

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 infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 8 mg fomepizol-sulfátu, což odpovídá 5 mg fomepizolu.

Jedna ampule o objemu 20 ml obsahuje 160 mg fomepizol-sulfátu, což odpovídá 100 mg fomepizolu.

Pomocná látka (pomocné látky) se známým účinkem:

Jedna ampule o objemu 20 ml obsahuje 2,4 mmol sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

FOMEPIZOLE SERB je čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování:

Léčba by měla začít vždy, když je podezření na otravu ethylenglykolem, co nejdříve po jeho požití, a to i absenci známek toxicity.

V případě, že není možné vyšetřit hladinu ethylenglykolu, by k podezření na otravu ethylenglykolem měla vést následující kritéria:

- anamnéza pacienta
- osmolární gap ≥ 20 mOsm/kg H₂O
- metabolická acidóza s aniontovým gapem > 16 mmol/l (přítomnost vysokých hladin glykolů)
- oxaláty v moči

Po přijetí pacienta by měla být stanovena plazmatická hladina ethylenglykolu, čekání na výsledek ale nesmí být příčinou odkladu zahájení terapie. Plazmatické hladiny ethylenglykolu by měly být monitorovány každých 12 až 24 hodin.

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

- pacienti s normálními renálními funkcemi nebo mírnou až středně těžkou renální insuficiencí (sérový kreatinin v mezích 100–265 $\mu\text{mol/l}$), u kterých není nutná hemodialýza:

Léčivý přípravek by měl být podáván pomalou intravenózní infuzí po dobu 30 až 45 minut podávanou takto: infuze s úvodní (nasyčovací) dávkou 15 mg/kg, po níž následují dávky každých 12 hodin až do poklesu plazmatických hladin ethylenglykolu na hodnotu pod 0,2 g/l (3,2 mmol/l).

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

Počet udržovacích dávek a dávka po 48 hodinách závisí na počáteční koncentraci a časovém průběhu hladin ethylenglykolu. Obecně se doporučuje 4 až 5 udržovacích dávek pro počáteční hladiny ethylenglykolu mezi 3 až 6 g/l (48 až 96 mmol/l) a 1 až 3 udržovací dávky pro počáteční hladiny ethylenglykolu mezi 0,35 – 1,5 g/l (5,6 – 24 mmol/l).

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

V kombinaci s fomepizolem je indikovaná hemodialýza.

Úvodní (nasyčovací) dávka 15 mg/kg se podává infuzí po dobu 30-45 minut, následovaná kontinuální infuzí 1 ml/kg/hod po celou dobu trvání hemodialýzy.

Dávkování fomepizolu během kontinuální venovenózní hemodiafiltrace, což je další způsob mimotělní eliminace, není známo.

Hemodialýza a podání fomepizol-sulfátu by měly být ukončeny, když je metabolická acidóza upravena a plazmatické hladiny ethylenglykolu klesly 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 krve < 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 mmol/l navzdory terapii bikarbonátem
- vzestup sérového kreatininu na více než 90 $\mu\text{mol/l}$ (1 mg/dl).

Starší pacienti:

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

Děti:

Nejsou žádné údaje týkající se farmakokinetiky fomepizolu u dětí. Klinické zkušenosti jsou jen omezené a jsou založeny na podobných dávkách upravených dle tělesné hmotnosti.

Pacienti s poruchou funkce jater:

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Způsob podání:

Přípravek FOMEPIZOLE SERB 5mg/ml, koncentrát pro infuzní roztok je nutné před použitím naředit (viz i bod 6.6.). Naředěný roztok má být aplikován pomalou intravenózní infuzí.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na jiné pyrazoly nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Předchozí terapie otravy ethylenglykolem pomocí ethanolu nevylučuje použití fomepizolu. Avšak kombinace ethanolu a fomepizolu se zpravidla nedoporučuje (viz bod 4.5).

U několika pacientů byly hlášeny mírné hypersenzitivní 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 fomepizol-sulfátu okamžitě přerušena, pokud neexistuje jiná zjištěná příčina; mělo by se začít se symptomatickou léčbou a fomepizol-sulfát by neměl být pacientovi znovu podáván. Měla by být zahájena léčba ethanolem a je třeba zvážit hemodialýzu.

Intoxikace ethylenglykolem vede v těžkých případech k metabolické acidóze (aniontový gap nad 16 mmol/l), křečím a kómatu a k renálnímu selhání. Terapie otravy ethylenglykolem zahrnuje prevenci tvorby toxických metabolitů ethylenglykolu, úpravu metabolické acidózy, dostatečnou hydrataci (perorální nebo intravenózní, pokud je nutné), aby se předešlo riziku dehydratace a hypernatrémie a aby se zvýšila clearance ethylenglykolu močí a pokud je to nezbytné, i odstranění toxických metabolitů hemodialýzou.

Monitorování vyžaduje časté měření ethylenglykolu v plazmě, krevních plynů, pH, elektrolytů, sérového kreatininu, vyšetření moči včetně oxalátů.

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

U preexistující jaterní insuficience jsou nutné časté kontroly jaterních transamináz.

