

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

Ditripentat-Heyl® (DTPA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ditripentat-Heyl (DTPA)

1 000 mg/5 ml injekčního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ampule s 5 ml injekčního roztoku obsahuje:

1 000 mg pentetanu vápenato-trisodného (Ca-DTPA)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dlouhodobá léčba za účelem odstranění transuranových radionuklidů těžkých kovů (americium, plutonium, curium, kalifornium, berkelium).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba otravy vyžaduje individuální dávkování v závislosti na příznacích intoxikace.

Dospělí:

1 ampule denně

Pro léčbu dospělých se doporučuje následující dávkovací režim:

- První týden: 1 000 mg Ca-DTPA po dobu 5 dní
- Následujících 6 týdnů: 1 000 mg Ca-DTPA 2-3krát týdně
- Následujících 6 týdnů: pauza v terapii
- Následně střídavá 3týdenní terapie (1 000 mg Ca-DTPA 2–3krát týdně) a 3 týdny pauza v terapii nebo alternativní terapie 1 000 mg Ca-DTPA i.v. každý druhý týden
- V individuálních případech může trvat přestávka v terapii 4 až 6 měsíců.

Děti a dospívající:

Přípravek Ditripentat-Heyl (DTPA) není schválen pro léčbu dětí a dospívajících. V tomto případě lze zaměnit za Zn-DTPA.

Způsob podání

Intravenózní použití

Počáteční dávka 1 000 mg Ca-DTPA (asi 15 mg/kg/den) ve 20 ml fyziologického roztoku nebo 5% roztoku glukózy se podává jako velmi pomalá i.v. injekce (doba injekce: asi 15 minut) nebo nejlépe jako infuze ve 250 ml naředěného roztoku po dobu ½ až 2 hodin. Roztok pro injekce nebo infuze je určen k okamžitému použití.

Léčba přípravkem Ditriventat-Heyl (DTPA) by měla začít co nejdříve po expozici radionuklidu, protože ztrátu účinku způsobenou pozdním zahájením léčby nelze plně kompenzovat. Pokud přípravek Ditriventat-Heyl (DTPA) není okamžitě k dispozici, je pozdější aplikace léčiva nadále zdůvodnitelná a účinná. Délka léčby závisí na klinických a laboratorních výsledcích (vyučování radionuklidů močí). V léčbě je nutno pokračovat tak dlouho, dokud je při aplikaci Ca-DTPA vyučování radionuklidů močí zvýšeno. V některých případech může být potřebná léčba protražovaná (může trvat i několik let) a je potřeba použít adekvátně vysoké množství injekcí. Během používání přípravku Ditriventate-Heyl je třeba dbát na dostatečnou hydrataci.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- těhotenství
- děti a dospívající
- hyperkalcémie
- poškození ledvin (nefrotický syndrom) nebo kostní dřeně (útlum kostní dřeně, leukocytopenie, trombocytopenie) nebo
- při perorálním příjmu radionuklidů, pokud je nuklid stále v gastrointestinálním traktu, protože ve formě komplexu může být lépe absorbován než nekomplexní sloučenina Ditriventat-Heyl (DTPA) by se neměl používat při otravě uranem, neptuniem nebo kadmíem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Denní dávka by neměla být rozdělena do několika menších dávek.

Před a během léčby je indikováno pravidelné sledování moči a krevního obrazu. V případě známek poruchy ledvinných funkcí (proteinurie, hematurie, složení moče) nebo krevního obrazu je nutné terapii Ca-DTPA ukončit. To platí i pro výskyt průjmu.

Během podávání přípravku Ditriventat-Heyl (DTPA) by měl být pravidelně monitorován krevní tlak.

Při dlouhodobé léčbě by se mělo pravidelně sledovat vyučování těžkých kovů a esenciálních stopových prvků močí.

Při dlouhodobé léčbě by měl být pravidelně doplňován zinek (např. 220 mg síranu zinečnatého denně). Při dlouhodobé terapii lze alternativně přejít na Zn-DTPA. Je třeba se vyhnout opožděnému zahájení léčby, protože Ditriventat-Heyl (DTPA) má největší chelatační účinek, když radioaktivní kovy cirkulují v krvi a jsou přítomny v extracelulárním prostoru. Terapeutická účinnost Ca-DTPA klesá s časem po kontaminaci, protože radioaktivní prvky se mohou ukládat v těžko přístupných kompartmentech, jako je např. kost. Maximální terapeutická účinnost Ca-DTPA a následky opožděného zahájení terapie závisí na povaze radionuklidu, jeho vstupní bráně do těla a fyzikálně-chemických vlastnostech radionuklidové sloučeniny, zejména rozpustnosti. Z tohoto důvodu nelze obecně uvést jednoznačné časové okno pro nástup vyučování. V závislosti na situaci se zdá, že se pohybuje v rozmezí hodin až několika dnů.

