

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Atenativ 50 IU/ml prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Atenativ je ve formě prášku a rozpouštědla pro infuzní roztok s obsahem 500 IU nebo 1000 IU lyofilizovaného antitrombinu vyrobeného z lidské plazmy v jedné injekční lahvičce.

Po rekonstituci přiloženým rozpouštědlem (voda pro injekci), obsahuje výsledný produkt 50 IU/ml antitrombinu derivovaného z lidské plazmy, tj. 10 ml (500 IU), 20 ml (1000 IU), Účinnost (IU) se stanovuje chromogenní zkouškou podle Evropského lékopisu. Specifická aktivita Atenativu je přibližně 2,8 IU/mg bílkoviny.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička s 500 IU obsahuje 35 mg sodíku.

Jedna injekční lahvička s 1000 IU obsahuje 71 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok.

Atenativ se dodává v lyofilizované formě jako bílá nebo téměř bílá, hygroskopická, drobná hmota nebo prášek. Rozpouštědlo pro rekonstituci lyofilizovaného prášku je voda pro injekci, což je čirá bezbarvá kapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Pacienti s vrozeným deficitem.

- a) Profylaxe hluboké žilní trombózy a tromboembolie v klinicky rizikových situacích (zvláště během chirurgického zákroku nebo v peripartum), ve spojitosti s podáváním heparinu, je-li indikováno.
- b) Prevence progresu hluboké žilní trombózy a tromboembolie ve spojitosti s podáváním heparinu, je-li indikováno.

Pacienti se získaným deficitem antitrombinu (viz body 4.4 a 5.1).

Atenativ je indikován k léčbě dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Antitrombin má být podáván pouze po konzultaci s lékařem se specializací v oboru koagulace.

Dávkování

V případě vrozeného deficitu je dávkování individuální pro každého pacienta se zřetelem na rodinnou anamnézu a s ohledem na tromboembolické události, faktory aktuálního klinického rizika a laboratorní výsledky.

Dávkování a doba substituční terapie získaného deficitu závisí na hladině antitrombinu v plazmě, přítomnosti známek zvýšení antitrombinové aktivity, na výchozím onemocnění a závažnosti klinického stavu. Množství, jaké se má podat a frekvence aplikace má být založena na klinické účinnosti a na laboratorním posouzení každého případu individuálně.

Počet podaných jednotek antitrombinu je vyjádřen v mezinárodních jednotkách (IU), které jsou založeny na současném standardu stanoveném WHO pro antitrombin. Aktivita antitrombinu v plazmě se vyjadřuje buď v procentech (ve vztahu k normální lidské plazmě), anebo v mezinárodních jednotkách (ve vztahu k mezinárodnímu standardu pro antitrombin v plazmě).

Jedna mezinárodní jednotka (IU) aktivity antitrombinu je ekvivalentem množství antitrombinu v 1 ml zdravé lidské plazmy. Výpočet potřebné dávky antitrombinu je založen na empirickém zjištění, že podání 1 mezinárodní jednotky (IU) antitrombinu na 1 kg tělesné hmotnosti zvýší antitrombinovou aktivitu v plazmě o cca 1 % (korekční faktor).

Počáteční dávka se stanoví podle vzorce:

Potřebný počet jednotek = tělesná hmotnost (kg) x (cílová hladina - současná aktivita antitrombinu [%]).

Aktivita antitrombinu, které se na počátku léčby snažíme dosáhnout, závisí na klinické situaci. Když je prokázána indikace substituce antitrombinu, má být dávka dostatečná k dosažení cílové aktivity antitrombinu a k udržení účinné hladiny. Dávkování je nutno stanovit a sledovat na základě laboratorních měření aktivity antitrombinu, která je třeba provádět nejméně dvakrát denně až do doby, kdy je pacient stabilizován, a následně jednou denně, nejlépe těsně před další infuzí. Při korekci dávky je nutno přihlížet jak ke známkám zvýšení antitrombinové aktivity v laboratorních testech, tak i ke klinickému průběhu onemocnění. Aktivitu antitrombinu je nutno po celou dobu léčby udržovat nad 80 %, pokud z konkrétní klinické situace nevyplývá jiná účinná hladina.

