

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

NÁZEV PŘÍPRAVKU:

DIPHThERIA ANTITOXIN 10000 I.U. B.P. (10 ml ampulka s injekčním roztokem)

KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ:

Jedna dávka mL obsahuje:

Rařinovaný enzym, difterický antitoxin z fragmentů koňského imunoglobulinu ne méně než 1000 IU (mezinárodních jednotek)

Konzervační látka: Krezol $\leq 0.25\%$ v/v jako konzervační látka

Stabilizátor : Glycin

Pomocná látka : chlorid sodný

Vehikulum : voda na injekci

LÉKOVÁ FORMA:

Injekční roztok.

TERAPEUTICKÉ ÚDAJE:

Difterický antitoxin je používán k pasivní imunizaci proti difterii (záškrtu).

Způsobilst: (Podle "Použití difterického antitoxinu (DAT) u suspektních případů difterie. Zpráva o difterickém antitoxinu (DAT), CDC, 21. září 2016).

Terapeutická indikace:

Pacientům, kteří mají pravděpodobně respirační formu difterie nebo jim byla tato forma diagnostikována, může být podán DAT. Státní rada a územní epidemiologové schválili následující definici klinického případu respirační formy difterie: onemocnění horních cest dýchacích charakterizované bolestmi v krku, mírnou horečkou a membranózním povlakem na mandlích, hltanu, hrtanu a/nebo nose.

Laboratorní kritéria pro diagnózu: Izolace *Corynebacterium diphtheriae* z klinického vzorku nebo histopatologická diagnóza záškrtu.

Klasifikace případů: Pro účely hlášení jsou případy klasifikovány jako pravděpodobné nebo potvrzené:

Pravděpodobný: klinicky kompatibilní případ, který není laboratorně potvrzený a nemá epidemiologickou souvislost

Potvrzený: klinicky kompatibilní případ, který je buď laboratorně potvrzený nebo má epidemiologickou souvislost

Způsobilst pacienta k léčbě určí ošetřující lékař.

DAT by měl být podán bez prodlení:

A. Všechny případy difterického záškrtu s laboratorně potvrzenou toxigenní *Corynebacterium diphtheriae* nebo případy podobné difterii s laboratorně potvrzenou toxigenní *Corynebacterium diphtheriae. ulcerans*.

B. Pravděpodobné případy. U pacienta s pravděpodobným případem, který má toxický vzhled a jeden nebo více z následujících stavů by mělo být velké podezření na difterii:

- nemá jinou jasně stanovenou diagnózu
- má rychle se zhoršující onemocnění
- nedávno cestoval do země, ve které je endemický nebo epidemický výskyt difterie
- byl v kontaktu s cestujícím ze země s endemickým nebo epidemickým výskytem difterie
- byl nedávno v kontaktu se zvířaty chovanými na produkci mléka,
- nebyl nikdy očkován nebo nebyl řádně očkován vakcínou obsahující difterický toxoid

U pravděpodobných případů, u nichž se předpokládá nízká pravděpodobnost difterie, může ošetřující lékař zvážit další diagnózy. Konečné rozhodnutí o podání DAT pacientovi je však na ošetřujícím lékaři. C. Případy pacientů, kteří mají izolované nebo lokalizované léze v nose, oku, kůži nebo na jiných anatomických místech, ze kterých se získává *C. diphtheriae* a u nichž se vyskytují známky systémové toxicity (horečka, tachykardie (myokarditida) a slabost (neuropatie)).

Léčba DAT není běžně indikována pro léčbu kožní formy difterie – pokud se infekce vyskytuje pouze na kůži a pacient byl řádně očkován vakcínou obsahující difterický toxoid toxigenní, jsou následky vzácné.

Profylaktické použití:

DAT se používá profylakticky pouze za výjimečných okolností. Způsobilst k profylaktickému použití DAT je omezena na následující situace:

1. Jednotlivec, který:

- byl vystaven toxigenní *C. diphtheria* (nebo případně dalším toxigenním *Corynebacteria*)
- a není řádně očkován proti difterii
- a u něhož nelze pod dohledem sledovat vývoj klinických příznaků nebo, který se nemůže dostavit k následné kontrole výsledků kultivace bakterií záškrtu.

2. Jednotlivec, s podezřením na vstříknutí nebo s potvrzeným vstříknutím difterického toxoidu (např. laboranti).

Injekční jehly nelze považovat za injekce.

Za výjimečných okolností, kdy jsou tyto podmínky splněny, je doporučená profylaktická dávka DAT 10 000 jednotek (po příslušném testování citlivosti). Pacientům ve výše uvedené situaci č. 1 by měla být také podána profylaktická antibiotika a měli by být řádně očkovaní vakcínou obsahující difterický toxoid. Pacienti v situaci č. 2 nepotřebují profylaktická antibiotika, protože nebyli vystaveni působení bakterií.