Léčba otravy pomocí Ca-DTPA nevyklučuje další opatření pro léčbu otravy, jako je výplach žaludku, dialýza, výměna plazmy, chirurgické odstranění depot atd.

Přípravek Ditripentat-Heyl (DTPA) obsahuje 138,8 mg sodíku v jedné ampuli, což odpovídá 6,9 % doporučeného maximálního denního příjmu 2 g sodíku pro dospělého dle WHO.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současném podávání přípravku Ditripentat-Heyl (DTPA) s esenciálními těžkými kovy, jako je zinek nebo železo, se mohou léčiva vzájemně rušit ve své účinnosti. Při snížení hladin těchto těžkých kovů se doporučuje jejich dočasná substituce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Ditripentat-Heyl (DTPA) na mužskou a ženskou plodnost.

Těhotenství

Přípravek Ditripentat-Heyl (DTPA) se nesmí užívat během těhotenství, viz bod 4.3. V tomto případě může být zaměněn na Zn-DTPA.

Kojení

Kojení by obecně nemělo probíhat při příjmu radionuklidů.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou vyjmenovány níže podle klasifikace tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$), velmi vzácné ($<1/10\ 000$) nebo není známo (z dostupných údajů četnost nelze určit). V závislosti na typu a závažnosti intoxikace, odpovídajícímu požadovanému dávkování a délce léčby se mohou objevit následující nežádoucí účinky s individuálně odlišnou frekvencí.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Alergické reakce, které mohou vyústit v kožní reakce.

Poruchy metabolismu a výživy

DTPA zvyšuje vylučování některých stopových prvků, zejména zinku. V jednotlivých případech při dlouhodobé léčbě byl popsán klinicky manifestní nedostatek zinku (alopecie, kožní reakce, změny sliznice [exantémy, enantémy]). Příznaky byly reverzibilní po doplnění zinku. U jednoho pacienta byla popsána reverzibilní ztráta chuti.

Zvýšené vylučování zinku je pravděpodobně také hlavní příčinou dalších nežádoucích účinků. Bylo hlášeno poškození ledvin, střevní poruchy a poškození kostní dřeně (trombocytopenie)

Poruchy nervového systému

Vzácné: Parestézie

Srdeční poruchy

Vzácné: Snížení krevního tlaku

Cévní poruchy

Po rychlé i.v. injekci byly zaznamenány lokální známky iritace (tromboflebotické reakce)

Poruchy kůže a podkoží

Vzácné: Rhinitis vasomotorica, alergické kožní reakce

Poruchy ledvin a močových cest

DTPA může vést k poškození ledvin (nefrotický syndrom a renální insuficience). Zhoršení funkce ledvin bylo prokázáno při předchozím poškození ledvin. Zvláštní opatrnost se protodoporučuje se při otravách kovy, které samy poškozují ledviny. Změny ledvinných funkcí jsou reverzibilní po vysazení DTPA.

Poranění, otravy a komplikace v průběhu terapie

Při opakovaném podávání Ca-DTPA s příliš krátkými regeneračními intervaly mezi jednotlivými dávkami se mohou vyskytnout následující příznaky: opožděná horečka, nevolnost, zvracení, průjem, třes, bolesti hlavy, svědění a svalové křeče

Hlášení nežádoucích účinků

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosu a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

Vysoké dávky Ca-DTPA mohou vést k vážnému poškození ledvin, střevní sliznice a jater. Jako příčina se předpokládá úbytek zinku a manganu.

Terapie předávkování

Při výskytu odpovídajících příznaků musí být zkontrolovány hladiny stopových prvků a při nedostatku je doplnit. Někdy může být nutná symptomatická terapie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidotum při intoxikaci radionuklidy - transurany těžkých kovů.