Přípravek FOMEPIZOLE SERB 5 mg/l koncentrát pro infuzní roztok se nesmí aplikovat nezředěný. Naředěný roztok se nesmí podat jako bolusová injekce.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakcí

Kombinace s ethanolem:

Současné podání alkoholu a fomepizolu snižuje eliminační rychlost obou látek. 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 neexistují žádné klinické údaje. Studie na zvířatech prokázaly 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 dočasně přerušit.

Fertilita

Neproběhly žádné studie týkající se fertility.

4.7 Vliv na schopnost řízení motorových vozidel a obsluhu strojů

Je nutno upozornit na možná rizika 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 Časté: Eosinofilie, anémie
Psychiatrické poruchy Časté: Úzkost, stavy neklidu
Poruchy nervového systému Velmi časté: Omámenost, bolesti hlavy Časté: Závratě, křeče, nystagmus, porucha řeči
Oční poruchy Časté: Porucha zraku
Kardiální poruchy Časté: Bradykardie, tachykardie
Cévní poruchy Časté: Vzestup krevního tlaku
Gastrointestinální poruchy Časté: Nevolnost, zvracení, průjem, dyspepsie, škytavka
Poruchy jater a žlučových cest

Časté: Zvýšení transamináz
Poruchy kůže a podkoží Časté: Svědění, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Časté: Zvýšené hladina kreatinfosfokinázy v krvi
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 dávkách 50-100 mg/kg byly pozorovány omámenost, pocit opilosti, nauzea, závrať, nystagmus a poruchy řeči. Vzhledem k tomu, že fomepizol-sulfát je dialyzovatelný, měla by se při závažném předávkování zvážit hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidotum, kód V03AB34

Fomepizol je kompetitivní inhibitor alkoholdehydrogenázy (ADH). ADH katalyzuje první fázi odbourávání ethylenglykolu v játrech. Terapie fomepizolem blokuje tvorbu toxických metabolitů ethylenglykolu a vede k prodloužení jeho plazmatického eliminačního poločasu. Ethylenglykol se tak vylučuje v nezměněné formě močí a indukuje osmotickou polyurii.

Spontánní 4hodinový plazmatický eliminační poločas ethylenglykolu se působením fomepizolu prodlužuje na 10-16 hodin. Účinnost fomepizolu v léčbě intoxikací ethylenglykolem byla prokázána na základě iniciálních dávek 20 mg/kg a 50 mg/kg (v daném pořadí) u psů a opic.

U zdravých dobrovolníků byla farmakologická účinnost fomepizolu prokázána nepřímo průkazem metabolické interakce s etanolem, který je rovněž metabolizován ADH.

Dávky fomepizolu 7–20 mg/kg/den jsou účinné jak při perorálním, tak při intravenózním podání.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Eliminace fomepizolu je nelineární a je satureovatelná pro dávky mezi 7 až 20 mg/kg.

Při opakovaném podání indukuje fomepizol svůj vlastní metabolismus.

Fomepizol se v organismu skoro úplně metabolizuje. Hlavní metabolit, 4-karboxypyrazol, nemá in vitro žádný inhibiční účinek na lidskou ADH.

Enzymy odpovědné za odbourávání fomepizolu nejsou známy. V preklinických studiích bylo prokázáno, že fomepizol je inhibitorem i induktorem izoenzymů CYP450.

Odpovídající studie u lidí nebyly provedeny, takže nemohou být určeny žádné údaje o ovlivnění kinetiky jiných léků, které jsou rovněž metabolizovány CYP450.

Fomepizol a jeho metabolity jsou vylučovány močí. Jen 2-3 % podaného množství fomepizolu se vylučuje močí v nezměněné formě.

Fomepizol je dialyzovatelný. Koeficient extrakce je asi 0,75 a hodinová extrakce se pohybuje 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 fomepizolu.

Fomepizol-sulfát nevykazuje žádné známky mutagenity nebo klastogenity.

Karcinogenní potenciál a reprodukční toxicita fomepizolu nebyly dosud studovány.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný, voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými přípravky, kromě těch, které jsou uvedeny v bodě 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, doba a podmínky uchovávání před podáním jsou na odpovědnosti uživatele a za normálních okolností by připravený roztok neměl být uchováván déle než

24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.5. Druh obalu a obsah balení

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

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Smí být používán jen čirý a bezbarvý roztok bez viditelných částic.

Určeno pouze pro jednorázové použití. Nespotřebované roztoky musí být zlikvidovány.

Přípravek FOMEPIZOLE SERB 5 ml, koncentrát pro infuzní roztok, musí být před použitím naředěn. Příprava infuzního roztoku musí probíhat za aseptických podmínek. Koncentrát musí být naředěn 0,9% roztokem chloridu sodného 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 podává se infuzí po dobu 30-45 minut, jak je popsáno v bodě 4.2.

Pacienti se sníženou funkcí ledvin

Pro aplikaci fomepizolu v kontinuální infuzi u pacienta podstupujícího hemodialýzu může být koncentrát výjimečně naředěn ve sníženém objemu výše uvedených roztoků, aby se zabránilo přetížení tekutinami.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SERB S.A.

Avenue Louise 480
1050 Brusel
Belgie

8. REGISTRAČNÍ 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