

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Atenativ[®] 500; 50i.j./mL; prašak i rastvarač za rastvor za infuziju

INN: antitrombin III

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Atenativ 500 je dostupan u vidu praška i rastvarača za rastvor za infuziju koji sadrži 500 i.j. liofilizovanog antitrombina po bočici dobijenog iz humane plazme.

Lek sadrži 50 i.j./mL antitrombina dobijenog iz humane plazme kada se rekonstituiše sa priloženim rastvaračem (voda za injekcije), (500 i.j./ 10 mL).

Jačina (i.j.) se određuje pomoću hromogenog testa opisanog u Evropskoj farmakopeji. Specifična aktivnost leka Atenativ 500 iznosi približno 2,8 i.j./mg proteina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za infuziju.

Prašak: beo ili blago žućkast prašak ili trošna čvrsta masa.

Rastvarač: bistra, bezbojna tečnost bez čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Pacijenti sa kongenitalnom deficijencijom.

- a) Profilaksa duboke venske tromboze i tromboembolije u klinički rizičnim situacijama (naročito tokom hirurške intervencije ili tokom peripartalnog perioda), uz dodatak heparina ukoliko je indikovano.
- b) Prevencija progresije duboke venske tromboze i tromboembolije, uz dodatak heparina ukoliko je indikovano.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka.

Lečenje treba započeti pod nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju pacijenata sa nedostatkom antitrombina.

Kod kongenitalne deficijencije, dozu treba odrediti pojedinačno za svakog pacijenta, uzimajući u obzir porodičnu anamnezu vezano za tromboembolijske događaje, prisutne kliničke faktore rizika i laboratorijske analize.

Broj primenjenih jedinica antitrombina izražava se u internacionalnim jedinicama (i.j.), koje su povezane sa važećim standardom Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za antitrombin. Aktivnost antitrombina u plazmi izražava se kao procenat (u odnosu na normalnu humanu plazmu) ili u internacionalnim jedinicama (u odnosu na Internacionalni standard za antitrombin u plazmi).

Jedna internacionalna jedinica (i.j.) antitrombina ekvivalentna je količini antitrombina u 1 mL normalne humane plazme. Izračunavanje potrebne doze antitrombina zasniva se na empirijskom nalazu da jedna internacionalna jedinica (i.j.) antitrombina po kg telesne mase povećava aktivnost antitrombina u plazmi za približno 1%.

Početna doza se određuje prema sledećoj formuli:

Potreban broj jedinica = telesna masa (kg) x (ciljna vrednost - trenutna aktivnost antitrombina [%]) x 1.

Početna ciljna vrednost aktivnosti antitrombina zavisi od kliničkog stanja. Kada se utvrdi indikacija za nadoknadu antitrombina, doza bi trebalo da bude dovoljna za postizanje ciljne aktivnosti antitrombina i za njeno održavanje na efektivnom nivou. Dozu treba određivati i pratiti pomoću laboratorijskog merenja aktivnosti antitrombina, koje je potrebno sprovesti najmanje dva puta dnevno sve dok se stanje pacijenta ne stabilizuje, a zatim svakodnevno, poželjno neposredno pre naredne infuzije. Prilikom korekcije doze treba uzeti u obzir znakove povećanja potrošnje antitrombina zasnovane na laboratorijskim kontrolama i klinički tok. Aktivnost antitrombina treba održavati iznad 80% tokom trajanja lečenja, izuzev u slučaju kada klinički podaci zahtevaju drugi nivo efektivnosti.

Uobičajena početna doza kod kongenitalne deficijencije iznosi 30-50 i.j./kg.

Nakon toga, dozu, učestalost doziranja i trajanje lečenja treba prilagoditi u skladu sa biološkim podacima i kliničkom situacijom.

Način primene

Lek rastvoriti onako kako je opisano u odeljku 6.6.

Lek treba primeniti intravenskim putem.

Brzina infuzije kod odraslih osoba ne treba da bude veća od 300 i.j./min.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 ili ostatke nakon procesa proizvodnje kako je navedeno u odeljku 5.3.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kao i kod drugih intravenskih proteinskih lekova, moguće su reakcije preosetljivosti alergijskog tipa.

Stanje pacijenata se mora detaljno i pažljivo pratiti i posmatrati radi uočavanja bilo kakvih simptoma tokom trajanja infuzije.

Pacijenti moraju biti informisani o ranim znacima reakcija preosetljivosti uključujući koprivnjaču, generalizovanu urtikariju, stezanje u grudima, zviždanje, hipotenziju i anafilaksu.

Ukoliko se ovi simptomi jave nakon primene leka, potrebno je da se pacijenti obrate svom lekaru.

