

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.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

FOMEPIZOLE SERB 5mg/ml. Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každý ml obsahuje 8 mg fomepizolsulfátu (odpovídá 5 mg fomepizolu).

Jedna ampule s 20 ml obsahuje 160 mg fomepizolsulfát, odpovídající 100 mg fomepizolu.

Další složka (složky) se známým účinkem:

Jedna ampule s 20 ml obsahuje 2,4 mmol sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. APLIKAČNÍ FORMA

Koncentrát k přípravě infuzního roztoku

FOMEPIZOLE SERB je čirý a bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Indikační oblast

FOMEPIZOLE SERB je antidotum, které se používá k terapii akutní intoxikace etylenglykolem.

4.2 Dávkování, způsob a délka aplikace

Dávkování:

Léčba by měla začít vždy, když je podezření na otravu etylenglykolem, co nejdříve po požití, a to i bez známk toxicity.

V případě, že není k dispozici hladina etylenglykolu, řídíme se následujícími kritérii:

- anamnéza pacienta

- osmolální gap ≥ 20 mOsm/kg H₂O

metabolická acidóza s aniontovým gapem > 16 mmol/l (za přítomnosti vysoké hladiny glykolů)

- oxaláty v moči

Po přijetí pacienta by měla být stanovena plazmatická hladina etylenglykolu, čekání na výsledek ale nesmí být příčinou odkladu zahájení terapie. Plazmatická hladina etylenglykolu

má být kontrolována po 12 až 24 hodinách.

Dávkování by mělo být v závislosti na plazmatické koncentraci etylenglykolu a renálních funkcích upraveno takto:

- pacienti s normálními renálními funkcemi nebo mírnou až střední renální

insuficiencí (sérový kreatinin v mezích 100-265 $\mu\text{mol/l}$), která nevyžaduje hemodialýzu:

Terapie má být aplikována v pomalé intravenózní infuzi po dobu 30 až 45 minut podávanou takto: infuze s úvodní dávkou 15 mg/kg následovanou dávkami každých 12 hodin až do poklesu plazmatických koncentrací etylenglykolu na hodnotu pod 0,2 g/l (3,2 mmol/l).

<i>Dávkování Fomepizolu (mg/kg tělesné hmotnosti)</i>					
<i>Úvodní dávka</i>	<i>2.dávka</i> <i>(12 hodin)</i>	<i>3.dávka</i> <i>(24 hodin)</i>	<i>4.dávka</i> <i>(36 hodin)</i>	<i>5.dávka</i> <i>(48 hodin)</i>	<i>6.dávka</i> <i>(60 hodin)</i>
15	10	10	10	7,5 až 15	5 až 15

Počet následných dávek a dávky po 48 hodinách jsou závislé na úvodní dávce a na dynamice plazmatických koncentrací etylenglykolu během terapie.

Obecně u výchozích plazmatických koncentrací etylenglykolu mezi 3 až 6 g/l (48 až 96 mmol/l) se doporučuje 4 až 5 následných dávek.

Pro výchozí hodnoty 0,35 – 1,5 g/l (5,6 – 24 mmol/l) se doporučuje 1–3 dávky.

- pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (sérový kreatinin > 265 $\mu\text{mol/l}$)

Při terapii fomepizolem je nutná hemodialýza.

Úvodní dávka 15 mg/kg bude kapat 30-45 minut následovaná kontinuální infuzí 1 mg/kg/hod. po celou dobu průběhu hemodialýzy.

Dávkování fomepizolu v průběhu veno-venózní hemofiltrace, stejně jako jiných metod extrakorporální eliminace není známo.

Hemodialýza a podání fomepizolsulfátu by mělo být ukončeno, když je metabolická acidóza upravena a plazmatická koncentrace etylenglykolu klesla pod 0,2 g/l (3,2 mmol/l).

- Hemodialýza má být zahájena také tehdy, když se během terapie fomepizolem objeví aspoň jeden z následujících parametrů:

- pH (arteriální krev) <7,10

pokles pH arteriální krve > 0,05 v rozmezí pH, které navzdory infuzi bikarbonátu leží mimo normální rozmezí.

- nemožnost udržet pH arteriální krve > 7,30 i přes infuzi bikarbonátu.
- pokles sérové koncentrace bikarbonátu o více než 5 ml/l navzdory terapii bikarbonátem
- vzestup sérového kreatininu na více než 90 umol/l (1 mg/dl).

Starší pacienti:

Klinické zkušenosti se staršími pacienty jsou omezené. Terapie musí být přizpůsobena renálním funkcím (viz výše).

Děti:

Nejsou žádné údaje o farmakokinetických vlastnostech fomepizolu u dětí. Klinické zkušenosti jsou jen omezené a zakládají se na analogických, na tělesné hmotnosti závislých dávkách.

- Pacienti s poruchou funkce jater:

Nejsou žádné klinické údaje.

Způsob aplikace:

FOMEPIZOLE SERB 5mg/ml, koncentrát k přípravě infuzního roztoku je nutné před použitím zředit (viz i bod 6.6.). Zředěný roztok má být aplikován v pomalé intravenózní infuzi.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na účinnou látku a další pyrazoly nebo na některou v bodě 6.1. jmenovanou složku.

