąpił blok AV trzeciego stopnia?</p>                                                    | <p>→ NIE</p> <p>→ TAK</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>Wydłużyć okres monitorowania, co najmniej do następnego dnia, do momentu ustąpienia objawów</p>                                                                                              |
| <p>○ Czy pod koniec okresu monitorowania zostało spełnione którekolwiek z poniższych kryteriów?</p>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość rytmu serca &lt;45 uderzeń na minutę, &lt;55 uderzeń na minutę u dzieci i młodzieży w wieku <math>\geq 12</math> lat lub &lt;60 uderzeń na minutę u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do &lt;12 lat</li> <li>• Obecność w EKG nowo rozpoznanego bloku AV stopnia, co najmniej drugiego lub odstęp QTc <math>\geq 500</math> msec</li> </ul> <p>→ NIE</p> <p>→ TAK</p> | <p>Wydłużyć okres monitorowania co najmniej do następnego dnia, do momentu ustąpienia objawów</p>                                                                                               |
| <p>○ Czy pod koniec okresu monitorowania częstość rytmu serca osiągnęła najmniejszą wartość od chwili podania pierwszej dawki leku?</p> | <p>→ NIE</p> <p>→ TAK</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>Wydłużyć okres monitorowania o co najmniej 2 godziny aż do momentu, gdy częstość rytmu serca wzrośnie</p>                                                                                    |

○ Monitorowanie po podaniu pierwszej dawki leku jest zakończone

BP = ciśnienie krwi; EKG = elektrokardiogram; HR = częstość rytmu serca; QTc = odstęp QT skorygowany o częstość rytmu serca.

\* Produkt leczniczy Fimodigo jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych: pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym przebieg choroby lub pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozlanego, definiowaną, jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2-zależnych w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.

† QTc >470 msec (kobiety), >460 msec (dzieci i młodzież płci żeńskiej) lub >450 msec (mężczyźni oraz dzieci i młodzież płci męskiej).‡ W tym werapamil lub diltiazem. § W tym leki antyarytmiczne klasy Ia i klasy III, iwabradyna, digoksyna, leki hamujące cholinesterazę lub pilokarpina.

\*Wznawiając leczenie należy stosować zatwierdzoną dawkę 0,5 mg raz na dobę (lub 0,25 mg raz na dobę u dzieci i młodzieży [w wieku  $\geq 10$  lat] o masie ciała  $\leq 40$  kg), ponieważ inne schematy dawkowania nie zostały zatwierdzone.

# Zalecane postępowanie z pacjentami przyjmującymi produkt leczniczy Fimodigo

**Najważniejsze aspekty dotyczące bezpieczeństwa oraz kwestie do uwzględnienia przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia.**

