

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atenativ 500 IU infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Atenativ 1000 IU infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi infuusiokuiva-aine pullo sisältää: 500 IU tai 1000 IU humaani antitrombiini III:a.
Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen vahvuus on 50 IU/ml.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 500 IU:n injektio-pullo sisältää 36 mg natriumia.

Yksi 1000 IU:n injektio-pullo sisältää 72 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Infuusiokuiva-aine on valkoinen tai hieman kellertävä, homogeeninen, steriili, kylmäkuivattu jauhe, joka sisältää ihmisen plasmasta saatua antitrombiinia ja albumiinia.

Valmis liuos sisältää 50 IU antitrombiinia ml:ssa, ja sen pH on 6,5–7,5. Liuos on kirkas tai hieman opalisoiva.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Antitrombiinin puutteen korvaushoitoon.

Perinnöllistä antitrombiinin puutetta sairastaville tromboosin ja keuhkoembolian ehkäisemiseksi kirurgisten toimenpiteiden, raskauden ja synnytyksen aikana sekä terapeuttisesti tromboosissa, keuhkoemboliassa ja disseminoituneessa intravaskulaarisessa koagulaatiossa.

Atenativ-valmistetta käytetään verenhytymisjärjestelmän normalisoimiseen potilailla, joilla on hankinnainen antitrombiinin puute, vakava hytymishäiriö, esimerkiksi disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, tai raskauskomplikaatioita. Atenativ helpottaa perussairauden hoitoa. Sitä voidaan antaa harkinnan mukaan plasmafereesin yhteydessä potilaille, joilla antitrombiinin pitoisuus on alle 80 %.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloitusta valvoo lääkäri, joka on erikoistunut antitrombiinin puutetta sairastavien potilaiden hoitoon.

Annostus

Pediatriset potilaat

Tietoja ei ole saatavilla.

Perinnöllistä antitrombiinin puutetta sairastavien potilaiden annos määrätään yksilöllisesti, ja määrityksessä otetaan huomioon suvussa esiintyneet tromboemboliset tapahtumat, kliiniset riskitekijät ja laboratoriokokeiden tulokset.

Annetut antitrombiiniannokset ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU) WHO:n antitrombiinia koskevan standardin mukaisesti. Plasman antitrombiinipitoisuus ilmoitetaan joko prosentteina (antitrombiinipitoisuudesta ihmisen normaalissa plasmassa) tai kansainvälisinä yksikköinä (plasman antitrombiinimäärää koskevan kansainvälisen standardin mukaisesti).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) antitrombiinia vastaa antitrombiinin määrää yhdessä millilitrassa ihmisen normaalia plasmata. Tarvittavan antitrombiiniannoksen laskeminen perustuu siihen empiiriseen löydökseen, että yksi kansainvälinen yksikkö (IU) antitrombiinia painokiloa kohden kohottaa plasman antitrombiinipitoisuutta noin prosentilla (1 %).

Aloitusannos määritetään seuraavan kaavan avulla:

Tarvittavat yksiköt = potilaan paino (kg) x (tavoitetaso – todellinen antitrombiinipitoisuus [%]).

Hoidon alkaessa antitrombiinin tavoitepitoisuus riippuu kliinisestä tilanteesta. Kun antitrombiinin korvaushoidon tarve on todettu, annoksen pitää olla riittävän suuri, jotta tavoitepitoisuus saavutetaan ja tehokas taso saadaan ylläpidettyä. Annoksen määrityksen ja seurannan täytyy perustua antitrombiinipitoisuutta mittaaviin laboratoriokokeisiin, joita on tehtävä vähintään kaksi kertaa päivässä, kunnes potilaan tila on vakaa, ja sen jälkeen kerran päivässä, mieluiten juuri ennen seuraavaa infuusiota. Annoksen muuttamisessa on otettava huomioon antitrombiinipitoisuuden muutokset sekä laboratoriokokeiden että kliinisen tilan perusteella. Antitrombiinipitoisuuden on oltava yli 80 % koko hoidon ajan, paitsi jos jokin muu taso on tarpeen kliinisin perustein.

Perinnöllisessä antitrombiinin puutteessa aloitusannos on 30-50 IU/kg.

Sen jälkeen annos, antoväli ja hoidon kesto määritetään biologisten tietojen ja kliinisen tilanteen mukaan.