4.4 Zvláštní upozornění a preventivní opatření pro aplikaci

Zahájená terapie otravy etylenglykolem pomocí ethanolu nevylučuje použití fomepizolu.

Avšak kombinace ethanolu a fomepizolu se zpravidla nedoporučuje. (viz bod 4.5)

U některých pacientů je možno pozorovat lehčí alergické reakce (kožní vyrážka, hypereosinofilie). Tyto příznaky musí být sledovány.

Léčba by měla být upravena v případě závažné hypersenzitivní reakce (angioedém, bronchospasmus, anafylaktický šok). V těchto případech by měla být infuze fomepizolsulfátu okamžitě přerušena, pokud neexistuje jiná zjištěná příčina; mělo by se začít se symptomatickou léčbou a fomepizolsulfát by neměl být pacientovi znovu podáván. Měla by být zahájena léčba ethanolem a je třeba zvážit hemodialýzu.

Intoxikace etylenglykolem vede v těžkých případech k metabolické acidóze (aniontový gap nad 16 mmol/l), křečím a kómatu a k renální insuficienci.

Terapie otravy etylenglykolem má za cíl zabránit tvorbě toxických metabolitů etylenglykolu, upravit metabolickou acidózu, dále dosáhnout dostatečné hydratace (orálně nebo intravenózně pokud je nutné), aby se předešlo nebezpečí dehydratace a hypernatrémie, dále pak urychlit eliminaci etylenglykolu močí a pokud je to nezbytné, i odstranění toxických metabolitů pomocí hemodialýzy.

Klinická monitorace pacienta zahrnuje pravidelné kontroly plazmatických koncentrací etylenglykolu, krevních plynů, pH, elektrolytů, sérového kreatininu, vyšetření moči včetně oxalátů.

Doporučuje se kontrola jaterních transamináz a krevního obrazu za měsíc po terapii.

U preexistující jaterní insuficience jsou nutné časté kontroly transamináz.

FOMEPIZOL SERB 5 mg/l koncentrát pro přípravu infuzního roztoku se nesmí aplikovat nezředěný. Zředěný roztok se nesmí podat jako bolusová injekce.

Tento léčebný přípravek obsahuje natrium 55 mg (2,4 mmol) v 1 ampuli, což odpovídá 2,8 % maximálního denního, příjmu natria v potravě pro dospělého podle doporučení WHO. U pacientů, kteří musí dodržovat dietu s kontrolou sodíku, se doporučuje použít k naředění roztok glukózy (viz bod 6.6.).

4.5 Interakce s jinými léčivými a další interakce

Kombinace s ethanolem:

Současné podání alkoholu a fomepizolu snižuje eliminační rychlost obou substancí. Ačkoli klinický účinek fomepizolu se nezdá být omezen, pro jistotu se současné

podání fomepizolu a alkoholu nedoporučuje (viz bod 4.4.)

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití fomepizolu u těhotných nejsou žádné klinické údaje. Studie na zvířatech ukazují na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Fomepizol smí být aplikován během těhotenství jen tehdy, když je to bezpodmínečně nutné.

Kojení

Nejsou žádné informace, zda fomepizol přechází do mateřského mléka. Po dobu terapie

fomepizolem se doporučuje kojení přerušit.

Fertilita

Neproběhly žádné studie týkající se fertility.

4.7 Vliv na schopnost řízení motorových vozidel a obsluhu strojů

V této souvislosti je nutno upozornit na riziko omámenosti nebo závratí v průběhu terapie.

V prvních dnech po ukončení terapie by pacienti neměli řídit motorová vozidla ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nemoci krve a lymfatického systému <i>Časté:</i> Eosinofilie, anémie
Psychiatrická onemocnění <i>Časté:</i> Úzkost, stavy neklidu
Onemocnění nervového systému <i>Velmi časté:</i> Omámenost, bolesti hlavy <i>Časté:</i> Závratě, křeče, nystagmus, porucha řeči
Oční onemocnění <i>Časté:</i> Porucha zraku
Kardiální poruchy <i>Časté:</i> Bradykardie, tachykardie
Cévní poruchy <i>Časté:</i> Vzestup krevního tlaku
Gastrointestinální poruchy <i>Časté:</i> Nevolnost, zvracení, průjem, dyspepsie, škytavka
Onemocnění jater a žlučníku <i>Časté:</i> Zvýšení transamináz
Onemocnění kůže a podkoží

Časté: Svědění, vyrážka
Kosterní svaly a pojivo Časté: Zvýšené hodnoty kreatinfosfokinázy
Celkové poruchy a reakce v místě podání: Časté: Bolesti v místě vpichu, zánět v místě vpichu

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky u léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

U zdravých dobrovolníků po dávce 50–100 mg/kg byla pozorována omámenost, pocit opilosti, nauzea, závrať, nystagmus a poruchy řeči.