ATC kód: V03AB47 Kyselina pentetová

Mechanismus působení

Ca-DTPA je vápenato-sodná sůl kyseliny pentetové. Je to komplexotvorné činidlo ze skupiny syntetických polyaminopolykarboxylových kyselin, které mají vysokou afinitu k mnoha těžkým kovům a radionuklidům, se kterými tvoří stabilní, ve vodě rozpustné komplexy (= cheláty). Kalciový iont se vymění za odpovídající kovový iont pokud má větší afinitu k DTPA. Tyto cheláty kovů jsou lépe vylučovány než samotný kov, Ca-DTPA podporuje eliminaci kovů přítomných primárně v extracelulárním prostoru. Vylučování probíhá přednostně ledvinami, odchází močí.

Farmakodynamické účinky

Ca-DTPA může jako chelatační činidlo způsobit nerovnováhu v minerálním metabolismu, především zinku a manganu. Proto může dojít k přechodné inhibici metaloenzymů, jako např. dehydratázy delta aminolevulové kyseliny (ALAD). Perorální suplementace zinkem nebo přechod na léčbu Zn-DTPA v případě dlouhotrvající léčby, může zajistit dostatečnou hladinu zinku, a tak se vyhnout rozvoji nežádoucích účinků.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vstřebávání

Po perorálním podání je střevní absorpce DTPA nižší než 10 %. Při podávání jako aerosol se plicemi se absorbuje asi 20-30 % inhalované dávky. Po intraperitoneálním popř. intramuskulárním podání se DTPA rychle a kompletně absorbuje.

Distribuce

Distribuční objem odpovídá množství extracelulární tekutiny. Malé množství se váže na plazmatické proteiny. DTPA není schopna pronikat přes buněčné membrány ve větší míře. Nedochozí k ukládání ve specifických orgánech.

Eliminace

DTPA se prakticky nemetabolizuje. Je rychle a téměř úplně eliminována ledvinami glomerulární filtrací. Vylučování stolicí je < 3 %. Plazmatický poločas je asi 20-60 minut. Pouze malá frakce léčiva, která se váže na plazmatické proteiny, má poločas > 20 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Akutní LD₅₀ Ca-DTPA je 6,2 g/kg (myš i.p.), zatímco zvířata zemřela během 48 hodin.

U potkanů je LD₅₀ 3,5 g/kg (i.p.).

Chronická toxicita

Dlouhodobé studie s nízkými dávkami Ca-DTPA nevedly k vedlejším účinkům u myši. Vysoké dávky vedly k nefrotickému poškození ledvin, které byly reverzibilní po vysazení Ca-DTPA.

Dále byly pozorovány poruchy sliznice gastrointestinálního traktu. Ostatní orgány nevykazují histopatologické změny. Jednorázové podání vysoké dávky je lépe tolerováno než opakované podávání v nižších dávkách.

Mutagenita/kancerogenita

Nejsou k dispozici žádné výzkumy mutagenity a karcinogenity.

Reprodukční toxicita

U myší vedly vysoké dávky Ca-DTPA k fetální úmrtnosti a zvýšené míře vrozených abnormality zejména v prvním nebo druhém trimestru těhotenství. Stanovená dávka NOEL pro rozvoj teratogenních účinků u myší je <358 mg/kg s.c. u myší. Jako možný důvod teratogenity se zvažuje vliv hladin zinku a manganu a jejich efekt na aktivitu specifických metaloenzymů

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Uhličitan vápenatý, kyselina chlorovodíková pro úpravu pH, hydroxid sodný, kyselina pentetová, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky. Zejména je třeba se vyvarovat současnému podávání esenciálních minerálů, jako je zinek nebo mangan a Ditripentat-Heyl (DTPA).

6.3 Doba použitelnosti

5 let

Injekční nebo infuzní roztok je určen k použití ihned po přípravě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Skladujte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a velikost balení

5 ampulí, každá ampule obsahuje 5 ml injekčního roztoku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Heyl Chem.-pharm. Fabrik GmbH & Co. KG

Kurfürstendamm 178-179

10707 Berlín

Německo

Tel.: +49 30 81696-0

Fax: +49 30 81696-33

E-Mail: info@heyl-berlin.de

Website: www.heyl-berlin.de

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

6813281.00.00

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. dubna 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 21. dubna 2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

Březen 2022

11. INFORMACE PRO PŘEDEPISOVÁNÍ

výdej léčivého přípravku pouze na lékařský předpis