Testy citlivosti na DAT

Při každé aplikaci DAT by měl být proveden test citlivosti na DAT. Citlivost na DAT lze hodnotit dvěma metodami: kožní test – poškrábání, bodnutí nebo punkce; v případě, že je tento kožní test negativní, následuje intradermální (ID) test. Toto pořadí se doporučuje z toho důvodu, že kožní test je považován za bezpečný, zatímco u ID testu bylo zjištěno, že způsobuje fatální anafylaktické reakce.

A. Kožní test – poškrábání, bodnutí nebo punkce

Očistěte kůži na volární straně předloktí alkoholem a nechte oschnout na vzduchu. Poté proveďte poškrábání, bodnutí nebo punkci povrchové vrstvy kůže pomocí sterilní jehly nebo jiného sterilního ostrého nástroje tak, aby došlo k narušení kůže, ale nedošlo ke krvácení.

U osob s negativní anamnézou alergie na zvířata a bez předchozí expozice zvířecímu séru aplikujte na kůži jednu kapku zředěného séra v poměru 1: 100 v normálním fyziologickém roztoku.

U pacientů s pozitivní anamnézou alergie na zvířata nebo předchozí expozicí zvířecímu séru, jež naznačuje zvýšené riziko, aplikujte na kůži jednu kapku zředěného séra v poměru 1: 1000 v normálním fyziologickém roztoku. Pokud je test negativní, opakujte jej s naředěním v poměru 1: 100.

Pozitivní (histaminem) a negativní (fyziologickým roztokem) kontrolní testy by měly být také provedeny na přibližných místech poškrábání, bodnutí nebo punkce. Při pozitivní kontrole poškrábáním vznikne pupen s červeným zabarvením (erytémem), který je nejméně o 3 mm větší než u testu negativní kontroly. Reakce se odečítá po 15-20 minut od aplikace. Kontrola histaminu musí být pro platnou interpretaci pozitivní. Pozitivní reakce je vznik pupenu v místě poškrábání s červeným zabarvením (erytémem). Pokud je test poškrábání negativní, provede se ID test. Pokud je test poškrábání pozitivní, postupujte podle pokynů pro desenzibilizaci.

B. ID test

Osobám s negativní anamnézou alergie na zvířata a bez předchozí expozice zvířecímu séru podejte intradermálně sníženou dávku 0,02 ml séra zředěného fyziologickým roztokem v poměru 1: 100. Toto množství by mělo vyvolat malý intradermální pupen.

Pacientům s pozitivní anamnézou alergie na zvířata nebo předchozí expozicí zvířecímu séru, jež naznačuje zvýšené riziko, podejte intradermálně sníženou dávku 0,02 ml séra zředěného fyziologickým roztokem v poměru 1: 1000. Toto množství by mělo vyvolat malý intradermální pupen. Pokud je test negativní, opakujte jej s naředěním roztokem v poměru 1: 100.

Měly by být použity pozitivní (histaminové) a negativní (fyziologický solný roztok) ID kontrolní testy. Interpretace ID testu se provádí jako u kožního testu (poškrábání).

Pozitivní kožní test naznačuje pravděpodobnost citlivosti s určitou korelací mezi závažností reakce na kožní test a pravděpodobností a závažností reakce na DAT. Negativní kožní test však nevylučuje možnost nežádoucí reakce a DAT by měl být tedy podáván s opatrností. Kromě toho antihistaminika (a možné další léky, jako jsou tricyklická antidepresiva), která byla před kožním testem podána, mohou interferovat s výsledky testů v délce jednoho dne nebo déle, v závislosti na antihistaminu.

DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:

Podání:

Intravenózní podání je preferovanou cestou podávání DAT, a to zejména v závažných případech. Dávka antitoxinu by měla být smíchána s 250–500 ml fyziologického roztoku a podávána pomalu po dobu 2-4 hodin, přičemž je třeba pečlivě sledovat možnou přítomnost anafylaxe. V mírných nebo středně závažných případech lze antitoxin podávat intramuskulárně.

Teplota:

Před podáním injekce by se měl antitoxin zahřát na teplotu 32°-34 °C (90 - 95° F). Je třeba dát si pozor, aby nedošlo k zahřátí nad doporučenou teplotu, protože by došlo k denaturaci DAT proteinů.