U vrozeného deficitu je obvyklá počáteční dávka 30-50 IU/kg.

Následně se dávkování, četnost podávání a délka léčby upraví podle biologických dat a klinického stavu.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin a jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Atenativ nebyla u pacientů s renální insuficiencí nebo poruchou funkce jater stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Atenativ u pediatrické populace nebyla dosud stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje

Způsob podání

Návod k rekonstituci naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Přípravek se podává intravenózně.

Rychlost podání infuze pro dospělé nesmí přesáhnout 300 IU/min.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na rezidua z výrobního procesu, jak je uvedeno v bodě 5.3.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V případě získaného deficitu antitrombinu obecně snížená hladina samotného antitrombinu, např. v důsledku poruchy syntézy, nemá být důvodem k substituci, pokud je pacient ve stabilizovaném klinickém stavu.

Jako u každého intravenózního proteinového přípravku může i zde dojít k hypersenzitivním reakcím alergického typu. Během infuze je nutno pacienty důkladně monitorovat a pečlivě sledovat výskyt jakýchkoliv symptomů. Pacienty je třeba informovat o prvotních známkách hypersenzitivních reakcí včetně vyrážky, kopřivky na celém těle, svírání na prsou, dýchavičnosti, hypotenze a anafylaxe.

Pokud se tyto příznaky po podání přípravku vyskytnou, musí pacienti kontaktovat ošetřujícího lékaře.

V případě šoku je nutná obvyklá lékařská pomoc.

Standardní opatření pro předcházení infekcí způsobených používáním léčivých přípravků připravených z lidské krve nebo plazmy zahrnují výběr dárců, vyšetření jednotlivých odběrů a poolů plazmy na specifické markery infekce a zařazení účinných postupů inaktivace/odstranění virů do výrobního procesu. Přes tato opatření nelze v případech podávání léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy vyloučit možnost přenosu infekčních agens. Platí to i pro neznámé či nově se objevující viry a jiné patogeny.

Tato opatření jsou považována za účinná pro obalené viry jako je např. virus lidské imunodeficience (HIV), virus hepatitidy B (HBV), virus hepatitidy C (HCV) a pro neobalený virus hepatitidy A. Přijatá opatření mohou mít omezené účinky proti virům bez obalu, např. parvoviru B19. Infekce způsobená parvovirem B19 může být závažná pro těhotné ženy (infekce plodu) a pro jedince s poruchou imunity či zvýšenou erytropoézou (např. v případě hemolytické anémie).

U pacientů, kteří pravidelně/opakovaně dostávají antitrombinové přípravky vyrobené z lidské plazmy, je třeba zvážit vhodnou vakcinaci (hepatitida A a B).

Velmi se doporučuje při každém podání přípravku Atenativ pacientovi zaznamenat název přípravku a číslo šarže k uchování vazby mezi pacientem a příslušnou šarží přípravku.

Klinické a biologické sledování při současném podávání antitrombinu a heparinu:

- pro upravení dávky heparinu a předcházení nadměrné hypokoagulaci je třeba pravidelně provádět kontroly stupně antikoagulace (APPT a kde je to vhodné aktivitu anti-FXa), v krátkých intervalech a zvláště během prvních minut/hodin po začátku užívání antitrombinu.
- denní měření hladin antitrombinu pro upravení individuální dávky vzhledem k riziku snížení hladin antitrombinu u dlouhodobého léčení nefracionovaným heparinem.

