Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

DIGIFAB DIGOXIN IMMUNE FAB (OVINE

`ZKRÁCENÁ PRESKRIPČNÍ INFORMACE

Tato zkrácená preskripční informace neobsahuje veškeré informace potřebné k bezpečnému a účinnému užívání přípravku DIGIFAB. Viz úplná preskripční informace přípravku DIGIFAB.

DigiFab®, Digoxin Immune Fab (Ovine)
Pouze pro intravenózní injekce – lyofilizovaný prášek pro roztok
Původní schválení v USA: 2001

----------INDIKACE A POUŽITÍ----------
Přípravek DIGIFAB je digoxin imunní Fab (ovčí) a je indikován k léčbě život ohrožující nebo potenciálně život ohrožující otravy digoxinem nebo předávkování. (1)

----------DÁVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ----------
Pouze k intravenóznímu podání

Klinický stav	Dávkování
Akutní požití neznámého množství digoxinu a otrava při absenci sérové koncentrace digitalisu nebo při pouze odhadovaném množství	Podejte 20 lahviček přípravku DIGIFAB. U malých (<20 kg) dětí sledujte, zda nedochází k objemovému přetížení. Začněte s 10 lahvičkami a následně v případě potřeby přidejte dalších 10 lahviček, abyste předešli febrilní reakci.
Chronická otrava digoxinem při absenci sérové koncentrace digitalisu	Dospělým a dětem o hmotnosti ≥ 20 kg podejte 6 lahviček přípravku DIGIFAB. Kojencům a dětem o hmotnosti <20 kg podejte 1 lahvičku přípravku DIGIFAB.
Akutní požití známého množství digoxinu	Dávka (v lahvičkách) = $\frac{\text{Množství požitého digoxinu (v mg)}}{\text{0,5 mg/lahvička}}$
Chronická otrava digoxinem při známé koncentraci digitalisu v séru	Dávka (v lahvičkách) = $\frac{\text{(digoxin v séru ng/ml) (hmotnost v kg)}}{100}$

----------LÉKOVÁ FORMA A SÍLA----------
DIGIFAB je dodáván jako sterilní lyofilizovaný přípravek. Každá lahvička obsahuje 40 mg digoxinu imunního Fab proteinu (3)

----------KONTRAINDIKACE----------

----------UPOZORNĚNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ------
- Rychlý pokles koncentrace draslíku v séru po léčbě přípravkem DIGIFAB. Často monitorujte, zejména po prvních několika hodinách podávání přípravku DigiFab. (5.1)
- Je možná anafylaxe a reakce z přecitlivělosti. U pacientů s alergií na papain, chymopapain, jiné extrakty z papáje nebo ananasový enzym bromelain se může vyskytnout alergická reakce na přípravek DIGIFAB. (5.2)
- Po podání přípravku DIGIFAB může dojít ke klinicky zavádějícímu odečtu standardní koncentrace digoxinu v séru v důsledku interference s koncentrací digitalisu měřenou imunotestem. (5.4)

----------NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY----------
Nejčastějšími nežádoucími účinky (>7 %) jsou zhoršení městnavého srdečního selhání (13 %), hypokalémie (13 %) a zhoršení fibrilace síní (7 %). (6)

Jakékoli podezření na NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY prosím hlaste na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41, Praha 10 nebo na webových stránkách: *www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.*

----------POUŽITÍ U SPECIFICKÝCH POPULACÍ ----------
- Těhotenství: Nejsou dostupné údaje o použití přípravku u lidí nebo zvířat. Používejte pouze v případě nezbytné potřeby. (8.1)

Viz kapitola 17 INFORMACE PRO PACIENTY

Revize: 06/2017

ÚPLNÁ PRESKRIPČNÍ INFORMACE O PŘÍPRAVKU: OBSAH*

1 INDIKACE A POUŽITÍ
2 DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ
2.1 Dávkování
2.2 Příprava a způsob podávání
3 LÉKOVÁ FORMA A SÍLA
4 KONTRAINDIKACE
5 VAROVÁNÍ A PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ
5.1 Obecně
5.2 Reakce z přecitlivělosti
5.3 Použití přípravku DigiFab při selhání ledvin
5.4 Laboratorní testy
6 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY
6.1 Zkušenosti z klinických studií
8 POUŽITÍ U SPECIFICKÝCH POPULACÍ
8.1 Těhotenství
8.2 Kojení
8.4 Dávkování u dětí
8.5 Dávkování u starších pacientů
11 POPIS
12 KLINICKÁ FARMAKOLOGIE
12.1 Mechanizmus účinku
12.3 Farmakokinetika
13 NEKLINICKÁ TOXIKOLOGIE
13.1 Karcinogenita, mutageneze, porucha fertility
13.2 Toxikologie a/nebo farmakologie zvířat
14 KLINICKÉ STUDIE
15 ODKAZY
16 ZPŮSOB DODÁNÍ/UCHOVÁVÁNÍ A MANIPULACE
17 INFORMACE PRO PACIENTY

*Kapitoly nebo odstavce vynechané v úplném souhrnu údajů a přípravku nejsou uvedeny.

