

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

DigiFab® (dále jako DIGIFAB) 40 mg digoxin specifického Fab fragmentu v jedné lahvičce, prášek pro přípravu infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každá lahvička přípravku DIGIFAB obsahuje 40 mg digoxin specifického Fab fragmentu (ovčí) proteinázy v podobě sterilního, lyofilizovaného naředlého prášku. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu infuzního roztoku

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek DIGIFAB je indikován k léčbě známé (nebo při silném podezření) život ohrožující otravě digoxinem spojené s komorovou arytmií nebo bradyarytmií, nereagující na atropin. Jde o případy, kde je léčba po vysazení digoxinu a korekci abnormalit sérových elektrolytů považována za nezbytnou.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Postup léčby pacienta s intoxikací digoxinem doporučujeme konzultovat s Toxikologickým informačním střediskem na telefonním čísle: [+420 224 91 92 93](tel:+420224919293)

Postupuje se takto:

Krok 1	Určete, jestli je otrava digoxinem (i) akutní, (ii) akutní nasedající na chronické onemocnění anebo (iii) chronická.
Krok 2	Je pacientem (i) dospělý nebo dítě > 20 kg nebo (ii) dítě < 20 kg?
Krok 3	Je (i) známé množství požitého digoxinu anebo je (ii) známá sérová koncentrace digoxinu?

Krok 1 (i) Akutní otrava digoxinem

Nejdříve lze podat polovinu odhadované dávky potřebné k úplné neutralizaci. Pokud dojde k úplné odpovědi na podanou dávku, následuje pozorování po dobu 6-12 hodin. Zbytek lze podat, pokud do 2 hodin nedojde ke klinické odpovědi.

Zdůvodnění: u akutní otravy digoxinem neodpovídá koncentrace digoxinu v séru jeho celkovému obsahu v těle a úplná neutralizace není u pacientů dosud neléčených digoxinem nutná.

Krok 1 (ii) Akutní otrava digoxinem nasedající na chronické podávání

Dávka přípravku DIGIFAB k úplné neutralizaci může být podána pouze v případě, že je známo množství požitého digoxinu. Pokud toto množství není známo, užije se polovina dávky přípravku DIGIFAB potřebná k neutralizaci. Tato dávka je určena na základě koncentrace digoxinu v séru. Pokud dojde k úplné odpovědi na podanou dávku, následuje pozorování po dobu 6-12 hodin. Zbytek lze podat, pokud do 2 hodin nedojde ke klinické odpovědi.

Obvyklá dávka u dospělých a dětí nad 20 kg se může pohybovat mezi polovinou lahvičky (20 mg přípravku DIGIFAB) až 20 lahvičkami (800 mg přípravku DIGIFAB). Množství potřebných lahviček závisí od použité dávky digoxinu.

Krok 1 (iii) Chronická otrava digoxinem

Zpočátku lze podat polovinu odhadované dávky potřebné k úplné neutralizaci. Pokud dojde k úplné odpovědi na podanou dávku, následuje pozorování po dobu 6-12 hodin. Zbytek lze podat, pokud dojde k opakování příznaků intoxikace.

Odůvodnění: u chronické otravy digoxinem závisí dávka protilátky potřebná k úplné neutralizaci na celkovém obsahu kardioglykosidu v těle. Protože tito pacienti jsou digoxinem léčeni, jeho určitou dávku v těle potřebují a úplná neutralizace není nutná.