## Przed rozpoczęciem leczenia

- Produkt leczniczy Fimodigo jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C w klasyfikacji Child-Pugh). Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Fimodigo u pacjentów z tymi zaburzeniami.
- Ocenić wyniki aktualnego (wykonanego w ciągu ostatnich 6 miesięcy) badania aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny
- Ocenić wyniki aktualnej (wykonanej w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia) pełnej morfologii krwi
- Poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym także nastoletnie dziewczęta, ich rodziców i opiekunów), że produkt leczniczy Fimodigo jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji oraz poinformować te kobiety o poważnych zagrożeniach dla płodu związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Fimodigo
- Produkt leczniczy Fimodigo ma działanie teratogenne. Należy uzyskać negatywny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym (w tym także u nastoletnich dziewcząt) przed rozpoczęciem leczenia i powtarzać wykonywanie testu ciążowego w odpowiednich odstępach czasu podczas leczenia
- Przekazać wszystkim pacjentkom, ich rodzicom (lub przedstawicielom prawnym) i opiekunom Kartę przypominającą dla pacjentek dotyczącą ciąży
- Poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym nastoletnie dziewczęta, ich rodziców i opiekunów) o konieczności unikania zajścia w ciążę i stosowania skutecznej antykoncepcji, zarówno podczas leczenia, jak i przez 2 miesiące po jego zakończeniu. Porady tej należy udzielić w oparciu o Kartę przypominającą dla pacjentek dotyczącą ciąży
- Produkt leczniczy Fimodigo jest przeciwwskazany u pacjentów z zespołem upośledzonej odporności, zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym u pacjentów z obniżoną odpornością bądź ciężkim czynnym lub czynnym przewlekłym zakażeniem (np. zapaleniem wątroby lub gruźlicą). Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Fimodigo u pacjentów z którymkolwiek z tych zaburzeń
- Opóźnić rozpoczęcie leczenia u pacjentów z ciężkim, aktywnym zakażeniem aż do jego ustąpienia
- Unikać jednoczesnego podawania leków przeciwnowotworowych, immunomodulujących lub immunosupresyjnych ze względu na ryzyko addycyjnego działania tych preparatów na układ immunologiczny. Z tego samego względu, należy starannie rozważyć decyzję o długotrwałym jednoczesnym leczeniu kortykosteroidami
- Po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu zgłaszano zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), w tym przypadki brodawczaka, dysplazji, brodawek i nowotworu złośliwego związanego z HPV. Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku nowotworu złośliwego (w tym wykonanie rozmazu szyjkowego) oraz szczepienie przeciwko nowotworowi złośliwemu związanemu z HPV, zgodnie ze standardami postępowania
- Nie leczyć produktem Fimodigo pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzonym występowaniem postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*)
- Upewnić się, że pacjenci dysponują wyjściowym wynikiem badania metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) wykonanym zazwyczaj w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fimodigo
- Sprawdzić obecność przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (ang. *Varicella Zoster Virus*, VZV) u pacjentów bez przebytej ospy wietrznej potwierdzonej przez fachowy personel medyczny lub bez udokumentowanego pełnego kursu szczepienia przeciwko ospie. U pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego kursu szczepionki przeciwko ospie oraz opóźnienie rozpoczęcia leczenia o 1 miesiąc w celu umożliwienia rozwinięcia się pełnego efektu działania szczepionki.
- Wykonać badanie okulistyczne u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie lub cukrzycą
- Przeprowadzić konsultację dermatologiczną. Pacjent powinien być skierowany do dermatologa w przypadku zaobserwowania podejrzanych zmian, potencjalnie sugerujących raka podstawnokomórkowego lub inne nowotwory skóry (w tym czerniaka złośliwego, raka kolczystokomórkowego, mięsaka Kaposiego i raka z komórek Merkla)
- Przekazać pacjentom, ich rodzicom i opiekunom Kartę przypominającą dla pacjentów / rodziców i opiekunów.