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

DIGIFAB DIGOXIN IMMUNE FAB (OVINE
`

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

DIGIFAB DIGOXIN IMMUNE FAB (OVINE

`

ÚPLNÁ PRESKRIPČNÍ INFORMACE

1 INDIKACE A POUŽITÍ

DIGIFAB je indikován pro léčbu pacientů v ohrožení života nebo v potenciálním ohrožení života toxicitou digoxinu nebo jeho předávkováním, včetně:

- Známé sebevražedné nebo náhodné požití smrtelných dávek digoxinu: 10 mg a více digoxinu u zdravých dospělých nebo 4 mg (nebo více než 0, l mg/kg) u zdravých dětí, nebo požití způsobující ustálenou (steady state) koncentraci v séru ≥ 10 ng/ml;
- Chronické užívání léku způsobující rovnovážný stav koncentrace digoxinu v séru překračující 6 ng/ml u dospělých nebo 4 ng/ml u dětí;
- Projevy život ohrožující intoxikace v důsledku předávkování digoxinem zahrnující závažné komorové arytmie, progresivní bradykardie a druhý nebo třetí stupeň A-V blokády nereagující na atropin, sérové hladiny draslíku překračující 5,5 mmol/l u dospělých nebo 6 mmol/l u dětí s rychle progredujícími symptomy digoxinové intoxikace.

2 DÁVKOVÁNÍ A PODÁNÍ

Pouze k intravenóznímu podání

2.1 Dávkování

Obecné pokyny
Dávkování přípravku DIGIFAB se bude měnit podle množství digoxinu, které je třeba neutralizovat.

Souhrn pokynů pro dávkování

Klinický stav	Dávkování
Akutní požití neznámého množství digoxinu a otrava při absenci sérové koncentrace digitalisu nebo při pouze odhadovaném požití. množství	Podejte 20 lahviček přípravku DIGIFAB. U malých (<20 kg) dětí sledujte, zda nedochází k objemovému přetížení. Začněte s 10 lahvičkami a následně v případě potřeby přidejte dalších 10 lahviček, abyste předešli febrilní reakci.
Chronická otrava digoxinem při absenci sérové koncentrace digitalisu	Dospělým a dětem o hmotnosti ≥ 20 kg podejte 6 lahviček přípravku DIGIFAB. Kojencům a dětem o hmotnosti <20 kg podejte 1 lahvičku přípravku DIGIFAB.
Akutní požití známého množství digoxinu	Dávka (v lahvičkách) = Množství požitého digoxinu (v mg) / 0,5 mg/lahvička
Chronická otrava digoxinem a známou koncentrací digitalisu v séru	Dávka (v lahvičkách) = (digoxin v séru ng/ml) x (hmotnost v kg) / 100

Selhání odpovědi na DIGIFAB by mělo upozornit lékaře na možnost, že klinický problém nemusí být způsoben toxickým působením digitalisu.

VÝPOČET DÁVKY

Obecně

Metody výpočtu neutralizační dávky přípravku DIGIFAB na základě známého nebo odhadnutého množství digoxinu nebo digitoxinu v těle jsou uvedeny níže. Při použití tohoto výpočtu je třeba mít na paměti:

- Chybný odhad množství požitého nebo absorbovaného digitalisu se může objevit v důsledku kolísání hladiny sérové koncentrace nebo kvůli omezením metody stanovení hladin digitalisu. Většina analytických testovacích sad ke stanovení digoxinu je navržena k měření koncentrací nižších než 5 ng/ml, pro měření vyšší koncentrace je proto třeba vzorek naředit.
- Výpočet celotělové dávky digoxinu zatěžující organismus v miligramech je založen na rovnovážném stavu sérové hladiny digoxinu a distribučním objemu digoxinu o výši přibližně 5 l/kg tělesné hmotnosti. Tento průměrný distribuční objem pro populaci se může lišit mezi jednotlivci. Řada pacientů může pro kompletní neutralizaci potřebovat vyšší dávku a dávky je obvykle třeba zaokrouhlit nahoru na celé lahvičky.
- Pokud příznaky intoxikace dostatečně neustoupí během několika hodin nebo se objeví znovu, může být nutno znovu podat DIGIFAB v dávce dle klinického stavu. Je-li třeba opakovaně podávat DIGIFAB pro opětovné objevení příznaků otravy nebo kvůli nové epizodě otravy následující brzy po prvním výskytu, je třeba zvážit stanovení hladin volného (nevázaného) digoxinu vzhledem k možné přítomnosti komplexů Fab-digoxin v těle.
- Selhání odpovědi na léčbu přípravkem DIGIFAB může znamenat, že klinický obraz není způsoben otravou digitalisem. Pokud se neobjevuje žádná odpověď na adekvátní dávku přípravku DIGIFAB, je třeba znovu posoudit, zda jde o diagnózu otravy digitalisem.