Výpočet dávky potřebné k úplné neutralizaci u otravy digoxinem:

Krok 2 (i) Dospělí a děti > 20 kg	
Krok 3 (i)	Známe dávku požitého digoxinu Úplná neutralizační dávka přípravku DIGIFAB je: Počet lahviček = Množství požitého digoxinu (mg) x 1,6 Zaokrouhleno nahoru na celé lahvičky Výpočet předepsaného množství v miligramech: vynásobte množství lahviček číslem 40 (protože v jedné lahvičce je 40 mg).
Krok 3 (ii)	Známe koncentraci digoxinu v séru Úplná neutralizační dávka přípravku DIGIFAB je: Počet lahviček = $[\text{koncentrace digoxinu v séru (ng/ml)} \times \text{hmotnost (kg)}] / 100$ Zaokrouhleno nahoru na celé lahvičky Výpočet předepsaného množství v miligramech: vynásobte množství lahviček číslem 40 (protože v jedné lahvičce je 40 mg).
Krok 2 (ii) Děti < 20 kg	
Krok 3 (i)	Známe koncentraci digoxinu v séru Úplná neutralizační dávka přípravku DIGIFAB je: Počet lahviček = $[\text{koncentrace digoxinu v séru (ng/ml)} \times \text{hmotnost (kg)}] / 100$ Zaokrouhleno nahoru na celé lahvičky Výpočet předepsaného množství v miligramech: vynásobte množství lahviček číslem 40 (protože v jedné lahvičce je 40 mg).

Krok 3 Varianata u dětí < 20 kg v případě, že není známo množství digoxinu v séru	Koncentrace digoxinu v séru není známá Jedna lahvička DIGIFAB obvykle stačí k úplné neutralizaci.
--	---

Přepočet jednotek digoxinu ng/ml na/z nmol/l

ng/ml (nebo µg/l) x 1,28 = nmol/l

nmol/l x 0,781 = ng/ml (or µg/l)

Dětská populace

Bezpečnost a účinnost přípravku DIGIFAB nebyla u dětí zatím zkoumána.

Způsob podání

Před podáním je potřeba přípravku DIGIFAB připravit podle pokynů poskytnutých v bodě 6.6.

Konečný roztok připraveného a naředěného přípravku DIGIFAB by měl být podáván intravenózně v podobě infuze po dobu aspoň 30 minut.

Pro dokumentaci aplikovaného přípravku запиšte jméno pacienta a číslo šarže přípravku.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo jakoukoliv pomocnou látku.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Toxikologické informační středisko

Postup léčby pacienta s intoxikací digoxinem doporučujeme konzultovat s Toxikologickým informačním střediskem na telefonním čísle: [+420 224 91 92 93](tel:+420224919293).

Riziko reakcí souvisejících s infuzí nebo s hypersenzitivitou

Stejně jako u jiných intravenózních proteinových přípravků jsou možné reakce související s infuzí anebo reakce z přecitlivělosti. Doporučuje se pacienty monitorovat kvůli možným známkám a symptomům anafylaxe a akutní alergické reakce. Při podávání přípravku DIGIFAB musí být lékařská péče snadno dostupná.

Pokud dojde k anafylaktické reakci v průběhu infuze, musí být podávání přípravku DIGIFAB okamžitě zastaveno. Opakované podávání DIGIFABu může vyvolat anafylaktickou reakci. Opakované podávání je možné pouze v případě, že klinický přínos podání převáží jeho rizika.

Pravděpodobnost alergické reakce se zvyšuje u osob, které:

- jsou alergické na bílkoviny získané z ovčí (lze je najít také v sýrech a masu). Digoxin specifický Fab fragment je vyroben z ovčí bílkoviny.
- jsou alergické na papain, extrakt z plodů papáje. Papain se používá k rozštěpení celé protilátky na Fab a Fc fragmenty: v přípravku DIGIFAB se mohou vyskytovat stopy papainu nebo inaktivovaného papainu. Papain sdílí alergenní strukturu s (i) chymopapainem a dalšími výtažky z papáje, (ii) bromelainem nacházejícím se v ananasech, (iii) alergeny na roztoče a (iv) latexovými alergeny.

Ovlivnění imunotestů/laboratorních testů

Soupravy pro stanovení koncentrace digoxinu nemusí být schopny přesně změřit koncentraci digoxinu vyšší než 5 ng/ml (6,4 mmol/l). Při výpočtu potřebné dávky přípravku DIGIFAB je nutná opatrnost, hlavně při použití koncentrací digoxinu nad tyto hodnoty.