Perinnöllinen antitrombiini III:n puute

Hoito

Atenativ-hoitoa jatketaan vähintään viikon ajan, ja se yhdistetään tavanomaiseen antikoagulanttihoitoon.

Estohoito

Leikkaukset. Ensimmäinen annos annetaan juuri ennen leikkausta ja seuraava 12 tunnin kuluttua. Tämän jälkeen annostus määräytyy potilaan plasman antitrombiinipitoisuuden perusteella. Hoidon kesto on yksilöllinen ja riippuu toimenpiteen suuruudesta.

Raskaus ja synnytys. Perinnöllistä antitrombiinin puutetta sairastavalle aloitetaan ihonalainen hepariinihoito heti raskauden toteamisen jälkeen. Plasman antitrombiinipitoisuutta seurataan koko raskauden ajan jollakin antitrombiinitestillä.

Hepariinia annetaan aluksi 12 500 IU kaksi kertaa päivässä. Plasman hepariinipitoisuutta seurataan hepariinitestillä tai vaihtoehtoisesti määrittämällä APTT-aika. Näyte otetaan juuri ennen injeksiota eli 12 tuntia edellisen hepariini-injektion jälkeen. Plasman hepariinipitoisuuden pitää olla 0,10-0,20 IU/ml tai APTT-ajan pidentynyt 5-10 sekuntia. Edellä mainitut testit tehdään kerran viikossa raskausviikoilla 1-4, joka toinen tai kolmas viikko 20. raskausviikkoon saakka, joka toinen viikko viikoilla 20-28 ja joka viikko kahden viimeisen kuukauden aikana. Trombosyytit lasketaan kerran kuukaudessa ja aina ennen synnytystä. Pitkäaikaiseen hepariinihoitoon liittyvä osteoporoosin vaara on huomioitava.

Päivää ennen suunniteltua synnytystä hepariiniannosta pienennetään siten, että potilas saa 5 000 IU hepariinia ihon alle kahdesti päivässä; samalla annetaan 50 IU Atenativ-valmistetta painokiloa kohti. Synnytyksen aikana ja jälkeen plasman antitrombiinipitoisuuden on oltava yli 80 prosenttiyksikköä, kunnes suun kautta aloitettava antikoagulanttihoito on saavuttanut terapeuttisen tason. Tarvittava

annos on yleensä 30 IU Atenativ-valmistetta painokiloa kohti vuorokaudessa. Antikoagulanteilla annettavaa estohoitoa tulisi jatkaa 8-12 viikkoa synnytyksen jälkeen.

Hankinnainen antitrombiinin puute

Hoito

Atenativ-valmisteella hoidetaan hankinnaista antitrombiinin puutetta, disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota ja muita vakavia hyytymishäiriöitä (esim. sepsiksen, trauman, maksasairauden tai raskauskomplikaatioiden yhteydessä). Hoidolla pyritään nopeuttamaan verenhiyytymisjärjestelmän toiminnan normalisoitumista.

Hoidon tavoitteena on suurentaa veren antitrombiinipitoisuus normaaliksi ja ylläpitää vähintään 80 %:n pitoisuus koko hoidon ajan. Antitrombiinipitoisuus määritetään aluksi vähintään kaksi kertaa vuorokaudessa, myöhemmin kerran vuorokaudessa jollakin antitrombiinitestillä. Atenativ annostellaan yksilöllisesti. Hoitoa jatketaan, kunnes hyytymisarvot ovat normalisoituneet.

Sepsis-potilaita, joilla on disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio tai hankinnainen antitrombiinin puute, on aiemmin hoidettu jääplasmalla ja hepariinilla. Hepariinin merkitys Atenativ valmisteella hoidetun sepsiksen yhteydessä on asetettu kyseenalaiseksi.

Antitrombiinihoito vahvistaa hepariinin antikoagulanttivaikutusta potilaalla, jonka antitrombiinipitoisuus on ollut pieni. Jos hepariinia ja Atenativ valmistetta annetaan samanaikaisesti, on otettava huomioon vuotovaaran suureneminen ja seurattava tarkoin hepariinin pitoisuutta tai APTT-aikaa. Hepariiniansios pidetään kohtuullisena: aluksi infusoidaan laskimoon 10-20 IU/kg:n kyllästysannos ja sen jälkeen 100-200 IU/kg vuorokaudessa jatkuvana laskimoinfuusiona.