Výpočet při požití známého množství

- Každá lahvička přípravku DIGIFAB (40 mg čištěného digoxin-specifického Fabu) váže přibližně 0,5 mg digoxinu.
- Celkový počet potřebných lahviček může být vypočten dělením celkové dávky digoxinu v miligramech (mg) 0,5 mg na lahvičku (viz rovnice 1).
- Po akutním požití kapslí bude celkové množství přibližně rovno požitému množství digoxinu, popřípadě digitoxinu v miligramech
- Pokud byly požity digoxinové tablety, bude celkové tělové množství přibližně rovno požitému množství (v mg) krát biologická dostupnost tabletového přípravku, která je 0,8

Tabulka 1 poskytuje odhady dávky v počtu lahviček pro dospělé a děti, které požily jednu vysokou dávku a je známý přibližný počet tablet nebo kapslí. Dávku přípravku DIGIFAB (v počtu lahviček) uvedenou v tabulce 1 lze odhadnout při použití následující rovnice:

Rovnice 1

Dávka (v počtu lahviček) = celková dávka digitalisu v mg / 0,5 mg vázaného digitalisu/lahviček

Tabulka 1 Přibližná dávka přípravku DIGIFAB pro neutralizace jedné vysoké dávky digoxinu

Počet požitých tablet nebo kapslí digoxinu	Počet lahviček Přípravku DIGIFAB
25	10
50	20
75	30
100	40
150	60
200	80

*0,25 mg tablety s 80 % biologickou dostupností nebo 0,2 mg kapsle se 100 % biologickou dostupností

Pokud po několika hodinách toxické projevy přiměřeně neustoupí nebo se objeví znovu, může si stav vyžádat podání další dávek přípravku DIGIFAB na základě posouzení klinického obrazu.

Výpočet pomocí rovnovážného stavu sérové koncentrace digoxinu

Dospělí

Tabulka 2 udává odhad dávky v počtu lahviček pro dospělé pacienty, u nichž je známý rovnovážný stav (steady-state) koncentrace v séru. Dávku přípravku DIGIFAB (v počtu lahviček) uvedenou v tabulce 2 lze odhadnout při použití následující rovnice:

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

`Rovnice 2 (viz tabulka 2)

$$\text{Dávka (v počtu lahviček)} = \frac{\text{(sérová koncentrace digoxinu v ng/ml) x (hmotnost v kg)}}{100}$$

Tabulka 2 Odhadovaná dávka přípravku DIGIFAB (v počtu lahviček) pro dospělé vypočítaná z ustálené (steady-state) sérové koncentrace digoxinu

Hmotnost pacienta (kg)	Sérová koncentrace digoxinu (ng/ml)						
	1	2	4	8	12	16	20
40	0,5 la	1 la	2 la	3 la	5 la	7 la	8 la
60	0,5 la	1 la	3 la	5 la	7 la	10 la	12 la
70	1 la	2 la	3 la	6 la	9 la	11 la	14 la
80	1 la	2 la	3 la	7 la	10 la	13 la	16 la
100	1 la	2 la	4 la	8 la	12 la	16 la	20 la

la = lahvička

Děti:

- Tabulka 3 udává odhad dávky v miligramech pro kojence a malé děti (< 20 kg), u nichž je známý rovnovážný stav koncentrace digoxinu v séru.
- Dávku přípravku DIGIFAB uvedenou v tabulce 3 lze určit vynásobením dávky (v počtu lahviček) vypočtené rovnicí 2 a množství přípravku DIGIFAB v lahvičce (40 mg/ lahvička) (viz rovnice 3).
- U dětí s hmotností <20 kg, které potřebují dávky <1 ml, podávejte menší dávky tuberkulinovou stříkačkou po rekonstituci 40 mg.
- Pro velmi malé dávky lze rekonstituovanou lahvičku naředit 36 ml sterilního fyziologického roztoku k dosažení koncentrace 1 mg/ml.

