



SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ditripentat-Heyl (DTPA)

1000 mg/ 5 ml roztok pro injekci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ampule s 5 ml roztoku pro injekci obsahuje:

1 000 mg (1 g) pentetanu vápenato-trojsodného (Ca-DTPA)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok pro injekci

Čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dlouhodobá léčba intoxikací radionuklidy těžkých kovů transuranů (americium, plutonium, curium, kalifornium, berkelium).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba otrav vyžaduje individuální dávkování, které závisí na příznacích intoxikace.

Dospělí:

1 ampule/ den

V léčbě dospělých se doporučuje následující dávkovací schéma:

- První týden: 1 g Ca-DTPA po dobu 5 dní
- Následujících 6 týdnů: 1 g Ca-DTPA dvakrát až třikrát týdně
- Další 6 týdnů: přestávka v podávané léčbě
- Dále buď střídavá terapie po 3 týdny (1 g Ca-DTPA 2 týdně) a 3 týdny přestávek, nebo kontinuálně 1 g Ca-DTPA i.v. každý druhý týden.
- V individuálních případech může trvat přestávka v terapii 4 až 6 měsíců.

Děti a dospívající:

Ditripentat-Heyl® (DTPA) není schválený k léčbě dětí.

V tomto případě je možné místo Ditripentat-Heyl® (DTPA) použít Zn-DTPA.

Způsob podání

Počáteční dávka 1 g Ca-DTPA (okolo 15 mg/kg/den) ve 20 ml fyziologického roztoku nebo v 5 % roztoku glukózy se aplikuje jako velmi pomalá i.v. injekce (délka trvání injekce 15 minut) nebo přednostně jako infúze ve 250 ml naředěného roztoku během půl hodiny až dvou hodin. Roztok pro injekci nebo infúzi je určen k okamžitému použití.

Délka léčby závisí na klinických a laboratorních nálezech (stanovení exkrece radionuklidu močí). V léčbě je nutno pokračovat tak dlouho, dokud je při aplikaci Ca-DTPA vylučování 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 léčby Ditripentat-Heyl (DTPA) je nutné dbát na dostatečný příjem tekutin.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- těhotenství
- děti a adolescenti
- hyperkalcémie
- poškození ledvin (nefrotický syndrom) nebo kostní dřeně (útlum kostní dřeně, leukopenie, trombocytopenie)
- požití radionuklidu po dobu jeho přítomnosti v gastrointestinálním traktu, protože radionuklid ve formě komplexu může být lépe vstřebatelný než nekomplexní sloučenina.

Ditripentat-Heyl® (DTPA) by se neměl používat v případě otrav uranem, neptuniem nebo kadmíem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Denní dávka nesmí být rozdělena do několika dílčích dávek.

Před a během léčby je nutné pravidelně monitorovat krevní obraz a složení moče.

V případě známek poruchy ledvinných funkcí (proteinurie, hematurie, složení moče) nebo krevního obrazu je nutné terapii Ca-DTPA ukončit. Podobně se postupuje v případě průjmu.

Při aplikaci Ditripentat-Heyl (DTPA) by měl být pravidelně monitorován krevní tlak.

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

Při dlouhodobé terapii by měl být pravidelně doplňován zinek (např. 220 mg síranu zinečnatého denně). V dlouhodobé terapii je možné alternativně přejít na Zn-DTPA.

Podávání Ca-DTPA při léčbě intoxikací nevyklučuje použití dalších detoxikačních metod jako je výplach žaludku, dialýza, výměna plasmy, chirurgické vyjmutí depot atd.

Jedna ampule s 5 ml roztoku pro injekci obsahuje 6,04 mmol (138,8 mg) sodíku. U pacientů s řízeným příjmem sodíku je potřeba vzít v úvahu obsah sodíku v přípravku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současném podávání Ditripentatu-Heyl (DTPA) a esenciálních těžkých kovů, například zinku nebo železa, může dojít navzájem ke snížení účinku. Při snížení hladin těchto těžkých kovů se doporučuje jejich dočasná substituce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Nejsou k dispozici data týkající se vlivu na fertilitu u lidí.

Těhotenství

Ditripentat-Heyl (DTPA) by neměl být užíván během těhotenství, viz bod 4.3. V těchto případech je možné jako alternativu použít Zn-DTPA.

Kojení

Ženy intoxikované těžkými kovy by neměly kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie týkající se schopnosti 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 nelze určit).

V závislosti na typu a závažnosti intoxikace, odpovídající dávce a délce léčby se mohou nežádoucí účinky rozvinout s různou frekvencí u jednotlivých pacientů.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Alergické reakce, které se mohou projevit jako kožní reakce.

Metabolismus a poruchy výživy

DTPA zvyšuje vylučování některých stopových prvků, především zinku. V ojedinělých případech se při dlouhodobé léčbě může deficit zinku klinicky manifestovat (ztráta vlasů, kožní reakce, exantém, enantém). Tyto symptomy jsou reverzibilní, pokud je zinek substituován. Reverzibilní ztráta čichu byla zaznamenána u jednoho pacienta.

Zvýšené vylučování zinku je pravděpodobně hlavním důvodem ostatních nežádoucích účinků. Při léčbě Ca-DTPA byly zaznamenány následující příznaky - např. renální poškození, střevní onemocnění a poškození kostní dřevě (trombocytopenie).