U slučaju šoka, potrebno je primeniti standardnu medicinsku 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 u cilju otkrivanja specifičnih markera infekcije, kao i sprovođenje efikasnih koraka u proizvodnji za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Uprkos ovim merama, kada se primeni lek proizveden iz humane krvi ili plazme, mogućnost prenošenja infekcija ne može biti u potpunosti isključena. To se takođe odnosi na nepoznate ili novootkrivene viruse i druge patogene.

Smatra se da su preduzete mere efikasne u uklanjanju virusa sa omotačem kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), hepatitis B virus (HBV) i hepatitis C virus (HCV), kao i protiv hepatitis A virusa (HAV) bez omotača.

Mere koje se preduzimaju mogu imati ograničeno delovanje protiv virusa bez omotača kao što je parvovirus B19. Infekcija parvovirusom B19 može biti ozbiljna kod trudnica (infekcija fetusa) i kod pojedinaca sa imunodeficijencijom ili povećanom ertitropoezom (npr. hemolitička anemija).

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

Strogo se preporučuje da se zabeleži ime i broj serije leka svaki put kada se lek Atenativ 500 aplikuje pacijentu, kako bi se održala veza između pacijenta i serijskog broja primljenog leka.

Kliničko i biološko praćenje pri istovremenoj primeni antitrombina i heparinam:

- Radi određivanja doze heparina i izbegavanja prekomernog antikoagulacionog dejstva, preporučuje se redovna kontrola (aPPT, i ako je pogodno anti-FXa aktivnost) u kratkim intervalima, posebno u prvim minutima/satima, posle započete primene antitrombina.

- Dnevno praćenje koncentracije antitrombina u plazmi, u cilju prilagođavanja individualne doze, zbog rizika od smanjenja koncentracije antitrombina tokom produžene terapije sa nefrakcionisanim heparinom.

Ovaj lek sadrži 6,3 -10,5 mmol (ili 144,9-241,5 mg) natrijuma po dozi (30-50 i.j./kg). Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata koji su na dijeti sa kontrolisanim unosom natrijuma.

Pedijatrijska populacija

Podaci iz kliničkih ispitivanja i sistematskih pregleda o primeni leka antitrombin III kod prevremeno rođenih beba u terapiji neodobrene indikacije respiratornog distres sindroma novorođenčadi (IRDS) ukazuju da postoji povećan rizik od intrakranijalnog krvarenja i mortaliteta uz odsustvo dokazane koristi u ovoj populaciji pacijenata.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Heparin: nadoknada antitrombina tokom primene heparina u terapijskim dozama može povećati rizik od krvarenja. Heparin u velikoj meri pojačava dejstvo antitrombina. Poluvreme eliminacije antitrombina može biti značajno smanjeno pri istovremenoj terapiji sa heparinom zbog ubrzane potrošnje antitrombina. Stoga istovremena primena heparina i antitrombina kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja mora biti praćena klinički i biološki.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Iskustvo vezano za bezbednost upotrebe humanog antitrombina tokom trudnoće je ograničeno.

Atenativ 500 treba davati tokom trudnoće i dojenja ženama sa nedostatkom antitrombina samo kada je to apsolutno indikovano, uzimajući u obzir da trudnoća donosi dodatni rizik od tromboembolijskih događaja kod ovih pacijenata.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Atenativ 500 nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Reakcije preosetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu da uključe angioedem, žarenje i peckanje na mestu davanja infuzije, jezu, crvenilo, generalizovanu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, uznemirenost, tahikardiju, stezanje u grudima, trnjenje, povraćanje, zviždanje prilikom disanja) zabeležene su retko, a u nekim slučajevima mogu da se razviju u tešku anafilaksu (uključujući šok). U retkim slučajevima zabeležena je povišena telesna temperatura.

Za informacije o bezbednosti od virusa videti odeljak 4.4.

Tabela u nastavku teksta daje pregled neželjenih reakcija na lek koje su identifikovane tokom primene leka Atenativ 500. Zbog toga što je izveštavanje o neželjenim reakcijama nakon stavljanja leka u promet dobrovoljno i zbog toga što podaci dolaze iz populacije čija se veličina ne može precizno odrediti, učestalost ovih neželjenih reakcija na lek procenjena je kao nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka):

MedDRA klasifikacija	Neželjena reakcija
Poremećaji imunskog sistema	Anafilaktička reakcija Anafilaktički šok Anafilaktoidna reakcija Preosetljivost
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Povišena telesna temperatura Reakcija na mestu injekcije

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 nikakvi simptomi predoziranja kod upotrebe antitrombina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antitrombotička sredstva (antikoagulansi), heparinski antikoagulansi