Rovnice 3 (viz tabulka 3)

Dávka (v mg) = (Dávka v počtu lahviček) x (40 mg/lahvička)

Tabulka 3 Odhadovaná dávka přípravku DIGIFAB (v mg) pro kojence a malé děti (<20 kg) vypočítaná z ustálené (steady-state) sérové koncentrace digoxinu

Hmotnost pacienta (kg)	Sérová koncentrace digoxinu (ng/ml)						
	1	2	4	8	12	16	20
1	0,4 mg*	1 mg*	1,5 mg*	3 mg*	5 mg	6,5 mg	8 mg
3	1 mg*	2,5 mg*	5 mg	10 mg	14 mg	19 mg	24 mg
5	2 mg*	4 mg	8 mg	16 mg	24 mg	32 mg	40 mg
10	4 mg	8 mg	16 mg	32 mg	48 mg	64 mg	80 mg
20	8 mg	16 mg	32 mg	64 mg	96 mg	128 mg	160 mg

* rekonstituovanou lahvičku může být potřeba naředit na hodnotu 1 mg/ml.

Výpočet na základě ustálené koncentrace digitoxinu:

Dávku přípravku DIGIFAB při otravě digitoxinem lze přibližně stanovit pomocí následujícího vzorce (jenž se liší od rovnice 2 ve jmenovateli desetinásobně nižším množstvím digitoxinu v distribučním objemu ve srovnání s digoxinem).

Rovnice 4

$$\text{Dávka (v počtu lahviček)} = \frac{\text{(sérová koncentrace digitoxinu v ng/ml) x (hmotnost v kg)}}{\mathbf{1000}}$$

Pokud se v některém případě dávka odhadnutá na základě požitého množství (rovnice 1) podstatně liší od dávky vypočtené na základě sérové koncentrace digoxinu nebo digitoxinu (rovnice 2 a 4), je vhodné použít vyšší odhad dávky.

2.2 Příprava a způsob podávání

- Každá lahvička obsahuje 40 mg digoxin imunního Fab proteinu, neobsahuje žádné konzervační látky a je určena pro jednorázové použití.
- Rekonstituujte každou lahvičku přípravku DIGIFAB pomocí 4 ml sterilní vody na injekce USP a jemně promíchejte, abyste získali roztok obsahující přibližně 10 mg/ml digoxinového imunního Fab proteinu.
- Rekonstituovaný přípravek ihned použijte. Pokud není použit okamžitě, uchovávejte jej v chladničce při teplotě 2° až 8 °C po dobu až 4 hodin. Přidejte rekonstituovaný přípravek do příslušného objemu 0,9 % chloridu sodného pro injekci.
- Rekonstituované lahvičky před podáním vizuálně zkontrolujte, zda neobsahují částice a zda nedošlo ke změně barvy, pokud to roztok a obal dovolí. Nepoužívejte, pokud je roztok nečirý, zakalený nebo pokud obsahuje pevné částice.
- DIGIFAB podávejte pomalu jako intravenózní infuzi po dobu nejméně 30 minut. Pokud se objeví reakce anafylaktoidního typu související s rychlostí infuze, jako je hypotenze, sípání nebo kopřivka, podávání infuze přerušte. Infuzi lze znovu pustit pomalejší rychlostí. Pokud hrozí zástava srdce, podejte přípravek DIGIFAB bolusovou injekcí. Při bolusové injekci lze očekávat zvýšený výskyt reakcí souvisejících s infuzí.
- U kojenců a malých dětí, kteří mohou potřebovat velmi malé dávky, rekonstituujte 40 mg lahvičku podle návodu a podávejte ji neředěnou pomocí tuberkulinové stříkačky. Pro velmi malé dávky lze rekonstituovanou lahvičku naředit dalšími 36 ml izotonického fyziologického roztoku, aby se dosáhlo koncentrace 1 mg/ml.

3 LÉKOVÁ FORMA A SÍLA

DIGIFAB se dodává jako sterilní, purifikovaný, lyofilizovaný přípravek obsahující 40 mg digoxin imunního Fab proteinu v jedné lahvičce.

4 KONTRAINDIKACE

Nejsou známy žádné kontraindikace pro použití přípravku DIGIFAB.

5 VAROVÁNÍ A PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ

5.1 Obecně

Sebevražedné požití může zahrnovat více než jeden léčivý přípravek. Toxické účinky jiných léčivých přípravků by neměly být přehlíženy. Zejména nedostatečný efekt přípravku DIGIFAB zvyšuje pravděpodobnost toho, že klinický problém není způsoben intoxikací digoxinem.