Tento léčivý přípravek obsahuje 35 mg (Atenativ 500) nebo 71 mg (Atenativ 1000) sodíku v injekční lahvičce, což odpovídá 1,8% nebo 3,6% doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Pediatrická populace

Údaje z klinických studií a systematických revizí ohledně použití antithrombinu III k léčbě předčasně narozených dětí v neschválené indikaci syndromu dechové tísně novorozence (Infant Respiratory Distress Syndrome, IRDS) svědčí o zvýšeném riziku intrakraniálního krvácení a mortality při nepřítomnosti prokázaného příznivého účinku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Heparin: doplňování antitrombinu během podávání heparinu v terapeutických dávkách zvyšuje riziko krvácení. Účinek antitrombinu výrazně zvyšuje heparin. Biologický poločas antitrombinu lze značně snížit doprovodnou léčbou heparinem v důsledku rychlejší přeměny antitrombinu. Paralelní podávání heparinu a antitrombinu pacientovi se zvýšeným rizikem krvácení proto musí být klinicky a biologicky monitorováno.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Zkušenosti s bezpečností produktů s lidským antitrombinem pro použití v těhotenství jsou omezené. Atenativ lze podávat těhotným a kojícím ženám s deficitem antitrombinu pouze v případě zcela jasné indikace a je třeba uvážit, že těhotenství u těchto pacientek zvyšuje riziko tromboembolické příhody.

Těhotenství

O použití antitrombinu u těhotných žen jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje. Dostupné údaje nenaznačují škodlivé účinky na matku nebo dítě. Studie na zvířatech provedené na potkanech neprokázaly škodlivé účinky na porod, embryonální / fetální a postnatální vývoj.

Kojení

Není známo, zda se antitrombin nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Nelze vyloučit riziko u kojenců. Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/zdržet se léčby Atenativem, přičemž je nutno uvážit výhody kojení pro dítě a výhody léčby pro ženu.

Fertilita

K dispozici nejsou žádné informace týkající se možných účinků antitrombinu na fertilitu muže nebo ženy.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Atenativ nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Hypersenzitivita a alergické reakce (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a píchání v místě podání infuze, zimnici, návaly horka, kopřivku na celém těle, bolest hlavy, vyrážku, hypotenzi, netečnost, nevolnost, nervozitu, zrychlení srdeční činnosti, svírání na prsou, brnění, zvracení, dýchavičnost) byly pozorovány vzácně, avšak v některých případech mohou přecházet do závažné anafylaxe (včetně šoku). Ve vzácných případech byla pozorována horečka.

Informace o virové bezpečnosti najdete v bodě 4.4.

V následující tabulce je uveden přehled nežádoucích účinků zjištěných při užívání přípravku Atenativ. Jelikož hlášení nežádoucích účinků po uvedení přípravku na trh je dobrovolné a informace pocházejí z populace neznámé velikosti, byla četnost těchto nežádoucích účinků vyhodnocena jako není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Kód MedDRA	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce Anafylaktický šok Anafylaktoidní reakce Hypersenzitivita
Psychiatrické poruchy	Úzkost
Poruchy nervového systému	Závrať
Srdeční poruchy	Tachykardie
Cévní poruchy	Krvácení Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha Průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alergická dermatitida Kopřivka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Zrudnutí Horečka Reakce v místě vpichu Hyperhidróza

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci 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

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování antitrombinem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika, heparinová skupina, ATC kód: B01AB02

Antitrombin, a 58 kD, glykoprotein aminokyseliny 432, patří do nadčeledi serpin (inhibitor serin proteáz). Je to jeden z nejdůležitějších přirozených inhibitorů krevní koagulace. Nejvíce inhibovanými faktory jsou trombin a faktor Xa, ale také faktory kontaktní aktivace, vnitřní systém a faktor VIIa/souhrn tkáňových faktorů. Aktivita antitrombinu se výrazně zvyšuje heparinem a antikoagulační účinek heparinu závisí na přítomnosti antitrombinu. Antitrombin obsahuje dvě funkčně důležité domény. První obsahuje reaktivní centrum a zajišťuje místo štěpení pro proteinázy jako trombin, nezbytnou podmínku pro formování stabilního komplexu inhibitoru proteinázy. Druhá doména váže glykosaminoglykan, který je zodpovědný za interakci s heparinem a příbuznými látkami, a urychluje inhibici trombinu. Komplexy enzymů a inhibitorů koagulace jsou odstraňovány retikuloendotelovým systémem. Aktivita antitrombinu je u dospělých osob 80–120 % a u novorozenců okolo 40–60 %. U vrozeného deficitu antitrombinu jde o zhruba 50 %. Hodnota, při které se získaný nedostatek antitrombinu stává klinicky důležitým, se může lišit v závislosti na etiologii. V přítomnosti sepse se hodnota < 50-60 % spojuje s nepříznivou prognózou.

