

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Antitrombin III Baxter, 500 i.j./10 mL, prašak i rastvarač za rastvor za infuziju
Antitrombin III Baxter, 1000 i.j./20 mL, prašak i rastvarač za rastvor za infuziju

INN: antitrombin III

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca: antitrombin III koncentrat, humani

Jedna bočica sa praškom sadrži 500 i.j. ili 1000 i.j. antitrombina III koji vodi poreklo iz humane plazme

Nakon rastvaranja praška sa 10 mL ili 20 mL vode za injekcije, pripremljeni rastvor sadrži približno 50 i.j./mL (500 i.j./10 mL ili 1000 i.j./20 mL) antitrombina III (AT).

Jačina (i.j) je određena je primenom hromogenog ispitivanja prema Ph. Eur.
Specifična aktivnost antitrombina III 50 i.j./mL iznosi najmanje 3 i.j. AT/mL proteina plazme.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Ovaj lek sadrži približno 3,77 mg natrijuma/mL.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za infuziju

Liofilizat: bledo žut do bledo zelen prašak ili trošna masa.

Rekonstituisani rastvor: žut ili bistar do slabo opalescentan rastvor bez vidljivih čestica.

Nakon rekonstitucije, pH vrednost rastvora je između 6,0 i 7,5. Osmolalnost rastvora nije manja od 240 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Pacijenti sa urođenim nedostatkom AT:

- a) Profilaksa duboke venske tromboze i tromboembolije u visoko rizičnim kliničkim situacijama (posebno za vreme hirurške intervencije ili u prenatalnom periodu), u kombinaciji sa heparinom kada je to klinički indikovano.
- b) Prevencija napredovanja duboke venske tromboze noge i tromboembolije, u kombinaciji sa heparinom kada je klinički indikovano.

Pacijenti sa stečenim nedostatkom AT:

Postojeća ili potencijalna diseminovana intravaskularna koagulacija (npr. kod višestrukih trauma, komplikacija sepse, kod šoka, preeklampsije ili drugih pratećih poremećaja diseminovane intravaskularne koagulacije) kao pomoćna terapija i to samo posle procene koristi i rizika za svakog pacijenta ponaosob.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju treba početi pod nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju pacijenata sa deficijencijom antitrombina.

Doziranje

Kod urođene deficijencije, dozu bi trebalo odrediti za svakog pacijenta pojedinačno, uzimajući u obzir porodičnu istoriju bolesti u pogledu tromboembolijskih pojava, trenutnih kliničkih faktora rizika i laboratorijskih parametara.

Doziranje i trajanje supstitucione terapije kod stečene deficijencije, zavise od vrednosti antitrombina u plazmi, prisustva znakova povećane potrošnje, osnovne bolesti i težine kliničkog stanja pacijenta. Količina koju treba primeniti i intervali primene trebalo bi da se uvek usklađuju prema kliničkoj efikasnosti i laboratorijskim parametrima kod svakog pacijenta pojedinačno.

Broj jedinica antitrombina koji se primenjuje je izražen u internacionalnim jedinicama (i.j.), određenim prema važećim standardima SZO za antitrombin. Aktivnost antitrombina u plazmi se izražava i u procentima (u odnosu na normalnu humanu plazmu) i u internacionalnim jedinicama (u odnosu na internacionalni standard antitrombina u plazmi).

Jedna internacionalna jedinica (i.j.) aktivnosti antitrombina je ekvivalentna količini antitrombina u 1 mL normalne humane plazme.

Izračunavanje potrebne doze antitrombina, zasniva se na empirijskim nalazima da jedna internacionalna jedinica (i.j.) antitrombina po kg telesne mase podiže nivo aktivnosti antitrombina u plazmi za približno 2% normalne aktivnosti.

Početna doza se određuje pomoću sledeće formule:

Potreban broj jedinica= telesna masa (kg) x (željeni nivo- trenutna antitrombinska aktivnost (%)) x0,5

Početni nivo antitrombinske aktivnosti zavisi od kliničke slike. Kada postoji indikacija za supstitucionu terapiju, doza bi trebalo da bude dovoljna za postizanje željene aktivnosti antitrombina kao i za održavanje efektivne vrednosti. Doza bi trebalo da se odredi i prati na osnovu laboratorijskih merenja antitrombinske aktivnosti, što bi trebalo da se utvrđuje bar dva puta dnevno dok se pacijent ne stabilizuje, a zatim jedanput dnevno, najbolje neposredno pre sledeće infuzije. Antitrombinsku aktivnost bi trebalo održavati iznad 80% za vreme trajanja terapije sve dok klinički znaci ne ukažu na drugačiji efektivni nivo.