Po léčbě přípravkem DIGIFAB může dojít k rychlému poklesu koncentrace draslíku v séru. Pacienta pravidelně sledujte, zejména po prvních několika hodinách podávání přípravku DigiFab (viz 5.4 Laboratorní testy).

U pacientů dříve závislých na inotropním efektu digoxinu se mohou při terapii přípravkem DIGIFAB objevit známky selhávání srdce. V případě potřeby použijte jako podpůrnou léčbu jiné intravenózní inotropní látky, jako je dopamin, dobutamin nebo vazodilatační látky. Dbejte však zvýšené opatrnosti, abyste nezhoršili digitalisem vyvolané poruchy rytmu. Pokud je to možné, odložte opětovné použití digitalisu, dokud se fragmenty Fab nevyloučí z těla, což může trvat několik dní. U pacientů s poruchou funkce ledvin to může být týden nebo déle.

5.2 Reakce z přecitlivělosti

Je možná anafylaxe a reakce z přecitlivělosti. Pečlivě sledujte všechny pacienty léčené přípravkem DIGIFAB, zda se u nich neobjeví známky a příznaky akutní alergické reakce (např. kopřivka, pruritus, erytém, angioedém, bronchospasmus s pískoty nebo kašlem, stridor, otok hrtanu, hypotenze, tachykardie), a pokud se objeví, okamžitě začněte s příslušnou léčbou (např. kyslík, difenhydramin, kortikosteroidy, objemová expanze a zajištění dýchacích cest).

Pokud se během infuze objeví anafylaktická reakce, okamžitě ukončete podávání přípravku DIGIFAB a začněte s vhodnou léčbou. Zvažte potřebu podání adrenalinu a jeho potenciální riziko v případě otravy digitalisem. Pacienti se známou alergií na ovčí bílkoviny jsou obzvláště ohroženi anafylaktickou reakcí, stejně jako jedinci, kterým byly dříve podány intaktní ovčí protilátky nebo ovčí Fab.

Nepodávejte přípravek DIGIFAB pacientům se známou přecitlivělostí na papáju nebo papain, pokud přínosy nepřevažují nad riziky a pokud není snadno dostupná vhodná léčba anafylaktických reakcí.

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

`Předchozí léčba digoxin-specifickým ovčím imunním Fab s sebou nese teoretické riziko přecitlivělosti na ovčí sérový protein a možné snížení účinnosti přípravku v důsledku přítomnosti lidských protilátek proti ovčímu Fab. Dosud nebyly zaznamenány žádné klinické zprávy o tom, že by lidské protilátky proti ovčímu imunoglobulinu způsobily snížení vazby ovčího imunního Fab nebo neutralizační reakce na ovčí digoxin imunní Fab.

5.3 Použití přípravku DIGIFAB při selhání ledvin

Eliminační poločas přípravku DIGIFAB při selhání ledvin nebyl jasně definován. Pacienti s těžkým renálním selháním, kteří dostali DigiFab pro intoxikaci digitalisem, by proto měli být monitorováni po delší dobu pro možný návrat toxických příznaků.

Sledování koncentrace volného (nenavázaného) digoxinu po podání může být vhodné pro zhodnocení rizika opakující se toxicity u pacientů s renálním selháním. [5]

5.4 Laboratorní testy

Přípravek DIGIFAB může interferovat s digoxinovým imunotestem. Standardní měření digoxinu v séru může být klinicky zavádějící, dokud nejsou všechny Fab fragmenty z těla eliminovány. U pacientů s poruchou funkce ledvin to může trvat několik dní nebo více než týden. Proto by měly být vzorky pro stanovení koncentrace digoxinu v séru odebrány před podáním přípravku DIGIFAB, pokud je to možné. Tato vyšetření správně určí hladinu sérového digoxinu v době intoxikace digitalisem.

K ustálení rovnováhy digoxinu mezi sérem a tkání je třeba nejméně **6 až 8 hodin**, jelikož absorpce poslední dávky ze střeva ještě může pokračovat. Proto mohou být měření v séru obtížně interpretovatelná, pokud jsou vzorky odebrány brzy po poslední dávce digitalisu.

Celková koncentrace digoxinu v séru může po podání přípravku DIGIFAB strmě stoupnout, přičemž tento digoxin bude téměř zcela vázán na Fab fragment, a proto nebude schopen reagovat s receptory v těle.

