

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Glucantime 1500 mg/5 ml, injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampule obsahuje 1500 mg meglumin antimonátu (odpovídá 405 mg antimonu).

Pomocné látky se známými účinky:

Jedna ampule obsahuje 8 mg disiřičitanu draselného (E224) a 0,9 mg bezvodého siřičitanu sodného (E221).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok. Čirý, průhledný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Oblast použití

Glucantime je indikován k léčbě následujících infekcí (viz bod 5.1):

- Viscerální leishmaniózy (zvané také Kala azar)
- Kožní (orientální boule) a mukokutánní (slizniční) leishmaniózy

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení o správném používání antiparazitik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování:

Viscerální a mukokutánní leishmanióza

Intramuskulární injekce antimonu 20 mg/kg/den (75 mg/kg/den meglumin antimonátu) po dobu 28 dní.

V případě, že příznaky přetrvávají, měl by být pacient odeslán ke sledování na specializovaném oddělení.

Kožní leishmanióza

Intramuskulární injekce antimonu 20 mg/kg/den (75 mg/kg/den meglumin antimonátu), po dobu 20 dní.

V případě kožní leishmaniózy způsobené *L. major*, *L. tropica*, *L. infantum*, *L. chagas* (Leishmanióza nového světa - Asie, Evropa a Afrika) lze léčbu při stejné dávce zkrátit na 10 dní.

Pediatrická populace:

Je třeba dodržovat stejná pravidla pro dávkování jako u dospělých.

Renální insuficience

Přípravek Glucantime je u této populace kontraindikován. Viz bod 4.3.

Jaterní insuficience

Přípravek Glucantime je u této populace kontraindikován. Viz bod 4.3.

Starší pacienti

Přípravek Glucantime by měl být u této populace používán s opatrností a vždy s ohledem na funkci ledvin.

Způsob podávání:

Intramuskulárně.

Při intramuskulární podání může dojít k lokální bolesti.

Je doporučeno střídání míst aplikace, nejlépe v gluteální oblasti.

Recidiva

V případě recidivy u kožní leishmaniózy by měl být zahájen nový léčebný cyklus s dobou léčby v délce 20 dnů. U viscerální a mukokutánní formy se doporučuje delší léčebný cyklus a v kombinaci s jinými přípravky s antimonem.

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na účinnou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- U pacientů s ledvinovou, srdeční nebo jaterní insuficiencí.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření při užívání

Rezistence byla popsána u *L. aethiopica*. Proto není meglumin antimonát doporučen pro léčbu kožní leishmaniózy způsobené *L. aethiopica*.

V případě nedostatečné odpovědi na léčbu pětimocnými antimony se doporučuje použít léky druhé linie.

Vzhledem k riziku intolerance na antimon se doporučuje během léčby sledovat testy jaterních a ledvinových funkcí (viz body 4.8 a 4.9).

Meglumin antimonát může způsobit prodloužení QT intervalu a těžkou arytmií. Je doporučena monitorace EKG. Meglumin antimonát by se měl používat s opatrností u pacientů se známými rizikovými faktory, které způsobují prodloužení QT intervalu, jako příklad:

- nekorigovaná nerovnováha elektrolytů (např. hypokalémie, hypomagnezémie)
- vrozený syndrom dlouhého QT intervalu

- srdeční onemocnění (např. infarkt myokardu, bradykardie)
- souběžné užívání s jinými léky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval (např. antiarytmika třídy IA a III, některá tricyklická antidepresiva, některá makrolidová antibiotika, některá antipsychotika, jiná antiparazitika) (viz body 4.5, 4.8 a 4.9).

Byly hlášeny reakce přecitlivělosti (včetně anafylaktického šoku a přecitlivělosti typu IV). Při použití meglumin antimonátu měly některé hlášené reakce těžký průběh. Pokud se objeví příznaky a známky alergických reakcí, měla by být léčba přípravkem Glucantime přerušena a měla by být zahájena vhodná symptomatická léčba (viz bod 4.3).

Tento léčivý přípravek obsahuje siřičitany, které mohou vyvolat nebo zhoršit alergické reakce anafylaktického typu.

