

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Пентацин, 50 мг/мл, раствор для внутривенного введения и ингаляций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кальция тринатрия пентетат.

Каждый мл раствора содержит 50 мг кальция тринатрия пентетата.

Каждая ампула с 5 мл препарата содержит 250 мг кальция тринатрия пентетата.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения и ингаляций.

Бесцветная прозрачная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Пентацин показан к применению:

- при установленном или подозреваемом отравлении изотопами плутония, америция или кюрия для увеличения скорости их элиминации;
- при терапии острых и хронических отравлений иттрием, церием, цинком, кадмием, кобальтом, марганцем, свинцом и смесью продуктов деления урана, а также для выявления носительства этих элементов и их радиоизотопов.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Хелатирующая терапия наиболее эффективна при введении в течение первых 24 часов после отравления и должна быть начата как можно скорее: пока радиоизотопы еще циркулируют в межклеточной жидкости. Однако более позднее начало хелатирующей терапии также остается оправданным, хотя и менее эффективным вследствие проникновения радиоизотопов в изолированные камеры костной и печеночной тканей.

Начальная терапия

Начальная доза кальция тринатрия пентетата для взрослых вводится однократно внутривенно и составляет 1 г.

Поддерживающая терапия

После введения начальной дозы препарата Пентацин на следующий день, если показана дополнительная хелатирующая терапия, более предпочтительно продолжать лечение цинка тринатрия пентетатом, чтобы избежать нежелательных явлений, связанных с длительным

приемом кальция тринатрия пентетата. Если цинка тринатрия пентетат недоступен терапия может быть продолжена препаратом Пентацин с назначением минеральной поддержки препаратами, содержащими цинк.

Рекомендованная поддерживающая доза для взрослых составляет 1 г в сутки ежедневно.

Длительность хелатирующей терапии

Зависит от общей дозы радиационного заражения, а также индивидуального отклика на лечение.

Для выявления носительства тяжелых металлов и их радиоактивных изотопов

Препарат Пентацин применяют в терапевтических дозах (250 мг) ежедневно в течение 3 дней с обязательным исследованием мочи на их содержание после предварительного трехдневного контрольного (фонового) исследования.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозирования не требуется. Однако, почечная недостаточность может снизить скорость элиминации образовавшихся хелатов из организма (см. раздел 5.2). При тяжелой радиоактивной контаминации пациентам с почечной недостаточностью для увеличения скорости элиминации образовавшихся радиоактивных хелатных комплексов может быть рекомендован высокоэффективный гемодиализ. С учетом, что диализная жидкость будет радиоактивна, необходимы меры предосторожности с целью защиты персонала больницы и других пациентов.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Пентацин у детей в возрасте от 0 до 18 лет для ингаляционного пути введения не установлены.

Дети младше 12 лет

Начальная доза вводится однократно внутривенно и составляет 14 мг/кг.

Рекомендованная поддерживающая доза составляет 14 мг/кг.

Максимальная суточная доза составляет 1 г.

Дети старше 12 лет

Режим дозирования для детей от 12 до 18 лет при начальной и поддерживающей терапии не отличается от режима дозирования для взрослых.

Способ применения

Препарат Пентацин применяется внутривенно и ингаляционно.

Внутривенный путь введения предпочтителен, если путь радиоактивной контаминации неизвестен или имели место несколько механизмов проникновения радиоизотопов в организм.

Препарат Пентацин вводят медленно внутривенно в течение 3–4 минут или капельно в виде разбавленного раствора (см. раздел 6.6) под контролем состояния сердечно-сосудистой системы (артериальное давление, пульс).

В случае дыхательного пути контаминации в течение первых 24 часов альтернативой может быть ингаляционный путь введения водного раствора 50 мг/мл препарата Пентацин. После процедуры пациенты должны пытаться отхаркивать мокроту и пытаться не глотать ее (см. раздел 4.4).

Безопасность и эффективность внутримышечного введения не была проверена в клинических исследованиях.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед инфузионным применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к кальция тринатрия пентетату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гемохроматоз

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелым гемохроматозом (см. раздел 4.9).