Během a po podání přípravku DIGIFAB by pacienti měli být pozorně monitorováni, včetně teploty, krevního tlaku, elektrokardiogramu a koncentrace draslíku. Digoxin způsobuje přesun draslíku ven z buňky, takže těžká intoxikace může způsobit život ohrožující zvýšení sérového draslíku. To může vést ke zvýšenému vylučování draslíku močí, takže se u pacienta může projevit hyperkalémie, avšak současně celkový deficit tělesných zásob draslíku. Když jsou toxické účinky digoxinu odvráceny přípravkem DIGIFAB, draslík se přesunuje zpět do buňky a výsledkem je pokles koncentrace draslíku v séru. Tato hypokalémie se může rozvinout rychle. Z těchto důvodů je třeba koncentraci draslíku v séru pečlivě sledovat, a to zejména během prvních několika hodin po podání přípravku DIGIFAB. Draslík by měl být v případě potřeby podán opatrně.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 7 %) souvisejícími s podáváním přípravku DIGIFAB jsou zhoršení městnavého srdečního selhání (13 %), hypokalémie (13 %) a zhoršení fibrilace síní (7 %).

6.1 Zkušenosti z klinických studií

Vzhledem k tomu, že klinické studie probíhají za velmi rozdílných podmínek, nelze výskyt nežádoucích účinků pozorovaných v klinických studiích určitého léčiva přímo srovnávat s výskytem v klinických studiích jiného léčiva a nemusí odrážet výskyt pozorovaný v klinické praxi.

V klinických studiích přípravku DIGIFAB mělo 6 z 15 pacientů předávkovaných digoxinem celkem 17 nežádoucích účinků. Tři následující příhody se vyskytly u jednoho pacienta: plicní edém, oboustranný pleurální výpotek a selhání ledvin. Bylo zjištěno, že tyto příhody byly pravděpodobně způsobeny ztrátou inotropní podpory digoxinu v kombinaci se základním zdravotním stavem pacienta. Z 8 zdravých dobrovolníků, kteří dostávali přípravek DIGIFAB, se u dvou vyskytly nežádoucí účinky, které byly považovány za související s přípravkem DIGIFAB. Jednalo se o tyto reakce: jedna epizoda infuzní flebitidy a jedna epizoda přechodné posturální hypotenze.

8 POUŽITÍ U SPECIFICKÝCH POPULACÍ

8.1 Těhotenství

Shrnutí rizik

Reprodukční studie na zvířatech nebyly s přípravkem DIGIFAB prováděny. Rovněž není známo, zda přípravek DIGIFAB může při podání těhotným ženám způsobit poškození plodu nebo zda může ovlivnit reprodukční schopnost. DIGIFAB by měl být podáván těhotným ženám pouze v případě klinické potřeby.

8.2 Kojení

Shrnutí rizik

Není známo, zda se přípravek DIGIFAB vylučuje do lidského mateřského mléka. Protože se do lidského mléka vylučuje mnoho léčivých přípravků, je třeba při podávání přípravku DIGIFAB kojícím ženám dbát zvýšené opatrnosti. DIGIFAB by měl být podáván kojícím ženám pouze v případě klinické potřeby.

8.4 Dávkování u dětí

Údaje o bezpečnosti u dětské populace jsou omezené. Odhad dávkování u dětí vychází z výpočtů pro dávkování u dospělých.

8.5 Dávkování u starších pacientů

Specifické studie u starších pacientů nebyly provedeny. Z 15 pacientů, kterým byl podáván přípravek DIGIFAB pro otravu digoxinem v jedné klinické studii, byl průměrný věk všech pacientů 64 let a více než polovina pacientů (8 z 15) byla starší 65 let. Nejstaršímu pacientovi ve studii bylo 86 let. Neexistuje žádný důkaz, že by účinnost přípravku DIGIFAB byla změněna pouze z důvodu vyššího věku; u starších pacientů je však vyšší pravděpodobnost, že mají zhoršenou funkci ledvin, a proto by měli být pečlivěji sledováni pro možný návrat toxických projevů (viz bod 5.3 Použití přípravku DIGIFAB při selhání ledvin).

11 POPIS

DIGIFAB [Digoxin imunní Fab (ovčí)] je sterilní lyofilizovaný přípravek z ovčích digoxin-imunních Fab (monovalentních) fragmentů imunoglobulinu. Tyto fragmenty jsou získány z krve zdravých ovcí, které jsou imunizovány derivátem digoxinu – digoxin-dikarboxymethoxylaminem (DDMA), který obsahuje základní funkční cyklopentaperhydrofenatren: laktonový kruh vázaný ke klíčovému vazebnému místu hemocyaninu (KLH).

Finální produkt je připraven izolací frakcí imunoglobulinu z ovčího séra štěpeného papainem a izolací digoxin-specifických Fab fragmentů afinitní chromatografií. Tyto fragmenty protilátek mají molekulovou hmotnost přibližně 46 000 Da.