ATC šifra: B01AB02

Antitrombin, glikoprotein sa 432 aminokiseline od 58 kD, pripada grupi serpina (inhibitor serin proteaze). On je jedan od najvažnijih prirodnih inhibitora koagulacije krvi. Faktori koji su najsnažnije inhibirani su trombin i faktor Xa, ali takođe i faktori kontaktne aktivacije, intrinzički sistem i kompleks faktor VIIa/tkivni faktor. Aktivnost antitrombina u velikoj meri pojačava heparin, a antikoagulaciono dejstvo heparina zavisi od prisustva antitrombina. Antitrombin ima dva funkcionalno značajna domena. Prvi sadrži reaktivni centar i obezbeđuje mesto cepanja za proteinaze kao što je trombin, što je preduslov za formiranje stabilnog kompleksa proteinaza-inhibitor. Drugi je domen za vezivanje glikozaminoglikana koji je odgovoran za interakciju sa heparinom i srodnim supstancama, što ubrzava inhibiciju trombina. Kompleksi inhibitor-koagulacioni enzim se eliminišu putem retikuloendotelijalnog sistema. Aktivnost antitrombina kod odraslih iznosi 80-120% dok su nivoi kod novorođenčadi oko 40-60%.

Postoji nekoliko manjih studija o sindromu diseminovane intravaskularne koagulacije (DIC), sepsi, preeklampsiji, terapiji akutne limfoblastne leukemije L-asparaginazom, venookluzivnoj bolesti, hirurškim zahvatima pri kojima se koristi aparat srce-pluća, u kojima je primena antitrombina pokazala pozitivno delovanje na parametre koagulacije. U ovim studijama nisu dokazana ubedljiva dejstva na morbiditet i mortalitet. U takozvanoj Kybersept studiji, koja je uključivala više od 2300 pacijenata sa sepsom, nije bilo nikakvih razlika u mortalitetu kod onih koji su lečeni antitrombinom u odnosu na placebo.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetičke studije sa lekom Atenativ 500 su pokazale da je prosečno biološko poluvreme eliminacije oko 3 dana. Poluvreme eliminacije se može skratiti na približno 1,5 dan ukoliko se istovremeno primenjuje terapija heparinom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Atenativ 500 sadrži u tragovima supstance tributil-fosfat i oktaksinol, koje se koriste za inaktivaciju virusa tokom procesa proizvodnje. U pretkliničkim studijama ove supstance su ispoljile delovanje samo pri izlaganju koje se smatra dovoljno velikim u odnosu na maksimalnu izloženost kod ljudi, što ukazuje na malu kliničku relevantnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak:

natrijum-hlorid;
humani albumin;
N-acetiltriptofan;
kaprilna kiselina.

Rastvarač:

voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek ne treba mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Hemijska i fizička stabilnost rekonstituisnog rastvora je pokazana tokom 48 sati na 2 do 30°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, lek treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, za vreme čuvanja i uslove čuvanja pre upotrebe biće odgovoran korisnik, a obično to ne treba da bude duže od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim ukoliko rekonstitucija nije obavljena u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2°C-8°C). Bočice držati u kartonskoj kutiji radi zaštite od svetlosti.

Tokom roka upotrebe ovaj lek se može čuvati na temperaturi do 25°C do mesec dana, bez ponovnog stavljanja u frižider tokom tog perioda, a ukoliko se nakon tog perioda ne upotrebi mora se baciti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje

Prašak u bočici (staklo tipa II) sa zatvaračem (bromobutil guma) i rastvarač u bočici (staklo tipa I) sa zatvaračem (bromobutil guma).

Spoljašnje pakovanje

Složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa praškom (500 i.j.) i 1 bočica sa vodom za injekcije (10mL) i Uputstvo za lek.

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

Liofilizovani prašak se rekonstituiše u sterilnoj vodi za injekcije.

Lek Atenativ 500 se nakon rekonstitucije može pomešati sa izotoničnim rastvorom natrijum-hlorida (9 mg/mL) i/ili izotoničnim rastvorom glukoze (50 mg/mL) u staklenim bočicama za infuziju ili u plastičnim kontejnerima.

Normalno, rastvor je bistar ili blago opalescentan. Nemojte koristiti rastvore koji su zamućeni ili sadrže talog.

Odbacite sav neiskorišćen rastvor.

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

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

PREDSTAVNIŠTVO OCTAPHARMA AG BEOGRAD-VOŽDOVAC
Koste Jovanovića 53, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02212-18-001

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

Datum prve dozvole: 06.09.2013.

Datum obnove dozvole: 15.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2019.