Бронхиальная астма

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой (ингаляционное введение может быть связано с обострением астмы).

Пациенты с отравлением радиоактивными элементами

Известно, что радиоактивные металлы выводятся с мочой, калом и грудным молоком. Лечение препаратом Пентацин увеличивает выведение радиоактивных элементов с мочой. Следует принимать соответствующие меры безопасности для минимизации контаминации окружающих. По возможности следует пользоваться унитазом вместо утки или горшка, осуществляя слив каждый раз после использования. Биологические материалы в случае загрязнения прочих поверхностей должны быть тщательно очищены. После каждого посещения туалета пациенты должны тщательно мыть руки.

Если одежда или постельное белье контактировали с кровью или мочой, они подлежат стирке отдельно от прочего белья.

Во время терапии пациентам необходим прием большого количества жидкости, при этом мочеиспускание должно быть по возможности более частым.

В случае кашля с отхождением мокроты, последняя подлежит отдельной утилизации. Следует по возможности избегать заглатывания мокроты и стараться ее отхаркивать (при

ингаляционном пути инкорпорации нуклидов).

Родители или опекуны должны соблюдать дополнительные меры предосторожности во время обработки мочи, кала или мокроты, избегать длительного нахождения этих биоматериалов рядом с собой или ребенком.

Лактирующие женщины должны сцеживать молоко и принимать дополнительные меры по его утилизации (см. раздел 4.6).

Истощение эндогенных депо микроэлементов-металлов

Кальция тринатрия пентетат связывает атомы эндогенных металлов цинка (Zn), магния (Mg), марганца (Mn), снижая содержание цинка и марганца в тонком кишечнике, скелете, поджелудочной железе и тестикулах. Введение в течение нескольких дней нарушает обмен кальция, иммобилизует и истощает эндогенные депо микроэлементов-металлов, что повреждает многие металл-зависимые процессы, в том числе митоз. При этом истощение содержания эссенциальных металлов усугубляется с увеличением дозировок и длительностью терапии. Кальция тринатрия пентетат при длительном приеме, снижая количества эндогенного цинка, может подавлять гемопоэз посредством обратимого ингибирования фермента, участвующего в синтезе гема, дегидратазы δ-аминолевулиновой кислоты.

Мониторинг плазмы крови на содержание электролитов и эссенциальных металлов-микроэлементов должен проводиться во время терапии препаратом Пентацин.

Минеральная или витаминно-минеральная поддержка, с содержанием цинка необходима в качестве сопутствующей терапии во время лечения препаратом Пентацин.

Мониторинг клинико-лабораторных показателей

По возможности до начала лечения следует получить исходные образцы крови и мочи для проведения анализов:

- общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (включая мочевины), определение уровня электролитов, анализ мочи, а также измерение радиоактивности в пробах мочи и крови.

Во время терапии необходимо не реже 1 раза в неделю выполнять:

- общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (включая мочевины), определение уровня электролитов, анализ мочи;
- измерение радиоактивности в пробах мочи, кала и крови (для оценки скорости элиминации радионуклидов).

Для оценки выведения радионуклидов измерение общего количества инкорпорированных трансуранических элементов может выполняться как дозиметрия всего организма, так и только экскретируемых биоматериалов (кал, моча).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные взаимодействия кальция тринатрия пентетата не описаны. В случае контаминации множественными радиоизотопами или радиоконтаминации неизвестной природы, необходима вспомогательная терапия (например, берлинская лазурь, натрия иодид).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет данных по применению кальция тринатрия пентетата во время беременности у человека для оценки влияния на внутриутробное развитие.

Судя по механизму действия (опосредованное препаратом истощение эндогенных депо цинка, являющегося важным микроэлементом, вовлеченным в синтез нуклеиновых кислот), нельзя исключить вероятность тератогенного эффекта, как после однократного, так и многократного применения препарата Пентацин.

Имеются доклинические данные по тератогенному эффекту кальция тринатрия пентетата (см. раздел 5.3).