Existuje několik menších studií o syndromu DIC (Diseminovaná intravaskulární koagulace), sepsi, preeklampsii, aplikaci L-asparaginázy při léčbě akutní lymfoblastické leukémie, venookluzivním onemocnění, operaci s použitím přístroje pro mimotělní oběh, kde podávání antitrombinu mělo pozitivní účinky na koagulační parametry. Přesvědčivé účinky na nemocnost a úmrtnost nebyly v těchto případech dokumentovány.

Klinické hodnocení KyberSept, randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená, prospektivní studie fáze III, definovalo populace pacientů se sepsí, pro jejichž přežití byla přínosná léčba vysokou dávkou koncentráту antitrombinu. Tyto populace zahrnovaly pacienty se sepsí s vysokým rizikem úmrtí a pacienty, jimž nebyl současně podáván heparin. Pro pacienty se syndromem DIC nebo pacienty s vysokým rizikem úmrtí, jimž nebyl současně podáván heparin, byla léčba ještě přínosnější.

Ve studii KyberSept bylo 2 314 pacientů se sepsí randomizováno buď k podávání 30 000 IU antitrombinu po dobu 4 dní (n = 1 157) nebo placebo (n = 1 157). Analýza podskupiny 698 (698/2 314) pacientů (placebo = 346, antitrombin = 352), kterým nebyl v léčebné fázi (den 1-4) současně podáván heparin, zjistila, že mortalita do 28 dnů byla nižší u antitrombinu než u placeba (37,8 % oproti 43,6 %; absolutní snížení: 5,8 %; poměr rizika: 0,860 [95% CI 0,725-1,019]), což se zvyšovalo až do hodnoty mortality do 90 dnů (44,9 % oproti 52,5 %; absolutní snížení: 7,6 %; poměr rizika: 0,851 [0,735-0,987]). V rámci této podskupiny bylo identifikováno 563 pacientů (placebo = 277, antitrombin = 286), u nichž byl k dispozici dostatek údajů ke stanovení syndromu DIC. Ve výchozím stavu mělo syndrom DIC 40,7 % pacientů (229/563). Ve srovnání s placebem došlo u pacientů se syndromem DIC léčených antitrombinem k významnému absolutnímu snížení mortality, a to o 14,6 % (p = 0,024) u mortality do 28 dnů a o 16,2 % (p = 0,015) u mortality do 90 dnů.

V analýze jiné podskupiny pacientů s vysokým rizikem úmrtí (předpokládaná mortalita 30-60 %) při vstupu do studie (1 008/2 314; antitrombin = 490; placebo = 518) byla hodnota mortality do 28 dnů ve srovnání s placebem v léčebné skupině s antitrombinem 36,9 % oproti 40,7 % (poměr rizika [95% CI], 0,907 [0,776-1,059]), u mortality do 56 dnů 42,0 % oproti 48,8 % (0,859 [0,750-0,985]) a u mortality do 90 dnů 45,5 % oproti 51,6 % (0,883 [0,777-1,005]). U pacientů, jimž nebyl současně podáván heparin (antitrombin = 140, placebo = 162), byl léčebný účinek ve prospěch antitrombinu výraznější než u pacientů, jimž byl heparin současně podáván. Bez současně podávaného heparinu bylo absolutní snížení mortality ve skupině s antitrombinem oproti skupině s placebem 8,7 % u mortality do 28 dnů (35,7 % oproti 44,4 % (poměr rizika 0,804; 95% CI 0,607-1,064)) a 12,3 % u mortality do 90 dnů (42,8 % oproti 55,1 % (poměr rizika 0,776; 95% CI 0,614-0,986)).