Uobičajena početna doza kod urođene deficijencije trebalo bi da bude 30-50 i.j./kg.

Zbog toga, doziranje i interval primene, kao i trajanje terapije trebalo bi da se podešavaju prema biološkim podacima i kliničkoj slici.

Pedijatrijska populacija

S obzirom na to da nema dovoljno podataka, ne može se preporučiti primena leka Antitrombin III Baxterkod dece mlađe od 6 godina.

Način primene

Prašak treba rastvoriti kao što je opisano u odeljku 6.6 i tako pripremljeni rastvor primeniti intravenskim putem. Maksimalna brzina primene je 5 mL/min.

Za informacije o načinu rekonstitucije leka neposredno pre upotrebe, pogledati odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka, navedenih u odeljku 6.1. Postojanje trombocitopenije indukovane heparinom, u istoriji bolesti.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kao i sa drugim intravenskim proteinskim lekovima, mogu se javiti alergijske reakcije tipa preosetljivosti. Stanje pacijenata se mora pažljivo pratiti za vreme primene infuzije. Pacijenti moraju biti informisani o ranim znacima reakcija preosetljivosti koji uključuju osip, generalizovanu urtikariju, stezanje u grudima, zviždanje, hipotenziju i anafilaksu. Ukoliko se ovi simptomi pojave, pacijente treba savetovati da odmah pozovu svog lekara.

U slučaju šoka, treba primeniti uobičajenu medicinsku antišok terapiju.

Standardne mere prevencije infekcija koje se mogu dobiti upotrebom lekova proizvedenih iz humane krvi ili plazme uključuju pažljivu selekciju donora, testiranje pojedinačnih donacija i pulova plazme na specifične znake infekcija, kao i sprovođenje efikasnih koraka u proizvodnji za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Uprkos ovim merama, kada se primeni lek proizveden od humane krvi ili plazme, mogućnost prenošenja infekcija ne može biti u potpunosti isključena. To se takođe odnosi i na nepoznate ili modifikovane viruse i na ostale vrste infekcija.

Preduzete mere se smatraju efikasne za viruse sa omotačem kao što su HIV, HBV i HCV, i za viruse bez omotača HAV. Preduzete mere mogu imati ograničeno dejstvo na viruse bez omotača kao što je parvovirus B19. Infekcije parvovirusom B19 mogu biti ozbiljne za trudnice (fetalne infekcije) i za osobe koje imaju oslabljeni imunski sistem ili imaju povećanu eritropoezu (na primer, hemolitička anemija).

Preporučuje se odgovarajuća vakcinacija (protiv hepatitisa A i B) pacijenata koji redovno/ponovljeno primaju antitrombin III, poreklom iz humane plazme.

Strogo se preporučuje da, svaki put kada se primi lek Antitrombin III Baxter, zabeleži ime i serijski broj leka kako bi se održala veza između pacijenta i serijskog broja primljenog leka.

Kliničko i biološko praćenje pri istovremenoj primeni antitrombina i heparina:

- Radi određivanja doze heparina i izbegavanje prekomernog antikoagulacionog dejstva, preporučuje se redovna kontrola (aPTT i ako je pogodno anti-FXa aktivnost) u kratkim intervalima, posebno u prvim minutima/satima, prateći početak primene antitrombina.
- Dnevno praćenje koncentracije antitrombina u plazmi sa ciljem da se odrede individualne doze, zbog rizika smanjenja koncentracije antitrombina produženom terapijom nefrakcionisanim heparinom.

Ovaj lek sadrži 3,77 mg natrijuma/mL. Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata koji su na dijetetskom režimu ishrane sa kontrolisanim unosom natrijuma.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Antitrombin III Baxter kod dece i adolescenata još nije dovoljno istražena u kliničkim ispitivanjima sprovedenim od strane kompanije Baxter.

