

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atenativ, 50 j.m./ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Atenativ to proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworów do infuzji zawierający liofilizowaną antytrombinę uzyskiwaną z osocza ludzkiego w ilości 500 lub 1000 jednostek na fiolkę.

Po rekonstytucji w 10 ml (500 j.m.), 20 ml (1000 j.m.) wody do wstrzykiwań produkt zawiera 50 j.m./ml antytrombiny ludzkiej pochodzącej z osocza.

Moc produktu leczniczego (j.m.) określono metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista Atenativ wynosi około 2,8 j.m./mg białka.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

Atenativ występuje w postaci liofilizatu, jako biały lub żółtawy proszek lub twarda, krucha masa. Rozpuszczalnikiem do odtworzenia liofilizowanego proszku jest woda do wstrzykiwań, która ma wygląd przezroczystego i bezbarwnego płynu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Pacjenci z wrodzonym niedoborem.
 - a) Profilaktyka zakrzepicy żył głębokich oraz choroba zakrzepowo-zatorowa w sytuacjach ryzyka klinicznego (szczególnie podczas zabiegów chirurgicznych lub podczas okresu okołoporodowego) w połączeniu z heparyną, o ile istnieją wskazania do jej podawania.
 - b) Profilaktyka rozwoju zakrzepicy żył głębokich oraz choroby zakrzepowo-zatorowej w skojarzeniu z heparyną, zgodnie ze wskazaniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych.

Leczenie powinno się rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu chorych z niedoborami antytrombiny.

Fizjologia

Dawkę leku powinno się ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta z uwzględnieniem wywiadu rodzinnego pod kątem incydentów zatorowo-zakrzepowych, obecnych czynników ryzyka klinicznego oraz wyników badań laboratoryjnych.

Dawkowanie oraz czas trwania leczenia są uzależnione od ciężkości choroby i stanu klinicznego. Dawkowanie zależy od indywidualnych potrzeb pacjenta, zgodnie z wynikami badań lekarskich i laboratoryjnych.

Jedna jednostka antytrombiny III odpowiada ilości antytrombiny III znajdującej się w 1 ml puli normalnego ludzkiego osocza. To stężenie uzyskuje się na poziomie 100%. Podanie 1 jednostki antytrombiny III na kilogram masy ciała powoduje wzrost stężenia (aktywności) antytrombiny o około 1 %.

Wymagana dawka jest obliczana według następującego wzoru:

Liczba jednostek (dawka) = masa ciała (kg) x (100 – aktualna aktywność antytrombiny III (w %)).

Początkowo należy osiągnąć aktywność antytrombiny III na poziomie co najmniej 100%, a następnie utrzymywać ją podczas terapii na poziomie powyżej 80 %.

Dawkę należy ustalić po określeniu aktywności antytrombiny III u pacjenta.

Badanie określające aktywność należy przeprowadzać przynajmniej dwa razy dziennie do czasu, kiedy u pacjenta wystąpi stabilizacja, po czym przeprowadzać raz dziennie i zawsze bezpośrednio przed następnym wlewem preparatu. Należy zwrócić uwagę, że okres półtrwania antytrombiny III w osoczu może ulec znacznemu skróceniu na skutek pewnych zdarzeń klinicznych, takich jak rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe.

Sposób podawania

Instrukcje dotyczące rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Powoli wstrzykiwać lub wlewać roztwór dożylnie.

Prędkość wlewu dla dorosłych pacjentów nie powinno przekraczać 300 j.m./min.

Preparat powinien być podany w ciągu 12 godzin.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję aktywną lub jakikolwiek składnik wymieniony w punkcie 6.1 lub pozostałości z procesu produkcji opisano w punkcie 5.3.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku innych dożylnych produktów białkowych, istnieje ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Pacjentów należy ściśle monitorować i uważnie obserwować pojawienie się jakichkolwiek objawów niepożądanych podczas infuzji. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących wysypkę, uogólnioną pokrzywkę, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia krwi oraz anafilaksję.

W razie wystąpienia reakcji alergicznej lub anafilaktycznej należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie lub wlew. Należy postępować zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi leczenia wstrząsu anafilaktycznego.