Zvláštní upozornění týkající se pomocných látek

- Tento léčivý přípravek může způsobit závažné alergické reakce a bronchospasmus, protože obsahuje siřičitany.
- Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 5ml ampuli, to znamená, že v podstatě „neobsahuje sodík“.
- Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol draslíku (39 mg) v 5ml ampuli, tj. je v zásadě „bezdraslíkový“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval

Meglumin antimonát by měl být používán s opatrností u pacientů užívajících léky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval (např. Antiarytmika třídy IA a III, některá tricyklická antidepresiva, makrolidová antibiotika, některá antipsychotika, jiná antiparazitika) (viz bod 4.4).

Souběžné podávání léků s kardiotoxickými účinky (léky, které mohou způsobit prodloužení QT intervalu nebo závažné arytmie), hepatotoxickými, pankreatotoxickými nebo neurotoxickými účinky se nedoporučuje.

4.6 Plodnost, těhotenství a kojení

Těhotenství:

O používání meglumin antimonátu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Používání meglumin antimonátu během těhotenství se nedoporučuje, pokud lékař nerozhodne, že přínos léčby převáží možné riziko.

Kojení:

Není známo, zda se meglumin antimonát vylučuje do mateřského mléka.

Riziko u novorozenců nelze vyloučit. Proto je třeba vyhnout se podávání přípravku kojícím ženám.

Plodnost:

Údaje nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky byly klasifikovány podle jejich četnosti pomocí následující konvence:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1000 osob

Velmi vzácné: mohou postihnout až 1 z 10 000 osob

Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy imunitního systému

Není známo: hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktického šoku a hypersenzitivity IV. typu) (viz bod 4.4).

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: anorexie.

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy.

Srdeční poruchy

Časté: změny na EKG jsou závislé na dávce a jsou obecně reverzibilní. Ve většině případů předcházejí výskytu závažných poruch srdečního rytmu inverze vlny T a prodloužení QT intervalu.

Méně časté: závažné arytmie (torsade de pointes, komorová fibrilace) (viz bod 4.4). V individuálních případech mohou být smrtelné.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: dušnost.

Gastrointestinální poruchy

Časté: na začátku léčby se mohou objevit nevolnosti a zvracení spojené s antimonem, bolest břicha.

Není známo: pankreatitida.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: vyrážka.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi časté: artralgie, myalgie.

Poruchy ledvin a močových cest

Není známo: abnormální testy funkce ledvin, akutní selhání ledvin (viz bod 4.4).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: na začátku léčby se může objevit přechodná horečnatá reakce doprovázená zimnicí nebo pocitem slabosti a pocením a kašel, související s antimonem.

Méně časté: celková nevolnost.

Není známo: otok obličeje, tromboflebitida při nesprávném podání.

Abnormální klinické a laboratorní nálezy

Méně časté: abnormální testy funkce jater (zvýšené transaminázy a alkalická fosfatáza).

Může se také objevit leukopenie a anémie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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 [https:// www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

4.9 Předávkování

Protože se jedná o pětimocný antimon, jeho toxicita je mnohem nižší než toxicita trojmocných sloučenin. Jak v případě subakutní intoxikace, tak v případě akutní intoxikace se mohou objevit gastrointestinální poruchy (zvracení, průjem) různé závažnosti, mohou se také objevit kožní projevy a kardiovaskulární změny.

Pokud je celková podaná dávka příliš vysoká, může dojít k výskytu jaterních (těžká žloutenka), ledvinových (akutní selhání ledvin), srdečních (bradykardie, prodloužení QT intervalu, plochá nebo obrácená T vlna), hematopoetických (anémie, agranulocytóza) či neurologických příhod (polyneuritida). Byly hlášeny jednotlivé případy se smrtelnými následky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Leishmanicidy a trypanosomicidy - antimony, ATC kód P01C B01
Meglumin antimonát vykazuje leishmanicidní aktivitu.

Mechanismus působení

Mechanismus působení pětimocného antimonu není zcela popsán. Zdá se, že pětimocné antimony *samy o sobě* nemají aktivitu *in vitro*. Ty jsou přeměněny na trojmocný antimon, který je zodpovědný za aktivitu prvků pomocí inhibice různých enzymů prvoka.