Přípravek DIGIFAB může interferovat s digoxinovým imunotestem. Standardní měření digoxinu v séru mohou být klinicky zavádějící, dokud nejsou všechny Fab fragmenty z těla eliminovány. U pacientů s poruchou funkce ledvin to může trvat několik dní nebo více než týden. Celková koncentrace digoxinu v séru měřená imunotestem se může po podání přípravku DIGIFAB prudce zvednout. Digoxin bude v séru téměř úplně vázán na přípravek DIGIFAB, a tak nebude schopen reagovat na receptory v těle.

Všeobecný postup u pacientů

Odhady dávkování jsou založeny na distribučním objemu digoxinu 5 l/kg v ustáleném stavu, aby se dala převést koncentrace digitalisu v séru na množství digoxinu v těle. Tyto objemy jsou průměrem obyvatelstva a mezi jednotlivci se značně liší.

Zlepšení projevů a symptomů otravy digoxinem obvykle nastává do 30 minut od ukončení podávání přípravku DIGIFAB.

Pacienti by měli být v průběhu a alespoň 24 hodin po dokončení podávání přípravku DIGIFAB elektrokardiograficky sledováni. Teplota, tlak krve a koncentrace draslíku by měly být monitorovány během a po podání přípravku DIGIFAB.

U pacientů dříve závislých na inotropním efektu digoxinu se mohou při terapii přípravkem DIGIFAB objevit známky selhávání srdce. Po úspěšném zvládnutí intoxikace muselo být v některých případech nutné digoxin opětovně nasadit.

Pokud není ani po několika hodinách intoxikace odvrácena anebo se objeví znovu, může být nutné opětovné podání přípravku DIGIFAB v dávce dle uvážení lékaře.

Selhání odpovědi pacienta na podání přípravku DIGIFAB by mělo ošetřujícího lékaře upozornit na možnost, že klinický problém nemusí být způsoben digoxinovou intoxikací.

Sebevražedné požití může zahrnovat více než jeden léčivý přípravek. Toxické účinky jiných léčivých přípravků by neměly být přehlíženy. Zejména nedostatečný efekt přípravku DIGIFAB zvyšuje pravděpodobnost toho, že klinický problém není způsoben intoxikací digoxinem. Pokud se nedostaví odpověď na adekvátní dávku přípravku DIGIFAB, měla by být diagnóza digoxinové intoxikace zpochybněna.

Nejsou žádné údaje o opětovném podání přípravku DIGIFAB pacientům u druhé (nebo více) epizody digoxinové intoxikace.

Zhoršená funkce ledvin

Lze očekávat, že vylučování komplexů Fab-digoxin z těla bude v případě poškození ledvin zpomalené. Digoxin může se ze zadržených komplexů Fab-digoxin může uvolňovat po několika dnech.

Zhoršená funkce jater

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití přípravku DIGIFAB u subjektů s poškozením jater.

Všeobecné zacházení

Parenterální léčivé přípravky by měly být před podáním vizuálně zkontrolovány na přítomnost částic nebo změnu barvy, pokud to roztok a obal dovolí.

Opakované použití

Nejsou k dispozici žádné údaje o opakovaném použití přípravku DIGIFAB.

Dětská populace

O použití přípravku DIGIFAB u dětí jsou pouze omezené informace.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné interakční studie.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití přípravku DIGIFAB u těhotných žen. O použití přípravku DIGIFAB je třeba uvažovat pouze v případě, že klinický přínos léčby matky převáží nad jakýmkoliv možným rizikem pro vyvíjející se plod.

Kojení

Není známo, zda se přípravek DIGIFAB vylučuje do mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě není možné vyloučit. Během léčby přípravkem DIGIFAB by mělo být kojení přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o fertilitě.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou hodnoceny podle frekvence, nejčastější jdou první, podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), včetně ojedinělých zpráv.