W przypadku podawania produktów z krwi lub osocza ludzkiego nie można całkowicie wykluczyć ryzyka przeniesienia chorób zakaźnych. Dotyczy to również patogenów nieznanego pochodzenia. Ryzyko przeniesienia chorób zakaźnych jest jednak niższe dzięki:

- doborze dawców na podstawie wywiadu oraz badaniom przesiewowym oddanych puli osocza pod kątem HBsAg oraz przeciwciał przeciw HIV i HCV;
- badaniu puli osocza pod kątem obecności materiału genomowego HCV;

- zastosowanym w procesie produkcji procedurom inaktywacji/usunięcia, zatwierdzonym przy użyciu modeli wirusowych. Procedury te uważa się za skuteczne dla wirusów HIV, HCV, HBV oraz HAV.

Skuteczność procedur inaktywacji/usunięcia wirusa może być ograniczona w stosunku do pewnych wirusów bezotoczkowych, takich jak parwowirus B19.

Należy rozważyć odpowiednie szczepienia (przeciwno wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B) u pacjentów z wrodzonym niedoborem przy regularnym przyjmowaniu koncentratów antytrombiny osocza ludzkiego.

Zaleca się, by dla dobra pacjentów przy każdorazowym podaniu preparatu Atenativ zapisać w miarę możliwości nazwę oraz numer serii produktu.

Nadzór kliniczny i biologiczny podczas stosowania antytrombiny wraz z heparyną:

- Aby ustalić właściwą dawkę heparyny i uniknąć nadmiernego zmniejszenia krzepliwości, należy regularnie, a w szczególności w pierwszych minutach/godzinach od podania antytrombiny, oceniać skuteczność leczenia antykoagulacyjnego (aPTT i w razie konieczności aktywność czynnika anty FXa).
- Codziennie oceniać poziom antytrombiny w celu ustalenia pojedynczej dawki z uwagi na ryzyko zmniejszenia poziomów antytrombiny podczas przedłużonego leczenia heparyną niefrakcjonowaną.

Ten preparat zawiera 6,3 do 10,5 mmol (albo 144,9 do 241,5 mg) sodu na dawkę (30 do 50 j.m./kg), należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Heparyna: zastąpienie antytrombiny podczas leczenia heparyną w dawkach terapeutycznych zwiększa ryzyko krwawienia. Efekt leczenia antytrombiną zwiększa się znacząco przy podawaniu heparyny. Okres półtrwania antytrombiny może zostać w sposób istotny skrócony przy jednoczesnym leczeniu heparyną wskutek wzmożonego zużycia antytrombiny. Z tego względu jednoczesne podanie heparyny oraz antytrombiny u chorych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia wymaga monitorowania klinicznego i biologicznego i zachowania należytej ostrożności. W razie decyzji o stosowaniu heparyny, należy podawać wyłącznie heparynę niefrakcjonowaną, w małych dawkach.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak dostatecznych danych w zakresie stosowania produktów ludzkiej antytrombiny w okresie ciąży.

Atenativ można podawać u kobiet z niedoborem antytrombiny w okresie ciąży i karmienia piersią jedynie w przypadku wyraźnych wskazań, uwzględniając zwiększone ryzyko zdarzeń zatorowo-zakrzepowych u tych chorych podczas ciąży.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn

Atenativ nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W rzadkich przypadkach obserwowano nadwrażliwość i reakcje alergiczne (do których mogą należeć obrzęk naczynioruchowy, pieczenie oraz świąd w miejscu podania, dreszcze, uderzenie krwi do głowy, uogólniona pokrzywka, ból głowy, wysypka, spadek ciśnienia krwi, letarg, nudności, niepokój, częstoskurcz, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty i świszczący

oddech), które w pewnych przypadkach mogą rozwinąć się w reakcję anafilaktyczną (włącznie ze wstrząsem anafilaktycznym). Rzadko obserwowano gorączkę. Więcej informacji odnośnie bezpieczeństwa wirusowego można znaleźć w punkcie 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Aleje Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Brak doniesień o przypadkach przedawkowania antytrombiny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki antytrombinowe, grupa heparyn, kod ATC: B01AB02

Antytrombina, glikoproteina składająca się z 432 aminokwasów, o masie 58 kD, należy do superrodziny serpin (inhibitorów proteazy serynowej). Jest jednym z najważniejszych naturalnych inhibitorów krzepnięcia krwi. W największym stopniu hamuje trombinę oraz czynnik Xa, ale także czynniki aktywacji przez kontakt, czynniki wewnątrzpochodnego toru aktywacji układu krzepnięcia oraz czynnik VIIa/kompleks czynnika tkankowego. Aktywność antytrombiny zwiększa się znacząco w obecności heparyny, natomiast efekt antykoagulacyjny heparyny zależy od obecności antytrombiny. Antytrombina zawiera dwie ważne czynnościowo domeny. Pierwsza zawiera centrum reaktywne i stanowi miejsce cięcia proteinaz, takich jak trombina, warunek wstępny tworzenia trwałego kompleksu proteinaza-inhibitor. Drugą jest domena wiążąca glikozaminoglikany, odpowiadająca za interakcje z heparyną i podobnymi substancjami, co przyspiesza hamowanie trombiny. Kompleksy inhibitor-enzym układu krzepnięcia są usuwane przez układ siateczkowo-śródbłonkowy. Prawidłowa aktywność antytrombiny u dorosłych wynosi 80-120%, a u noworodków kształtuje się na poziomie około 40-60%.