Таким образом, лечение беременных женщин предпочтительно начинать с цинка тринатрия пентетата, за исключением случаев сильной радиоактивной контаминации или необходимости хелатной терапии в отсутствии цинка тринатрия пентетата.

Риск для матери и плода от радиационно-индуцированной токсичности должен превосходить таковой от применения препарата Пентацин. Однократное применение препарата Пентацин должно обязательно сопровождаться приемом витаминно-минерального комплекса, содержащего цинк.

Лактация

Как известно радиоактивные элементы выделяются с грудным молоком, поэтому женщины с отравлением радиоактивными элементами должны прекратить грудное вскармливание (см. раздел 4.4).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данные о неблагоприятном влиянии препарата Пентацин на способность к управлению транспортными средствами и механизмами отсутствуют. В связи с нежелательными реакциями со стороны нервной системы и органа зрения (см. раздел 4.8) не рекомендуется выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и

быстрых реакций (управление автомобилем и другими транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера, оператора и т.п.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нарушения со стороны иммунной системы

Крапивница, дерматит, бронхоспазм, ларингоспазм, ангионевротический отек, анафилаксия.

Нарушения со стороны нервной системы

Головная боль, головокружение, внезапно развивающиеся расстройства движения (мышечная слабость, повышенный тонус мышц, повышенное сопротивление растяжению мышц и др.) и судороги.

Нарушения со стороны органа зрения

Временное нарушение остроты зрения.

Нарушения со стороны сердца

Боли в грудной клетке, в ряде случаев с депрессией сегмента ST, аритмии, брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов

Снижение артериального давления, «прилив» крови к лицу, чувство жара.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Кашель, одышка (только при ингаляционном введении).

Желудочно-кишечные нарушения

Икота, сухость слизистой оболочки полости рта и металлический привкус во рту, тошнота, диарея, запор, бессимптомное преходящее повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке крови.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Боль, жжение и покраснение в месте введения.

Лабораторные и инструментальные данные

Снижение содержания в организме цинка, марганца, магния при длительном применении.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации
(Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр.1

Телефон: + 7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

В ранее проведенных клинических исследованиях было зафиксировано три случая смерти у пациентов с тяжелым гемохроматозом (см. раздел 4.4), получавших ежедневно внутримышечные инъекции кальция тринатрия пентетата по 4 г в сутки для снижения содержания железа в организме. У одного пациента развилась кома и летальный исход наступил после получения суммарной дозы 14 г препарата. Смерть двух других пациентов наступила спустя две недели ежедневных инъекций. Однако, в описанных случаях передозировки связь исхода с передозировкой не была достоверной.

Симптомы

При передозировке наблюдаются явления, сходные с картиной осмотического нефроза (массивная протеинурия, гипо- и диспротеинемия, гиперлипидемия, в частности гиперхолестеринемия, и отеки).

Лечение

При появлении вышеуказанных симптомов следует применять осмотические диуретики, например, маннитол.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: прочие лечебные средства; антидоты

Код АТХ: V03AB

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Кальция тринатрия пентетат образует стабильные мало диссоциирующие комплексы (хелаты) путем замещения ионов кальция на ионы радиоактивных металлов с большей степенью сродства, которые затем выводятся с мочой посредством клубочковой фильтрации. Кальция тринатрия пентетат формирует хелаты с плутонием и америцием, а также другими трансурановыми элементами в русле крови, межклеточной жидкости и мягких тканях. Ингаляционное введение препарата Пентацин, предположительно,

способствует снижению системной абсорбции радиоактивных изотопов посредством выделения их хелатных комплексов с мокротой.

Кальция тринатрия пентетат ускоряет выведение из организма изотопов плутония, америция, кюрия с максимальной эффективностью в течение первых 24 часов после радиоактивного отравления.

Кальция тринатрия пентетат не оказывает заметного влияния на выведение урана и нептуния, а также полония, радия, радиоактивного изотопа стронция. Кальция тринатрия пентетат не связывает радиоактивный йод.

Эффективность хелатирования снижается со временем после радиоактивного заражения, так как трансурановые элементы активно проникают в ткани. Поэтому лечение препаратом Пентацин должно быть начато как можно скорее после внутреннего радиоактивного заражения.