Poruchy nervového systému

Vzácné: Parestázie

Kardiovaskulární poruchy

Vzácné. Snížení krevního tlaku

Vaskulární poruchy

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

Poruchy kůže a podkožního tkaniva

Vzácné: rhinitis vasomotorica, alergické kožní reakce

Poruchy ledvin a močových cest

DTPA může způsobovat poškození ledvin (nefrotický syndrom a renální selhání). Zhoršení renálních funkcí bylo zaznamenáno u pacientů s předchozím poškozením ledvin. Zvýšená pozornost je nutná u intoxikací kovy, které samy poškozují ledviny. Změny renálních funkcí jsou reverzibilní a po vysazení DTPA se normalizují.

Poranění, intoxikace nebo komplikace během terapie

Při opakovaných dávkách Ca-DTPA během krátkých intervalů za sebou se mohou dostavit následující příznaky: opožděný nástup horečky, nauzea, zvracení, průjem, třes, bolesti hlavy, pruritus, svalové křeče.

Hlášení nežádoucích účinků

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

Vysoké dávky Ca-DTPA mohou vést k závažnému poškození ledvin, střevní sliznice a jater. Za příčinu se považuje nedostatek zinku a manganu.

Léčba předávkování

V případě rozvoje těchto symptomů je potřeba zkontrolovat hladiny stopových prvků a při nedostatku je substituovat. Navíc je někdy nutné zahájit symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

ATC-kód: V03AB47 Pentetová kyselina

Mechanismus účinku

Ca-DTPA je vápenatá sůl pentetové kyseliny. Patří do skupiny syntetických polyaminopolykarboxylových kyselin, které mají vysokou afinitu k mnohým těžkým kovům a radionuklidům a tvoří s nimi stabilní, ve vodě rozpustné komplexy (=cheláty). Vápenatý iont je vyměněn za odpovídající kovový iont v případě, že má vyšší afinitu k DTPA. Tyto cheláty kovů se lépe vylučují než kov samotný. Ca-DTPA urychluje eliminaci kovů, které se přednostně nacházejí v extracelulárním prostoru. Léčivo se vylučuje ledvinami, odchází močí.

Farmakodynamické účinky

Ca-DTPA může jako chelatační látka způsobit nerovnováhu v minerálním metabolismu, především zinku a manganu. Proto může dojít k přechodné inhibici metaloenzymů, jako např. dehydratázy delta-aminolevulové kyseliny (ALAD). Suplementace zinkem nebo přechod na léčbu Zn-DTPA v případě dlouhotrvající léčby, ůže zabezpečit dostatečné hladiny zinku, a tak prevenci rozvoje nežádoucích účinků.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se ve střevě absorbuje méně než 10 %. V případě inhalace do plic v podobě aerosolu se absorbuje 20-30 % inhalované dávky. Po intraperitoneálním nebo intramuskulárním podání je DTPA rychle a kompletně vstřebán.

Distribuce

Distribuční objem odpovídá množství extracelulární tekutiny.

Malé množství se váže na plazmatické proteiny. DTPA nepřechází ve významném množství přes buněčné membrány. Nedochozí k depozici ve specifických orgánech.

Metabolismus a exkrece

DTPA se prakticky nemetabolizuje. Dochází k rychlé, a téměř úplné renální eliminaci glomerulární filtrací. Exkrece stolicí je <3 %. Plazmatický poločas je 20-60 minut. Jenom malá frakce léčiva, která se váže na plazmatické proteiny má poločas > 20 h.

5.3 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Akutní toxicita

Akutní LD50 Ca-DTPA je 6,2 g/kg (myš, i.p.), k úmrtí zvířat došlo do 48 hod. u potkanů je LD50 3,5 g/kg (i.p.).

Chronická toxicita

Dlouhodobé podávání nízkých dávek nevedlo dle studií k rozvoji vedlejších účinků u myši. Vysoké dávky vyvolaly nefrotickým změnám ledvin, které byly po vysazení Ca-DTPA reverzibilní. Dále bylo zaznamenáno poškození sliznice gastrointestinálního traktu. U ostatních orgánů nebyly prokázány žádné specifické histopatologické změny. Jednorázová vysoká dávka se lépe toleruje než opakované podávání nižších dávek.

Mutagenita/karcinogenita

Nebyly provedeny žádné studie mutagenity nebo karcinogenity.

Reprodukční toxicita

Vysoké dávky u myši vedly k úmrtí plodu a zvýšenému množství kongenitálních abnormalit, zejména během prvního a druhého trimestru gravidity. Stanovená dávka NOEL pro rozvoj teratogenních účinků u myši je <358 g/kg s.c. 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, hydroxid sodný, pentetová kyselina, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Z důvodu nedostatku studií kompatibilit se tento přípravek nemůže kombinovat s jinými léčivými přípravky. Zejména je třeba se vyhnout souběžnému podávání esenciálních minerálů jako je zinek nebo mangan s Ditripentat-Heyl (DTPA).

6.3 Doba použitelnosti

5 let

Roztok pro injekci nebo infúzi je určen k okamžité spotřebě po přípravě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení po 5 ampulích s obsahem 5 ml čirého roztoku pro injekci v jedné ampuli.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

Kurfürstendamm 178-179

10707 Berlin Germany

Phone: +49 30 81696-0

email: info@heyl-berlin.de

Fax: +49 30 81696-33

web: www.heyl-berlin.de

8. REGISTRAČNÍ 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

Duben 2018

11. ÚDAJE O DOSTUPNOSTI

Výdej léčivých přípravků je vázán na lékařský předpis.