## Podczas leczenia

- U wszystkich pacjentów należy uzyskać wynik pełnego badania okulistycznego:
  - Po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia w celu wczesnego wykrycia zaburzeń widzenia spowodowanych polekowym obrzękiem plamki żółtej
  - Zakończyć leczenie produktem leczniczym Fimodigo u pacjentów, u których wystąpi obrzęk plamki żółtej. Wznović leczenie wyłącznie po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.
- Zalecić pacjentom natychmiastowe zgłaszanie lekarzowi przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia podczas leczenia i przez okres do 2 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Fimodigo.
  - Takie objawy, jak gorączka, objawy grypopodobne ból głowy z towarzyszącą mu sztywnością karku, wrażliwość na światło, nudności, pólpasiec i (lub) splątanie lub napady drgawkowe mogą być objawami zapalenia opon mózgowych i (lub) zapalenia mózgu
  - Bezwzględnie przeprowadzić badania diagnostyczne u pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi zapaleniu mózgu, zapaleniu opon mózgowych lub zapaleniu opon mózgowych i mózgu i w przypadku rozpoznania rozpocząć odpowiednie leczenie
    - Podczas leczenia fingolimodem zgłaszano poważne, zagrażające życiu, a niekiedy śmiertelne przypadki zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowych lub zapalenia opon mózgowych i mózgu wywołane przez wirus opryszczki zwykłej (ang. *Herpes Simplex Virus*, HSV) i VZV
    - Otrzymywano zgłoszenia przypadków kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (niekiedy śmiertelnych) po około 2-3 latach leczenia, jednak dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznan
  - Leczenie produktem Fimodigo należy odstawić u pacjentów z zakażeniem wirusem *herpes* w obrębie OUN i z zakażeniami. Leczenie produktem Fimodigo należy wstrzymać u pacjentów z kryptokokowym zapaleniem opon mózgowych i przeprowadzić staranną konsultację ze specjalistą przed wznowieniem leczenia
  - Pouczyć pacjentów, że podczas leczenia produktem Fimodigo nie powinni przyjmować żywych atenuowanych szczepionek, a inne szczepionki mogą być mniej skuteczne
  - PML obserwowano głównie po 2 lub więcej latach od leczenia fingolimodem
  - Można rozważyć coroczne wykonywanie badania MRI, zwłaszcza u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka na ogół związanymi z występowaniem PML
  - Jeśli istnieje podejrzenie PML, należy natychmiast wykonać diagnostyczne MRI i wstrzymać podawanie produktu Fimodigo do czasu wykluczenia PML. Jeśli PML zostanie potwierdzona, leczenie produktem Fimodigo należy zakończyć i nie wznowiać
  - U pacjentów leczonych modulatorami receptorów S1P, w tym fingolimodem, u których wystąpiła PML i którzy następnie zakończyli leczenie zgłaszano występowanie zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej (ang. *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*, IRIS). Czas do wystąpienia IRIS u pacjentów z PML zazwyczaj wynosił od kilku tygodni do kilku miesięcy po odstawieniu modulatora receptorów S1P. Należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia IRIS i rozpocząć odpowiednie leczenie powiązane z nim stanu zapalnego
  - W przypadku potencjalnie ciężkiego zakażenia bezwzględnie dokonać oceny stanu pacjenta i rozważyć skierowanie pacjenta do placówki zajmującej się leczeniem chorób zakaźnych. Rozważyć wstrzymanie leczenia produktem leczniczym Fimodigo i dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka przed każdym kolejnym wznowieniem leczenia.
- Monitorować liczbę limfocytów we krwi obwodowej przed i w trakcie leczenia produktem Fimodigo. Przerwać leczenie produktem leczniczym Fimodigo, gdy liczba limfocytów we krwi wyniesie  $<0,2 \times 10^9/l$  aż do ustąpienia zdarzenia
- Zgłaszano pewną liczbę przypadków ostrej niewydolności wątroby wymagającej przeszczepienia wątroby oraz klinicznie istotnego uszkodzenia wątroby
  - W sytuacji braku objawów klinicznych:
    - Kontrolować aktywność transaminaz wątrobowych i stężenie bilirubiny w surowicy w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu podczas leczenia, a następnie okresowo aż do upływu 2 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Fimodigo
    - Jeśli aktywność transaminaz wątrobowych przekracza 3-krotność, ale nie przekracza 5-krotności górnej granicy normy (GGN) bez zwiększenia stężenia bilirubiny w surowicy, należy wdrożyć częstsze monitorowanie w tym oznaczanie stężenia bilirubiny w surowicy i aktywności fosfatazy alkalicznej (ang. *alkaline phosphatase*, AP), aby wykryć ewentualny dalszy wzrost tych wartości i stwierdzić inną etiologię zaburzeń czynności wątroby
    - Zakończyć podawanie produktu leczniczego Fimodigo jeśli aktywność transaminaz wątrobowych wynosi co najmniej 5-krotność GGN lub co najmniej 3-krotność GGN i towarzyszy jej jakiejkolwiek zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy. Wznović leczenie produktem Fimodigo wyłącznie po dokonaniu starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka
- U pacjentów z klinicznymi objawami zaburzeń czynności wątroby bezwzględnie dokonać oceny stanu pacjenta i zakończyć leczenie produktem leczniczym Fimodigo po potwierdzeniu istotnego uszkodzenia wątroby. Po normalizacji stężeń w surowicy (w tym w sytuacji odkrycia innej przyczyny zaburzeń czynności wątroby) leczenie produktem leczniczym Fimodigo można wznowić, jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka wypadnie korzystnie dla pacjenta
- Podczas leczenia kobiety nie mogą zająć w ciążę. Należy przerwać leczenie, jeśli kobieta zajdzie w ciążę. Podawanie produktu leczniczego Fimodigo należy przerwać na 2 miesiące przed próbą zajścia w ciążę, biorąc pod uwagę możliwy nawrót aktywności choroby po przerwaniu leczenia. Należy wykonać badanie ultrasonograficzne i udzielić pacjentce porady medycznej dotyczącej szkodliwego wpływu produktu leczniczego Fimodigo na płód.

- Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym (w tym nastoletnie dziewczęta, ich rodziców i opiekunów) o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 2 miesiące po zakończeniu leczenia. Testy ciążowe muszą być powtarzane w odpowiednich odstępach czasu
- Należy regularnie informować kobiety w wieku rozrodczym (w tym nastoletnie dziewczęta, ich rodziców/przedstawicieli prawnych/opiekunów) o poważnych zagrożeniach dla płodu związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Fimodigo
  - Aby pomóc określić wpływ ekspozycji na produkt leczniczy Fimodigo na ciężarne kobiety z SM, zachęca się lekarzy, by zgłaszali przypadki ciężarnych pacjentek, które mogły być narażone na działanie produktu leczniczego Fimodigo w którymkolwiek momencie ciąży (począwszy od 8 tygodni poprzedzających ostatnią miesiączkę), zgodnie z wymaganiami obowiązującymi w Polsce do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:  
Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa  
tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309  
<https://smz2.ezdrowie.gov.pl>

lub do podmiotu odpowiedzialnego firmy Vipfarm S.A. korzystając z następujących danych kontaktowych:

Vipfarm S.A.  
ul. Artura i Franciszka Radziwiłłów 9, 05-850 Ożarów Mazowiecki,  
tel. 22 647 91 99, e-mail: [vipfarm@vipfarm.com.pl](mailto:vipfarm@vipfarm.com.pl)

Zaleca się czujną obserwację pod kątem raka podstawnokomórkowego i innych nowotworów skóry; należy wykonywać kontrolę skóry, co 6-12 miesięcy i skierować pacjenta do dermatologa w przypadku wystąpienia podejrzanych zmian:

- Należy przestrzec pacjentów przed ekspozycją na światło słoneczne bez ochrony skóry
  - Należy upewnić się, że pacjenci nie otrzymują jednocześnie fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA
- Rozważyć wstrzymanie leczenia produktem leczniczym Fimodigo i ponowną ocenę stosunku korzyści do ryzyka u pacjenta przed każdym kolejnym wznowieniem leczenia

# Podsumowanie zaleceń odnoszących się do dzieci i młodzieży

Wszystkie ostrzeżenia i środki ostrożności oraz monitorowanie pacjentów dorosłych mają także zastosowanie do dzieci i młodzieży. Ponadto:

## Przed rozpoczęciem leczenia

- Należy sprawdzić, czy pacjent posiada aktualne szczepienia przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fimodigo
- Należy oceniać rozwój fizyczny dziecka (w skali Tannera) oraz zmierzyć wzrost i masę ciała dziecka, zgodnie ze standardami postępowania

## Podczas leczenia

- W chwili rozpoczynania leczenia należy przeprowadzić procedurę monitorowania właściwą dla podania pierwszej dawki leku ze względu na ryzyko bradyarytmii
- Należy powtórzyć procedurę monitorowania jak po podaniu pierwszej dawki leku u dzieci i młodzieży w chwili zmiany dawkowania z 0,25 mg na 0,5 mg fingolimodu raz na dobę\*
- Należy podkreślić znaczenie przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia, zwłaszcza w odniesieniu do przerywania leczenia i konieczności powtórzenia procedury monitorowania jak po podaniu pierwszej dawki
- Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów depresji i lęku

ChPL Fimodigo



\*U dzieci i młodzieży (w wieku  $\geq 10$  lat) zatwierdzona dawka fingolimodu to 0,25 mg raz na dobę u pacjentów ważących  $\leq 40$  kg i 0,5 mg raz na dobę u pacjentów ważących  $> 40$  kg.