V hodnocení KyberSept byly velké krvácivé příhody pozorovány u 5,7 % subjektů ve skupině s placebem (celkem n = 1 155) oproti 10,0 % subjektů léčených antitrombinem (celkem n = 1 161); relativní riziko (95% CI) dosáhlo hodnoty 1,75 (1,31-2,33). U podskupiny bez současně podávaného heparinu nedosáhl rozdíl statistické významnosti (4,6 % u placeba (celkem n = 345) oproti 7,9 % u antitrombinu (celkem n = 354), RR 1,71 (0,95-3,07)). V jiných studiích nebylo podávání antitrombinu spojeno se zvýšeným rizikem krvácení.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické studie Atenativu udávají průměrný biologický poločas přibližně 3 dny. Poločas se může snížit přibližně na 1,5 dne v případě souběžné léčby heparinem.

Plazmatický poločas antitrombinu v plazmě se může u získaného deficitu antitrombinu za určitých klinických podmínek zvýšené spotřeby snížit na hodiny, např. u závažné sepsy a diseminované intravaskulární koagulace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Atenativ obsahuje stopové množství chemických látek tributylfosfátu a octoxynolu, které se používají při výrobě pro inaktivaci virů. V neklinických studiích byly účinky těchto nečistot pozorovány pouze při expozicích považovaných za dostatečně překračující maximální expozici pro člověka a neměly velký klinický význam.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Atenativ:

- chlorid sodný
- lidský albumin
- acetyltryptofan
- kyselina oktanová

Rozpouštědlo/ředicí kapalina: voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky (injekční lahvička).

Rekonstituovaný roztok lze uchovávat až 12 hodin při pokojové teplotě (15 až 25 °C).

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 2 až 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek ihned použit. Není-li přípravek ihned použit, odpovídá za dobu a podmínky uchovávání před použitím uživatel, přičemž doba uchovávání nesmí překročit 24 hodin při teplotě 2 až 8°C, pokud nebyla rekonstituce prováděna v kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C–8°C). Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Během doby použitelnosti může být přípravek uchováván při teplotě 25 °C až po dobu 1 měsíce, přípravek během této doby nesmí být ukládán zpět do chladničky, není-li potom použit, musí být zlikvidován.

Pokyny pro uchovávání léčivého přípravku po jeho rekonstituci viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Prášek v inj. lahvičce (sklo typu II) se zátkou (brombutylová pryž) a rozpouštědlo v inj. lahvičce (sklo typu I) se zátkou (brombutylová pryž).

Atenativ 500 IU: 1 inj. lahvička s práškem (500 IU) a 1 inj. lahvička s vodou na injekci (10 ml)

Atenativ 1000 IU: 1 inj. lahvička s práškem (1000 IU) a 1 inj. lahvička s vodou na injekci (20 ml)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Lyofilizovaný prášek se rekonstruuje ve sterilní vodě pro injekci.

Po rekonstituci lze Atenativ smísit s izotonickým roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) a/nebo izotonickým roztokem glukózy (50 mg/ml) ve skleněných infuzních lahvičkách i v plastických obalech.

Atenativ nesmí být používán po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu.

Roztok je za běžných podmínek čirý nebo mírně opalescentní. Nepoužívejte roztoky zakalené nebo s usazeninou.

Doba rekonstituce činí maximálně 5 minut. Produkt musí být použit co nejdříve po rekonstituci, nejdéle během 12 hodin, je-li uchováván při teplotě 15 až 25 °C.

Veškerý nepoužitý roztok zlikvidujte.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Octapharma (IP) SPRL
Allée de la Recherche 65
1070 Anderlecht
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

16/266/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 5. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 7. 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 2. 2024