Mikrobiologie

	Kožní leishmanióza	Mukokutánní leishmanióza	Viscerální leishmanióza
Hlavní klinické formy	<i>L. major</i> ^a <i>L. tropica</i> ^a <i>L. killicki</i> <i>L. aethiopica</i> ^a (forma	<i>L. braziliensis</i> ^a <i>L. panamensis</i> <i>L. amazonensis</i> <i>L. guyanensis</i>	<i>L. donovani</i> <i>L. infantum/chagasi</i> ^a <i>L. tropica</i>
	<i>rozšířená ve východní Africe)</i> <i>L. mexicana</i> (forma rozšířená v jižní Americe) <i>L. amazonensis</i> (forma rozšířená v jižní Americe) <i>L. braziliensis</i> <i>L. peruviana</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. infantum</i> <i>L. shawi</i> <i>L. naiffi</i> <i>L. lainsoni</i> <i>L. donovani</i>		
Pacienti se sníženou imunitou (především HIV pozitivní)	Stejně druhy jako u pacientů, kteří nemají sníženou imunitu	<i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i> <i>L. major</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. amazonensis</i>	<i>L. infantum</i> <i>L. braziliensis</i> <i>L. mexicana</i> <i>L. amazonensis</i>

Některé druhy jsou charakteristické pro konkrétní zemi

^a Byly popsány rezistentní kmeny

Antimon inhibuje glykolytické enzymy a oxidaci mastných kyselin s následnou fosforylací ADP na ATP, čímž dochází ke snížení tvorby energie, což může mít za následek smrt prvoků.

Mechanismus rezistence

Mechanismus rezistence vůči antimonům není stanoven.

5.2 Farmakinetické vlastnosti

Vstřebávání

Pětímocný antimon se po parenterálním podání dobře absorbuje. Po intramuskulární podání 10 mg/kg pětímocného antimonu se jeho maximální koncentrace asi 10 mg/l dosáhne přibližně během 1 až 2 hodin; 100 mg/l je dosaženo po podání stejné dávky intravenózní cestou.

Distribuce

Pětímocný antimon je distribuován v extracelulární tekutině a rychle se vylučuje močí ve formě pětímocného antimonu, což snižuje jeho plazmatické koncentrace. V těle však dochází k mírné akumulaci antimonu, což se odráží ve zvýšení koncentrace v krvi asi 24 hodin po injekci ve srovnání s koncentrací před injekcí. Tato akumulace nemá tendenci se zvyšovat s délkou léčby a po 10 dnech dosáhne koncentrace 0,1-0,3 mg/ml.

Biotransformace

Malé množství pětimocného antimonu se v játrech redukuje na trojmocný antimon. Malé množství trojmocných antimonů zůstává v těle v průměru tři dny. Je pravděpodobné, že zbytkové koncentrace zůstanou v těle.

Vylučování

Po injekci meglumin antimonátu dochází k vylučování pětimocného antimonu močí, přičemž koncentrace antimonu v krvi klesá několik hodin po injekci na méně než 10 % maximálních hodnot.

Lék je rychle, ale ne zcela vylučován ledvinami. Více než 80 % se vylučuje v nezměněné formě močí během 6 hodin po podání.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita vůči reprodukci

Studie dostupné v literatuře prokázaly, že opakované podávání meglumin antimonátu potkanům během gravidity je spojeno s akumulací antimonu u plodů, embryoletalitou, opožděným vývojem a vyšším výskytem modifikací skeletu. Odhaduje se, že tato toxicita u potkanů se vyskytuje při dávkách spojených s plazmatickými koncentracemi mnohem vyššími, než jakých je dosaženo u lidí při maximální doporučené dávce.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Disiřičitan draselný (E-224),
siřičitan sodný bezvodý (E-221) a
voda pro přípravu injekcí.

6.2 Inkompatibility

Vzhledem k absenci studií kompatibility nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky skladování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabička s 10 ampulemi po 5 ml.
Ampule z bezbarvého skla.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a další manipulaci s ním

Veškerý nepoužitý přípravek nebo materiál, který byl s přípravkem v kontaktu, musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy.

Glucantime je čirý roztok.

V ojedinělých případech se v roztoku mohou vyskytnout malé částičky. V tomto případě ampuli před použitím dobře protřepejte. Pokud částičky i nadále v roztoku přetrvávají, ampuli nepoužívejte.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

sanofi-aventis, S.A.
C/ Josep Pla, 2
08019 - Barcelona
(Španělsko)

8. MARKETINGOVÁ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

17783

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. srpna 1952

Datum prodloužení registrace: 1. října 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Únor 2020

Podrobné a aktualizované informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) <http://www.sukl.cz/>