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky se mohou objevit až 14 dní po podání infuze.

U pacientů s fibrilací síní může dojít k exacerbaci stavu nízkého srdečního výdeje a městnavého srdečního selhání nebo rychlé ventrikulární odpovědi v důsledku vysazení digoxinu.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené od 23 subjektů v klinické studii jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů.

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hypokalémie, hyperkalémie
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy, stav zmatenosti
Poruchy zažívacího traktu	Časté	Nauzea, zvracení, průjem, zácpa, abdominální distenze
Poruchy srdce	Časté	Zhoršení srdečního selhání Bolest na hrudi Hypotenze Ortostatická hypotenze
Muskuloskeletální poruchy a poruchy pojivové tkáně	Časté	Chřipce podobné onemocnění
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Selhání ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě podání	Časté	Únava Flebitida v místě infuze

Pediatrická populace

Pro podporu indikace nebyli do klinických studií zahrnuti žádní dětsí pacienti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Napomáhá to nepřetržitému sledování poměru přínosu a rizika léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoliv podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41, Praha 10 nebo na webových stránkách:

www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9. Předávkování

U dospělých ani dětí nebyl zaznamenán žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

ATC kód: VO3A B24 Digitalis-antitoxin

Mechanismus účinku

Digoxin specifický Fab fragment má vysokou afinitu k digoxinu.

Farmakodynamický účinek

Digoxin specifický Fab fragment se váže na digoxin a tím snižuje koncentraci volného digoxinu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pokud se přípravek DIGIFAB podává pacientovi s otravou digoxinem, dochází ke snížení koncentrace volného digoxinu v séru, což vede ke snížení toxicity.

Pediatrická populace

O použití u dětské populace jsou pouze omezené informace.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Ve studii se zdravými dobrovolníky, kterým bylo podáno 76 mg přípravku DIGIFAB® i.v. 2 hodiny po 1 mg digoxinu i.v., byl biologický poločas přípravku DIGIFAB (přibližně) 15 hodin.

Poškození ledvin

Lze očekávat, že vylučování komplexů Fab-digoxin z těla je při poškození ledvin zpomalené. Digoxin může být uvolňován ze zadržených komplexů po několika dnech.

Poškození jater

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití přípravku DIGIFAB u pacientů s poškozením jater.

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici

žádné údaje.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neexistují žádné preklinické údaje o bezpečnosti relevantní pro předepisujícího lékaře, které by doplňovaly údaje o bezpečnosti, které jsou již součástí jiných částí tohoto souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Octan sodný
Kyselina octová
Manitol

6.2. Inkompatibility

Vzhledem k absenci studií kompatibility se tento léčivý přípravek nesmí míchat s jinými léčivými přípravky.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky
Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte mezi 2 a 8°C. Nezmrazujte.
Lahvičku uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Bezbarvá skleněná injekční lahvička uzavřena zátkou z butylové pryže s horním hliníkovým těsnícím uzávěrem. Skleněná lahvička představuje vnější obal.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci

Pokyny k likvidaci

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Obecné pokyny

Jenom pro jedno použití. Použijte okamžitě po přípravě. Rekonstituovaný roztok by měl být čirý až lehce opaleskující, bezbarvý až světle žluté barvy.

Způsob přípravy pro podání

Každá lahvička se připraví přidáním 4 ml sterilní vody pro injekce za jemného míchání. Tím se vyrobí téměř izoosmotický roztok s koncentrací proteinu 10 mg/ml, který může být dále naředěn k potřebnému objemu pomocí sterilního fyziologického roztoku (0,9% NaCl) pro infuze.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Protherics UK Limited
Blaenwaun, Ffostrasol,
Llandysul, Ceredigion, SA44 5JT

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

PL 21744/0001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

První registrace: 01/07/2011

Prodloužení: 15/03/2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/09/2018