Кальция тринатрия пентетат также ускоряет выведение из организма иттрия, церия, цинка, кадмия, кобальта, марганца и свинца, в том числе их радиоактивных изотопов. Кальция тринатрия пентетат связывает магний.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсорбция кальция тринатрия пентетата в желудочно-кишечном тракте незначительна. При ингаляционном способе введения в плазму поступает около 20 % от введенного препарата.

Распределение

После внутривенного введения кальция тринатрия пентетат быстро распределяется во внеклеточном жидкостном пространстве, не проникая внутрь эритроцитов или других клеток. Удержание вещества в плазме крови длится до 7 часов и описывается комбинацией трех экспоненциальных участков с периодами полувыведения 1,4 мин, 14,5 мин и 94,4 мин (при исследовании ^{14}C радиомеченого вещества). Связывание почечной паренхимой незначительное или отсутствует. Аккумуляции в каких-либо органах не обнаружено.

Биотрансформация

Кальция тринатрия пентетат в организме подвергается метаболизму в незначительном количестве.

Элиминация

Кальция тринатрия пентетат, а также его радиоактивные хелаты, выводятся в основном почками по механизму клубочковой фильтрации (наличие канальцевой секреции не подтверждено). Основное количество вещества покидает плазму крови уже в течение нескольких часов.

После внутривенного введения радиомеченого (^{14}C) кальция тринатрия пентетата общей дозой в 750 кБк (килобеккерель) в течение 24 часов с мочой было выделено более 99 % введенной дозы, в этом исследовании не было обнаружено следов радиоактивности, ни в пробах кала, ни в выдыхаемом воздухе.

В целом, было установлено выделение с калом незначительной части радиоактивных хелатов (менее 3 % общей выделенной радиоактивности).

Элиминация радиоизотопов сходна при внутривенном и ингаляционном путях введения, а также их комбинации.

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность, снижая скорость элиминации кальция тринатрия пентетата, может увеличивать длительность его экспозиции в плазме крови и, соответственно, период полувыведения (см. раздел 4.2).

5.3. Данные по доклинической безопасности

Имеются данные по тератогенному эффекту кальция тринатрия пентетата у мышей при введении в дозах, эквивалентных 2-8 кратной рекомендованной человеку суточной дозе (РЧСД, 1 г). При этом частота появления тяжелых пороков развития (например, экзенцефалия, расщелина позвоночника или волчья пасть) была большей при введении на ранних и средних сроках гестации. Однако, при пятикратном введении мышам дозы, эквивалентной 1 РЧСД человека никакие побочные эффекты не фиксировались.

Введение двум беременным собакам доз, эквивалентных половине РЧСД, вызывало тяжелые тератогенные эффекты, особенно в развитии головного мозга.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вода для инъекций

Раствор хлористоводородной кислоты 0,1 М (для коррекции pH)

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл в ампулы нейтрального стекла класса D. На ампулу наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или импортной на липкой основе.

По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению (листом-вкладышем) в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Приготовление раствора для внутривенного капельного введения

Раствор, предназначенный для внутривенного введения, перед применением следует визуально проверить на прозрачность, однородность и изменение цвета.

Для внутривенного капельного введения препарат Пентацин разбавляют в 100-250 мл 5 % раствора глюкозы, физиологического раствора или раствора Рингера.

Порядок утилизации

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Федеральное государственное унитарное предприятие Научно-производственный центр «Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России)

141402, Россия, Московская область, г.о. Химки, г. Химки, ш. Вашутинское, д. 11

тел. 8 (495) 789-65-55

факс: 8 (495) 789-65-55 (доб. 100)

Адрес электронной почты: info@atompharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Федеральное государственное унитарное предприятие Научно-производственный центр «Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России)

141402, Россия, Московская область, г.о. Химки, г. Химки, ш. Вашутинское, д. 11

тел. 8 (495) 789-65-55

факс: 8 (495) 789-65-55 (доб. 100)

адрес электронной почты: info@atompharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Пентацин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>