Istnieje kilka mniejszych badań dotyczących zespołu wykrzepiania śródnacyniowego (DIC), posocznicy, stanu przedrzucawkowego, terapii L-asparaginazą ostrej białaczki limfoblastycznej, zamknięcia naczyń żylnych, zabiegów chirurgicznych z użyciem aparatury operacyjnych w krążeniu pozaustrojowym, w których wykazano, że podanie antytrombiny korzystnie wpływa na parametry krzepnięcia. Przy okazji tych badań nie przedstawiono przekonujących efektów w zakresie chorobowości i śmiertelności. W tak zwanym badaniu Kybersept z użyciem placebo, obejmującym ponad 2300 chorych na posocnicę, nie wykazano wpływu antytrombiny na śmiertelność leczonych nią pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyczne badania preparatu Atenativ wykazały, że jego średni okres półtrwania biologicznego wynosi ok. 3 dni. Okres półtrwania może być skrócony do ok. 1,5 dnia w przypadku jednoczesnego podawania heparyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Atenativ zawiera śladowe ilości związków chemicznych, takich jak fosforan tributyłu oraz oktoksynol, stosowanych podczas produkcji do inaktywacji wirusów. W badaniach nieklinicznych obserwowano wpływ tych zanieczyszczeń jedynie w przypadku ekspozycji, które znacząco przekraczały dopuszczalne maksimum, co wskazuje na niewielkie znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek, ludzka albumina, N-acetylotryptofan i kwas kaprylowy.
Rozpuszczalnik/rozciennezalnik: woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata (fiolki do infuzji).

Po rekonstytucji produkt leczniczy wykazuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 48 godzin, jeżeli jest przechowywany w temperaturze od 2°C do 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli lek nie zostanie zużyty zaraz po odtworzeniu, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania produktu przed jego zastosowaniem ponosi użytkownik. Jeżeli proces odtwarzania przeprowadzono w udokumentowany sposób w kontrolowanych warunkach aseptycznych, lek można przechowywać w temperaturze od 2 do 8°C przez okres nie dłuższy niż 24 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Fiolki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C przez okres do jednego miesiąca, bez ponownego umieszczania go w tym okresie w lodówce. Jeżeli po tym czasie produkt nie zostanie zużyty, należy go wyrzucić.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek w fiolce (szkło typu II) z korkiem (guma bromobutyłowa) oraz rozpuszczalnik w fiolce (szkło typu I) z korkiem (guma bromobutyłowa)

Atenativ 500 j.m.: 1 fiolka z proszkiem (500 j.m.) oraz 1 fiolka z wodą do wstrzykiwań (10 ml)

Atenativ 1000 j.m.: 1 fiolka z proszkiem (1000 j.m.) oraz 1 fiolka z wodą do wstrzykiwań (20 ml)

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Liofilizowany proszek jest odtwarzany w jałowej wodzie do wstrzykiwań.

Po rekonstytucji Atenativ można mieszać z izotonicznym roztworem chlorku sodu (9 mg/ml) i izotonicznym roztworem glukozy (50 mg/ml) w szklanych fiolkach do infuzji oraz plastikowych pojemnikach.

Atenativ nie należy stosować po upływie daty ważności podanej na opakowaniu.

W typowej sytuacji roztwór jest klarowny lub lekko opalizujący. Nie należy stosować mętnych roztworów lub roztworów z osadem.

Czas rozpuszczania wynosi do 5 minut. Po sporządzeniu roztworu produkt należy zużyć możliwie jak najszybciej i nie później niż w ciągu 12 godzin.

Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

Produkty niewykorzystane lub odpady należy wyrzucać zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Octapharma (IP) Limited
The Zenith Building
26 Spring Gardens
Manchester
M2 1AB
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14708

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.06.2008

Data przedłużenia pozwolenia: 27.07.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.02.2014