Podaci iz kliničkih ispitivanja i sistematskih pregleda o primeni leka Antitrombin III Baxter kod prevremeno rođenih beba u terapiji neodobrene indikacije respiratornog distres sindroma (RDS), ukazuju da postoji povećan rizik od intrakranijalnog krvarenja i mortaliteta u kombinaciji sa nedostatkom dokaza o pozitivnim dejstvima u ovoj populaciji pacijenata.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Heparin: nadoknada antitrombinaza vreme primene heparina u terapijskim dozama povećava rizik od krvarenja. Dejstvo antitrombina je veoma pojačano prisustvom heparina. Poluvreme eliminacije antitrombina može biti značajno smanjeno pri istovremenoj terapiji heparinom zbog ubrzane potrošnje antitrombina. Zbog toga, istovremena primena heparina i antitrombina kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja, mora da se prati klinički i biološki.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Postoje samo ograničena iskustva u primeni humanog antitrombina III tokom trudnoće. Bezbednost primene leka Antitrombin III Baxter u periodu trudnoće i dojenja nije ispitivana/potvrđena u kontrolisanim kliničkim studijama.

Zbog toga se, tokom perioda trudnoće i dojenja, lek Antitrombin III Baxter primenjuje samo ako je to jasno indikovano, uzimajući u obzir povećani rizik od tromboembolijskih pojava kod žena u ovom periodu.

Uticaj leka Antitrombin III Baxter na fertilitet nisu ispitivani u kliničkim studijama. Međutim, kliničko iskustvo nije pokazalo da ovaj lek štetno utiče na plodnost

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama

Nisu poznati uticaji leka Antitrombin III Baxter na upravljanje vozilima i rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

U kliničkim studijama, nisu pokazana neželjena dejstva koja su bila povezana sa ovim lekom.

Neželjena dejstva koja su ovde prikazana, su zasnovana na izveštajima u toku postmarketinškog praćenja antitrombin III koncentrata, humanog

Preosetljivost na lek ili alergijske reakcije (koje mogu uključiti pečenje i žarenje na mestu primene infuzije, drhtavicu, crvenilo, urtikariju, generalizovanu utrikariju, parestezije, glavobolju, hipotenziju, pospanost, mučninu, povraćanje, uznemirenost, tahikardiju, stezanje u grudima, nedostatak daha i angioedem) primećeni su retko, ali u pojedinim slučajevima mogu dovesti i do ozbiljne anafilakse.

Retko je primećena groznica.

U retkim slučajevima, može se razviti i trombocitopenija (tip II) indukovana heparinom. Broj trombocita može biti manji od 100000 po mikrolitru krvi ili može doći do pada broja trombocita za 50%.

Sledeće neželjene reakcije su zabeležene u toku postmarketinškog praćenja leka Antitrombina III Baxter.

Učestalost neželjenih reakcija prikazana je na osnovu sledećih kriterijuma: veoma česta (>1/10), česta (od >1/100 do <1/10), povremena (od >1/1000 do <1/100), retka (od >1/10000 do <1/1000), veoma retka (od <1/10000) i nepoznata (ne može se proceniti iz dostupnih podataka)

Učestalost neželjenih reakcija		
Klasa sistema organa MedDRA (SOC)	Neželjena reakcija	Učestalost
Poremećaji nervnog sistema	Tremor	nepoznata
Vaskularni poremećaji	Prolazno crvenilo sa naletima vrućine	nepoznata

Za bezbednost leka u pogledu prisustva transmisivnih agenasa (virusološka bezbednost), pogledati odeljak 4.4.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

Fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu zabeleženi slučajevi predoziranja sa antitrombinom

5. FARMAKAOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antitrombotička sredstva (antikoagulansi): heparinski antikoagulansi

ATC šifra: B01AB02

Antitrombin, 58 kD, glikoprotein sa 432 aminokiseline, pripada serin superfamiliji (serin proteaza inhibitor). To je jedan od najvažnijih prirodnih inhibitora koagulacije krvi. Faktori koji su snažno inhibirani su trombin i faktor Xa, ali i faktori kontaktne aktivacije, unutrašnji sistem i faktor VIIa/faktor tkivnog kompleksa. Antiinhibitorska aktivnost je snažno povećana prisustvom heparina, a antiinhibitorsko dejstvo heparina zavisi od prisustva antitrombina.