Každá lahvička přípravku DIGIFAB obsahující 40 mg digoxin imunního Fabu, 75 mg (přibližně) manitolu (USP) a 2 mg (přibližně) octanu sodného (USP) jako pufru, naváže přibližně 0,5 mg digoxinu.

Přípravek neobsahuje žádné konzervační látky a je určen pro intravenózní aplikaci po zředění 4 ml sterilní vody pro injekci.

12 KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

12.1 Mechanizmus účinku

DIGIFAB má afinitu k digoxinu v rozmezí 10^9 až 10^{10} M^{-1}, což je více než afinita digoxinu k receptoru sodíkové pumpy, což je předpokládaný receptor pro jeho terapeutické a toxické účinky. Při podání intoxikovanému pacientovi se DIGIFAB váže na molekuly digoxinu a snižuje tak hladinu volného digoxinu, což vede k posunu rovnováhy směrem od vazby na receptory, a tím ke snížení kardiotoxických účinků. Fab-digoxinový komplex se pak vylučuje ledvinami a retikuloendoteliálním systémem.

12.3 Farmakokinetika

Farmakokinetika a farmakodynamika přípravku DIGIFAB byla hodnocena v randomizované a kontrolované studii přípravku DIGIFAB a přípravku Digibind® (srovnávací Fab přípravek pro léčbu otravy digoxinem). Šestnácti zdravým subjektům byl podán 1 mg intravenózního digoxinu a následně přibližně stejná neutralizační dávka přípravku DIGIFAB (n=8) nebo Digibind® (n=8). Cílem farmakokinetické a farmakodynamické studie bylo porovnat

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

`parametry přípravku DIGIFAB s parametry přípravku Digibind®.[7] Byla vyhodnocena farmakokinetika digoxinu i Fabu a bylo zjištěno, že je u obou přípravků podobná. Podobné distribuční objemy (0,3 l/kg pro DIGIFAB a 0,4 l/kg pro Digibind®) naznačují značný průnik z cirkulace do extracelulárního prostoru a jsou v souladu s předchozími zprávami o distribuci ovčího Fabu, stejně jako hodnoty eliminačního poločasu (15 hodin pro DIGIFAB a 23 hodin pro Digibind®).[8-12] Zdá se, že eliminační poločas 15-20 hodin u pacientů s normální funkcí ledvin je u pacientů s poruchou funkce ledvin až desetinásobně prodloužen, ačkoli distribuční objem zůstává neovlivněn.[12]

Primárním výsledným ukazatelem této studie byla sérová hladina volného (nevázaného) digoxinu. Výsledky ukázaly, že oba přípravky snižují hladinu volného digoxinu v séru pod detekční limit na dobu několika hodin po podání Fabu. Kumulativní vylučování digoxinu močí bylo u obou přípravků srovnatelné a do 24 hodin přesáhlo 40 % podané dávky. Tyto výsledky ukazují, že DIGIFAB a Digibind® mají ekvivalentní farmakodynamické účinky na parametry digoxinu, které jsou důležité pro léčbu otravy digoxinem.

13 NEKLINICKÁ TOXIKOLOGIE

13.1. Karcinogenita, mutageneze, porucha fertility

Studie karcinogenity a reprodukce na zvířatech nebyly s přípravkem DigiFab prováděny.

13.2. Toxikologie a/nebo farmakologie zvířat

Při podávání přípravku DIGIFAB zdravým samcům potkanů Sprague Dawley v ekvimolárních dávkách dostatečných k neutralizaci dávky digoxinu 1 mg/kg nebyly pozorovány žádné toxické účinky. V těchto studiích se projevy vyvolané toxickými sérovými koncentracemi digoxinu rychle mírnily podáním přípravku DIGIFAB nebo srovnávacího přípravku Digibind®. Statisticky ekvivalentní odpovědi byly pozorovány u přípravku DIGIFAB i Digibind® na následující proměnné: PTQ index, srdeční frekvence, střední arteriální tlak, ventilace, arteriální krevní plyny a sérové koncentrace draslíku.

14 KLINICKÉ STUDIE

Jedna prospektivní multicentrická studie bezpečnosti, účinnosti a farmakokinetiky u pacientů s život ohrožující otravou digoxinem byla provedena v USA a ve Finsku.

Cílem této studie bylo prokázat bezpečnost, farmakokinetiku a klinickou účinnost přípravku DIGIFAB u pacientů. Výsledky byly porovnány s dřívějšími údaji o přípravku Digibind®. Patnáct pacientů dostalo dávku DigiFab, založenou na teoretické vazebné kapacitě digoxinu a na základě znalosti dávky podaného digoxinu nebo koncentrace digoxinu v krvi v čase přijetí do nemocnice.