Vzhledem k tomu, že fomepizol je dialyzovatelný, měla by se při závažném předávkování zvážit hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidotum, kód V0 AB34

Fomepizol je kompetitivní inhibitor alkoholdehydrogenázy (ADH). ADH katalyzuje první krok odbourávání etylenglykolu v játrech. Terapie fomepizolem blokuje tvorbu toxických metabolitů etylenglykolu a vede k prodloužení jeho plazmatického eliminačního poločasu. Etylenglykol tak může být vyloučen ledvinami v nezměněné formě a indukuje osmotickou polyurii.

Spontánní plazmatický eliminační poločas etylenglykolu 4 hodiny se působením Fomepizolu prodlužuje na 10–16 hodin.

Účinnost fomepizolu v léčbě intoxikací etylenglykolem byla prokázána na základě iniciálních dávek 20 mg/kg, popřípadě 50 mg/kg u psů a opic.

U zdravých dobrovolníků byla farmakologická účinnost fomepizolu prokázána nepřímo důkazem metabolické interakce s etanolem, který je rovněž metabolizován ADH. Orální nebo intravenózní dávky fomepizolu 7–20 mg/kg/den dají považovat za účinné.

5.1 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuční objem fomepizolu je kolem 0,7 l/kg.

Pro dávky mezi 7 až 20 mg/kg není kinetika eliminace lineární a má charakter nasycenosti.

Opakovaná dávka fomepizolu indukuje nezávislý metabolismus.

Fomepizol se v organismu skoro úplně metabolizuje. Hlavní produkt jeho odbourávání

Je 4-karboxypyrazol. Ten in vitro nemá blokující účinek na aktivitu lidské ADH.

Enzymy odpovědné za odbourávání fomepizolu nejsou známy. V preklinických studiích fomepizol prokázal jak inhibiční, tak i indukční schopnosti na aktivitu izoenzymů CYP450.

Porovnatelné studie na lidech nebyly provedeny, takže nemohou být určeny žádné údaje o ovlivnění kinetiky jiných léků, které jsou rovněž metabolizovány CYP450.

Fomepizol a produkty jeho odbourávání se vylučují hlavně ledvinami. Jen 2-3 % podaného množství fomepizolu se vylučuje močí v nezměněné formě.

Fomepizol je dialyzovatelný. Koeficient extrakce je kolem 0,75 a rychlost vylučování mezi 0,41 a 1,15 mg/kg/h.

5.3 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích na zvířatech vztahujících se k toxicitě nebyly shledány žádné důkazy specifické toxicity. Fomepizolsulfát nevykazuje žádné známky mutagenních nebo klastogenních změn.

Karcinogenní potenciál a reprodukční toxicita fomepizolu nebyly dosud vyšetřeny.

Konvenční studie se zřetelem na reprodukční toxicitu provedeny nebyly. Avšak z literatury je známo, že fomepizol podávaný intraperitoneálně myším (mg/kg/den) 11.den březosti v dávce odpovídající 6,5násobku úvodní dávky, vyvolal efekty embryotoxické (zvýšená fetální resorpce) i teratogenní (zvýšený počet deformací předních končetin).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný, aqua pro injekce

6.2 Inkompatibility

Tento léčebný přípravek se nesmí mísit s jinými přípravky, kromě těch, které jsou uvedeny v bodě číslo 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po naředění: (viz bod 6.4) :24 hodin

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

Po naředění (viz bod 6.6.) byla prokázána chemická a fyzikální stabilita připraveného roztoku po dobu 24 hodin při teplotě 25°C. Z mikrobiologického hlediska by připravený roztok měl být použit bez prodlení. Pokud není okamžitě použit, má za dobu a podmínky uchovávání odpovědnost uživatel a za normálních okolností by připravený roztok neměl být uchováván déle než 24 hodin při teplotě 25 °C, s výjimkou situace, že by jeho příprava proběhla za kontrolovaných a validizovaných aseptických podmínek.

6.5. Druh obalu a obsah balení

20 ml v ampulce One-Point Cut (OPC) (bezbarvé sklo typu I); krabice po 5.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Smí být používány jen čiré a bezbarvé roztoky bez viditelných částic.

Určeno jen pro jednorázové použití. Nespotřebované roztoky se musí být zlikvidovány.

FOMEPIZOLE SERB 5 ml, koncentrát pro přípravu infuzního roztoku, musí být před použitím naředěn. Příprava infuzního roztoku musí probíhat za aseptických podmínek.

Koncentrát musí být naředěn 0,9% roztokem NaCl nebo 5% roztokem glukózy pro intravenózní aplikaci.

Pacienti s normální funkcí ledvin:

Každá jednotlivá dávka se naředí 100 až 250 ml jednoho z výše uvedených roztoků a nechá se

kapat v časovém rozmezí 30-45 minut, jak je popsáno v bodě 4.2.

Pacienti se sníženou funkcí ledvin

Pro aplikaci fomepizolu v kontinuální infuzi u dialyzovaných pacientů má být koncentrát naředěn nižším objemem výše uvedených roztoků tak, aby nedošlo k objemovému přetížení.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SERB S.A.

Avenue Louise 480

1050 Brussel

Belgie

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

52450.00.00

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum udělení registrace: 20.únor 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 21. září 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

12/6/2019