Antitrombin sadrži dva funkcionalno važna domena. Prvi domen sadrži reaktivne centre i ima udubljenje za proteinaze kao što je trombin, preduslov za formiranje stabilnog protein-inhibitor kompleksa. Drugi je glikozaminoglikan vezujući domen odgovoran za interakciju heparina i odgovarajućih supstanci, koje ubrzavaju inhibiciju trombina. Kompleksi inhibitor-koagulacioni enzim se uklanjaju pomoću retikuloendotelnog sistema.

Antitrombinska aktivnost kod odraslih je 80-120%, a nivo kod novorođenčadi je 40-60%.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetičke studije sa antitrombinom pokazuju da je prosečno biološko poluvreme eliminacije približno 3 dana. Poluvreme eliminacije može biti skraćeno na približno 1,5 dan pri istovremenoj primeni heparina. Poluvreme eliminacije može biti skraćeno na sate kada postoji velika potrošnja.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Humani antitrombin je normalni sastojak humane plazme. Podaci o toksičnosti pojedinačne doze ispitivane na životinjama su od malog značaja za pacijente. Toksične studije sa ponovljenim dozama su neprimenljive kod životinja zbog razvoja antitela na strane (humane) proteine. Antitrombin ne pokazuje štetne efekte na embrionalni ili fetusni razvoj i nema onkogeno i mutageno svojstvo.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak:

Glukoza

Natrijum-hlorid

Natrijum-citrat, dihidrat

Tris-(hidroksimetil)-aminometan

Rastvarač: voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek ne sme se mešati sa drugim lekovima osim sa priloženim rastvaračem (voda za injekcije)

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe leka je 3 godine.

Nakon rekonstitucije (rastvaranja), lek se mora odmah upotrebiti pošto ne sadrži konzervanse.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi 2-8°C (u frižideru) i ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Za uslove čuvanja leka nakon rekonstitucije (rastvaranja), pogledati odeljak 6.3.

6.5. Priroda is sadržaj pakovanja

Lek Antitrombin III Baxter dostupan je u pakovanjima 500 i.j./10 mL i 1000 i.j./20 mL.

Antitrombin III Baxter , 500 i.j./10 mL, prašak i rastvarač za rastvor za infuziju

Unutrašnje pakovanje leka i rastvarača:

Prašak (antitrombin III koncentrat, humani) je pakovan u bočice od stakla tipa II.

Rastvarač (voda za injekcije) je pakovan u bočice od stakla tip I .

Obe bočice zatvorene su čepom od halogenobutilne gume, a zatim metalnom pertlom i plastičnim poklopcem.

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze:

Jedna bočica sa 500 i.j. praška (antitrombin III koncentrat, humani)

Jedna bočica sa 10 mL rastvarača (voda za injekcije)

Jedna transfer igla

Jedna filter igla

Jedna igla za aeraciju

Jedn igla za jednokratnu upotrebu

Jedan infuzioni set

Uputstvo za lek

Antitrombin III Baxter , 1000 i.j./20 mL, prašak i rastvarač za rastvor za infuziju

Unutrašnje pakovanje leka i rastvarača:

Prašak (antitrombin III koncentrat, humani) je pakovan u bočice od stakla tipa II.

Rastvarač (voda za injekcije) je pakovan u bočice od stakla tip I .

Obe bočice zatvorene su čepom od halogenobutilne gume, a zatim metalnom pertlom i plastičnim poklopcem.

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze:

Jedna bočica sa 1000 i.j. praška (antitrombin III koncentrat, humani)

Jedna bočica sa 20 mL rastvarača (voda za injekcije)

Jedna transfer igla

Jedna filter igla

Jedna igla za aeraciju

Jedn igla za jednokratnu upotrebu

Jedan infuzioni set

Uputstvo za lek

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Priprema leka za upotrebu:

Lek Antitrombin III Baxter rekonstituiše se neposredno pre upotrebe. Za davanje pripremljenog rastvora u vidu infuzije koristi se samo priloženi infuzioni set. Pripremljeni rastvor treba odmah upotrebiti, pošto ne sadrži konzervanse.

Neophodno je obezbediti aseptične uslove tokom procesa rastvaranja leka.