Sérové koncentrace volného digoxinu klesly u všech pacientů po podání přípravku DIGIFAB na nedetekovatelné koncentrace. U deseti z 15 studovaných pacientů, kteří měli iniciálně abnormality EKG, došlo ke zlepšení během 4 hodin po infuzi přípravku DIGIFAB. U zbývajících 5 pacientů EKG abnormality zůstaly beze změny po celou dobu 24hodinového hodnocení a v jednom případě i po dobu 30denního sledování. U sedmi z 15 studovaných pacientů (47 %) došlo k úplnému vymizení známek toxicity digoxinu do 4 hodin po podání přípravku DIGIFAB a u 14 pacientů (93 %) otrava digoxinem zcela ustoupila do 20 hodin. V této studii byla séra 2 z 15 pacientů k dispozici pro stanovení lidských anti-ovčích protilátek, nebyla zde zjištěna žádná měřitelná imunitní reakce.

15 ODKAZY

1. Kojis FG. Serum sickness and anaphylaxis: analysis of cases of 6,211 patients treated with horse serum for various infections. Am J Dis Children 1942; 64:93-143, 313-350.

2. Quarre JP, Lecomte J, Lauwers D, Gilbert P, Thiriaux J. Allergy to latex and papain. J Allergy Clin Immunol 1995; 95(4):922.

3. Baur X, Chen Z, Rozynek P, Düser D, Raulf-Heimsoth M. Cross-reacting IgE antibodies recognizing latex allergens, including Hev b 1, as well as papain. Allergy 1995; 50(7):604-609.

4. Wenger TL. Experience with digoxin immune fab (ovine) in patients with renal impairment. Am J of Emer Med 1991; 9(supp. 1):21-23.

5. Valdes R, Jortani SA. Monitoring of unbound digoxin in patients with antidigoxin antigen-binding fragments: a model for the future ? Clin Chem 1998; 44(9):1883-1885.

6. Kirkpatrick CHG, Digibind® Study Advisory Panel. Allergic histories and reactions of patients treated with digoxin immune fab (ovine) antibody. Am J of Emer Med 1991; 9(supp. 1):7-10.

7. Ward, SB, Sjostrom L, and Ujhelyi MR. Comparison of the pharmacokinetics and in vivo binding affinity of DigiTAb versus Digibind.Therapeutic Drug Monitoring 2000; 22:599-607.

8. Hickey AR, Wenger TL, Carpenter VP, et al. Digoxin immune fab therapy in the management of digitalis intoxication: safety and efficacy results of an observational surveillance study. J Am Coll Cardiol 1991; 17:590-598.

9. Antman EM, Wenger TL, Butler VP, Haber E, and Smith TW. Treatment of 150 cases of life threatening digitalis intoxication with digoxin-specific fab antibody fragments. Circulation 1990; 81:1744–1752.

10. Wenger TL, Butler VP Jr, Haber E, Smith TW. Treatment of 63 severely digitalis-toxic patients with digoxin-specific antibody fragments. J Am Coll Cardiol 1985; 5 (supp.):118A-123A.

11. Schaumann W, Kaufmann B, Neubert P, Smolarz A. Kinetics of the fab fragments of digoxin antibodies and of bound digoxin in patients with severe digoxin intoxication. Eur J Clin Pharmacol 1986; 30:527–533.

12. Ujhelyi MR, Robert S. Pharmacokinetic aspects of digoxin-specific fab therapy in the management of digitalis toxicity. Clin Pharmacokinet 1995; 28(6):483-493.

16 ZPŮSOB DODÁNÍ/UCHOVÁVÁNÍ A MANIPULACE

DigiFab se dodává v krabičce, která obsahuje 1 lahvičku s přípravkem (rozpouštědlo není součástí balení).

- NDC 50633-120-11
- Uchovávejte při teplotě 2° až 8°C.
- Nezmrazujte.
- Použijte do 4 hodin po rekonstituci.

17 INFORMACE PRO PACIENTY

Doporučte pacientům, aby okamžitě kontaktovali svého lékaře, pokud se u nich po propuštění z nemocnice objeví jakékoli známky a příznaky opožděných alergických reakcí nebo sérové nemoci (např. vyrážka, pruritus, kopřivka).

Vyrobeno pro a distribuováno společností:

BTG International Inc.
West Conshohocken, PA 19428

Licence USA č. 1861

DIGIFAB je registrovaná ochranná známka společnosti BTG International Inc. BTG a kulaté logo BTG jsou registrované ochranné známky společnosti BTG International Ltd.

P12011E

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

DIGIFAB DIGOXIN IMMUNE FAB (OVINE
`