Dávkování:

- A. Proved'te testy citlivosti a v případě potřeby desenzibilizaci.
- B. Podejte celou léčebnou dávku antitoxinu intravenózně (nebo intramuskulárně) v jednom podání (kromě série injekcí potřebných pro desenzibilizaci).
- C. Doporučená rozmezí léčebných dávek DAT jsou:

Tabulka 1. DAT dávka pro děti a dospělé

Klinické projevy difterie	dávka DAT (jednotky)
Onemocnění hltanu nebo hrtanu s trváním 2 dny	20 000 – 40 000
Onemocnění nosohltanu	40 000 – 60 000
Rozsáhlé onemocnění trvající 3 nebo více dní nebo jakýkoli pacient s difúzní formou otoku krku	80 000 – 100 000
Pouze kožní léze (vzácný případ, kdy je léčba indikována)	20 000 – 40 000

- D. Dětem podejte stejnou dávku jako dospělým.
- E. Opakované dávky DAT po příslušné počáteční dávce se nedoporučují a mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků.

Podání vhodných antimikrobiálních látek v plných terapeutických dávkách by mělo být zahájeno okamžitě při podezření na respirační formu záškrtu (a nejlépe po odběru vzorků). U kožní formy záškrtu je podání antitoxinu vyžadováno zřídka. Pozornost by měla být zaměřena na hygienu ran a léčbu pomocí antimikrobiálních látek. Vhodným antibiotikem pro léčbu kožní formy záškrtu je erytromycin nebo penicilin.

Všem osobám s klinickými příznaky difterie by měl být DAT podán, jakmile bude k dispozici, aniž by se čekalo na bakteriologické potvrzení diagnózy. Podpůrná léčba by měla pokračovat, dokud nebudou veškeré lokální a celkové symptomy pod kontrolou.

Profylaktický režim

Profylaktickou léčbu DAT lze zvážit také u osob, které se dostali s nakaženým do kontaktu, ale doporučuje se pouze za výjimečných okolností. Je-li vyvozen závěr, že osobě, která se dostala do blízkého kontaktu s nakaženým, může podání DAT prospět, může být DAT podán společně s antimikrobiální profylaxií a imunizací difterickým toxoidem.

Před podáním DAT:

- A. Proved'te příslušné testy citlivosti.
- B. Je-li test citlivosti negativní, aplikujte 10 000 jednotek IM.
- C. Je-li test citlivosti pozitivní, pokračujte s desenzibilizační metodou uvedenou v části 6.4 a poté aplikujte 10 000 jednotek DAT IM.

Pediatrická populace:

Doporučené dávkování pro děti je stejné jako pro dospělé.

KONTRAINDIKACE:

Pro podávání injekce antitoxinu se za kontraindikaci považují: údaj o alergické reakci na koňský protein v anamnéze, dále astma bronchiale a kojenecký ekzém. Pro případ anafylaktické reakce by měl být k dispozici adrenalin a další podpůrné prostředky.

ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:

Injekční podání difterického antitoxinu u jedinců citlivých na koňské sérum může vyvolat okamžitou akutní anafylaktickou reakci, kterou lze léčit intramuskulární injekcí 1 ml 1: 1000 adrenalinu.

Před injekčním podáním difterického antitoxinu je nutné od pacienta zjistit (1), zda mu již někdy bylo nějaké sérum podáno, (2) osobní nebo rodinnou alergickou anamnézu, tj. astma, ekzém nebo alergie na léky.

Citlivost pacienta na sérum se testuje subkutánním podáním injekce s 0,1 ml difterického antitoxinu zředěného v poměru 1: 10 ve fyziologickém roztoku. U pacienta se po dobu 30 minut sledují lokální a celkové reakce. Pokud testovaná dávka vykazuje buď lokální reakci, jako je pupen a zarudnutí, nebo celkovou anafylaktickou reakci, jako je bledost, pocení, nevolnost, zvracení, kopřivka nebo pokles krevního tlaku, před podáním hlavní dávky antitoxinu záškrty by měly být tyto symptomy léčeny 1 ml adrenalinu 1: 1000 (který by měl být vždy po ruce). Poloviční dávku adrenalinu lze v případě potřeby zopakovat po 15 minutách.

U alergických jedinců se difterický antitoxin podává injekčně 15 až 30 minut po intramuskulárním podání antihistaminik, jako je feniramin maleát či hydrokortison v injekční (intramuskulární) formě. Jeden ml adrenalinu (1: 1000) může být injikován intramuskulárně současně s antisérem. V případě potřeby lze podání hydrokortizonu nebo adrenalinu opakovat.

INTERAKCE S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY A JINÉ FORMY INTERAKCE:

Imunoglobuliny mohou interferovat se schopností živých očkovacích látek vyvolat imunitní odpověď. Při použití s jiným léčivým přípravkem by měl být ponechán dostatečný časový odstup.

TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:

Použití difterického antitoxinu není v těhotenství kontraindikováno, není-li výslovně uvedeno jinak.

Kojení

Difterický antitoxin není v těhotenství kontraindikován, není-li výslovně uvedeno jinak. Není známo, zda se antitoxinové protilátky vylučují do mateřského mléka.

ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:

Nebyly pozorovány žádné účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:

Anafylaktická reakce

Ačkoli nástup a závažnost anafylaktické reakce mohou být velmi variabilní – u citlivých pacientů se reakce obvykle spustí během několika minut po podání DAT. Obecně platí, že čím je rychlejší nástup, tím je závažnější reakce. Hlavní projevy jsou

- 1) kožní, včetně svědění, zarudnutí, kopřivka a angioedém;
- 2) respirační, včetně chrapotu, sípání, pískotů, dušnosti a cyanózy;
- 3) kardiovaskulární, včetně rychlého, slabého pulzu, hypotenze a dysrytmií. Anafylaxe je závažný život ohrožující stav.

V případě anafylaktické reakce bude léčba záviset na povaze a závažnosti reakce. Pro všechny typy reakcí je primárním léčivem adrenalin, který se podává parenterálně. Měla by být podána také antihistaminika. Mezi další léky, které mohou být podány v závislosti na závažnosti reakce, patří kortikosteroidy, alfa-adrenergní blokátory, aminofylin a beta-2 agonisté.

Febrilní reakce

Když se objeví horečka, obvykle se projeví dvacet minut až jednu hodinu po podání DAT. Vyznačuje se pocitem chladu, mírnou dušností a rychlým nárůstem teploty. Většina febrilních reakcí je mírných a lze je léčit pouze antipyretiky. Těžký průběh reakce může vyžadovat další způsoby, aby došlo ke snížení teploty (vlažné vodní lázně atd.).

Sérová nemoc

Příznaky sérové nemoci jsou horečka, makulopapulární kožní vyrážka nebo kopřivka v mírnějších formách (90 % případů) s artritidou, artralgií a lymfadenopatií, které se mohou vyskytovat i v těžších formách. Vzácně se může vyskytnout angioedém, glomerulonefritida, Guillainův-Barrého syndrom, periferní neuritida nebo myokarditida. Nástup příznaků je obvykle 7 až 10 dní (rozmezí 5–24 dní) po počátečním podání DAT. U osob, kterým byla v minulosti podána dávka zvířecího séra může být nástup rychlý, a to do několik hodin až 3 dnů po podání DAT. U těchto jedinců je také pravděpodobnější výskyt sérové nemoci. U případů sérové nemoci s mírným průběhem toto onemocnění spontánně mizí často během několika dnů až 2 týdnů. Mezi podpůrné léky patří antihistaminika, nesteroidní protizánětlivé léky a kortikosteroidy.

Febrilní reakce a sérová nemoc nejsou zprostředkovány IgE, a proto je kožními testy nedokáží předpovědět. Četnost anafylaxe a sérové nemoci částečně závisí na frekvenci předchozích podání zvířecích sér v populaci. Tato frekvence je nyní nízká. Poslední údaje o frekvenci nežádoucích účinků na přípravky s koňským sérem jsou extrémně omezené kvůli jejich málo častému používání. V přezkumu 1 433 případů záškrtu léčených antitoxinem v letech 1940 až 1950 byla frekvence nežádoucích účinků následující: anafylaxe 0,6 % (bez úmrtí); febrilní reakce 4,0 %; a sérová nemoc 8,8 %.

Vzhledem k možnému riziku závažných nežádoucích účinků souvisejících s podáváním DAT by měl být DAT podáván za pečlivého sledování v prostředí vybaveném pro případný lékařský zásah. Klinické rozhodnutí o léčbě DAT by mělo být založeno na hodnocení poměru rizika a přínosu a klinickém stavu pacienta. Vzhledem k život ohrožující povaze respirační formě difterie a účinku DAT na neutralizaci toxinů může léčba DAT potenciálně snížit morbiditu a zlepšit přežití pacientů se záškrtem.

PŘEDÁVKOVÁNÍ:

Dávka obvykle závisí na závažnosti infekce. V případě předávkování je třeba podat symptomatickou léčbu. Dále se doporučuje podpůrná léčba.

FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:

Neutralizuje toxin produkovaný *Corynebacterium diphtheriae* lokálně v místě infekce a v oběhu.

DOBA POUŽITELNOSTI:

2 roky (uchovávejte při teplotě 2-8 °C)

ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:

Uchovávejte tekutý difterický antitoxin při teplotě 2 °C až 8 °C. Chraňte před mrazem.

DRUH OBALU A OBSAH BALENÍ:

Difterický antitoxin se dodává jako 10 ml roztoku ve skleněné ampulce

ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI PŘÍPRAVKU:

Zbytky přípravku a použité ampulky by měly být zlikvidovány jako biomedicínský odpad.

HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY po schválení je nesmírně důležité.

Umožňuje nepřetržité sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nové nebo závažné nežádoucí účinky na:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48,

100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>