Pre upotrebe, pripremljeni rastvor treba vizuelno pregledati na prisustvo čestica ili promenu boje. Rastvor treba da bude bistar ili slabo opalescentan. Ne upotrebljavati rastvore koji su замуćeni ili imaju talog.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Rastvaranje:

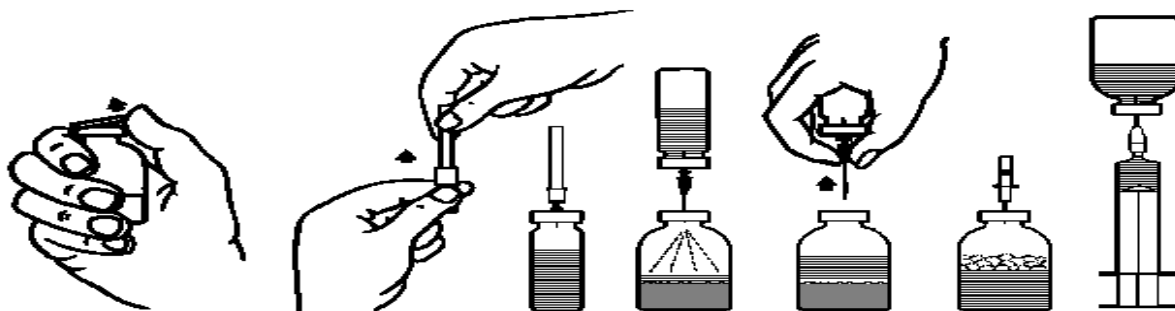
Treba primeniti aseptični postupak!

1. Neotvorenu bočicu sa rastvaračem (voda za injekcije) zagrejati do sobne temperature (najviše do 37°C).
2. Ukloniti zaštitne zatvarače sa bočice sa praškom i bočice sa rastvaračem (slika A) i obrisati oba gumena čepa.
3. Ukloniti zaštitu sa jednog kraja priložene transfer igle okretanjem i povlačenjem (slika B). Ubaciti otkriveni kraj igle kroz gumeni čep na bočici sa rastvaračem (slika C).
4. Ukloniti zaštitu sa drugog kraja transfer igle vodeći računa da se ne dotakne otkriveni kraj igle.
5. Postaviti bočicu sa rastvaračem iznad bočice sa praškom i ubaciti otkriveni kraj transfer igle kroz gumeni čep na bočici sa praškom (slika D). Vakuum će povući rastvarač u bočicu sa praškom.
6. Razdvojiti dve bočice uklanjanjem igle iz bočice sa praškom (slika E). Blago promućkati ili okretati bočicu sa praškom kako bi se ubrzalo rastvaranje.
7. Nakon potpunog rastvaranja praška, ubaciti priloženu iglu za aeraciju (slika F) i sva pena će nestati. Ukloniti iglu za aeraciju.

Primena:

Treba primeniti aseptični postupak!

1. Ukloniti zaštitu sa priložene filter igle (uvrtanjem i povlačenjem) i postaviti iglu na sterilan špric za jednokratnu upotrebu. Povuci rastvor u špric (slika G)
2. Razdvojiti filter iglu od šprica i sa priloženom iglom za jednokratnu primenu ili sa priloženim infuzionim setom polako ubrizgati rastvor intravenski (maksimalna brzina primene: 5 mL/min).
3. Ukoliko nije bilo filtracije za vreme rastvaranja leka, treba upotrebiti priloženi infuzioni set za jednokratnu upotrebu sa odgovarajućim filterom (maksimalna brzina infuzije: 5 mL/min)



slika A

slika B

slika C

slika D

slika E

slika F

slika G

Nakon upotrebe, sve nezapečaćene igle odložiti zajedno sa špricom i infuzionim setom i drugim preostalim materijalom u kutiju leka, da bi sprečili rizik od povrede drugih.

Svaka primena ovog leka treba da se zabeleži u zdravstveni karton pacijenta, korišćenjem priložene samolepljive nalepnice.

7. NOSILAC DOZVOLE

FARMIX DOO BEOGRAD, Koče Kapetana 36, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET:

Antitrombin III Baxter, 500 i.j./10mL: 515-01-03530-16-001

Antitrombin III Baxter, 1000 i.j./20mL: 515-01-03531-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Antitrombin III Baxter, 500 i.j./10mL: 14.11.2006.

Antitrombin III Baxter, 1000 i.j./20mL: 14.11.2006.

Datum obnove dozvole:

Antitrombin III Baxter, 500 i.j./10mL: 20.04.2017.

Antitrombin III Baxter, 1000 i.j./20mL: 20.04.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April 2017.