Hepariinin annossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaan maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt tai hän on iäkäs. Hepariinia ei pidä käyttää vaikeassa hypertensiossa ja trombosytopeniassa.

Plasmafereesi. Atenativ-hoidolla normalisoidaan antitrombiinipitoisuus ennen plasmafereesiä.

Antotapa

Valmiste liuotetaan kohdassa 6.6 annettujen ohjeiden mukaan.

Valmiste annetaan laskimoon.

Infuusionopeus aikuisille ei saa olla yli 300 IU/min.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten kaikkia laskimoon annettavia proteiinivalmisteita käytettäessä allergiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia. Potilaan tilaa on seurattava tarkasti ja oireita tarkkailtava huolellisesti koko infuusion ajan. Potilaille on kerrottava, että yliherkkyysreaktion ensimmäisiä merkkejä ovat nokkosihottuma, yleistynyt nokkosihottuma, hengenahdistus, hengityksen vinkuminen, verenpaineen lasku ja anafylaksia.

Jos mainittuja oireita ilmenee valmisteen annon jälkeen, on otettava yhteys lääkäriin.

Sokki hoidetaan voimassa olevien ohjeiden mukaan.

Ihmisen verestä tai plasmasta valmistettavien lääkkeiden välityksellä siirtyvien infektioiden tartuntavaaran estämiseksi on käytössä yhteisesti sovittuja toimintatapoja. Näitä ovat luovuttajien valinta, yksittäisten luovutusten ja plasmapoolien testaaminen tiettyjen infektiomarkkereiden suhteen sekä tehokkaat valmistuksen aikaiset vaiheet, joiden avulla inaktivoidaan / poistetaan viruksia. Näistä

varotoimista huolimatta, annettaessa ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, ei taudinaiheuttajien siirtymismahdollisuutta voi sulkea täysin pois. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia ja muita patogeeneja.

Käytettyjä menetelmiä pidetään tehokkaina vaipallisia viruksia vastaan, joita ovat esimerkiksi immuunikatovirus (HIV), hepatiitti B -virus (HBV) ja hepatiitti C -virus (HCV), sekä vaipatonta hepatiitti A -virusta (HAV) vastaan. Menetelmät eivät välttämättä tehoa vaipattomiin viruksiin kuten esim. parvovirus B19:ään. Parvovirustartunta saattaa olla vakava raskaana oleville naisille (sikiön saama tartunta) ja henkilöille, joilla on immuunipuutos tai lisääntynyt punasolujen tuotanto (esim. hemolyyttinen anemia).

Tarvittavia rokotuksia (A- ja B-hepatiitti) on syytä harkita potilaille, joille annetaan säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta valmistettuja antitrombiinivalmisteita.

On suositeltavaa, että aina annettaessa Atenativ-valmistetta potilaalle valmisteen nimi ja eränumero merkitään muistiin, jotta potilas ja tuote-erä voidaan yhdistää toisiinsa.

Kliininen ja biologinen tutkimus antitrombiinin käytöstä yhdessä hepariinin kanssa:

- Antikoagulaation tasoa on tarkkailtava säännöllisesti (määrittämällä APTT ja tarvittaessa tekijän Xa aktiivisuus) hepariinin annoksen säätämiseksi ja veren hyytyvyyden liiallisen vähenemisen estämiseksi. Tason määrittämiseksi on otettava verinäytteet säännöllisesti ja tiheään, etenkin antitrombiini-infuusion alun jälkeisten ensimmäisten minuuttien ja tuntien aikana.
- Antitrombiinitaso on mitattava päivittäin yksilöllisen annoksen säätämiseksi, koska antitrombiinitaso voi laskea, jos potilas saa fraktioimatonta hepariinia pitkään.

Tämä lääkevalmiste sisältää 36 mg (500 IU) tai 72 mg (1000 IU) natriumia per injektioampulli, mikä vastaa 1,8 % tai 3,6 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Pediatriset potilaat

Tiedot kliinisistä tutkimuksista ja systemaattisista katsauksista, joissa on tutkittu antitrombiini III:n käyttöä keskosten vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymän (RDS-taudin) hoitoon hyväksytystä käyttöaiheesta poiketen, viittaavat suurentuneeseen kallonsisäisen verenvuodon ja kuolleisuuden riskiin ilman näyttöä hoidon hyödystä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Hepariini vaikuttaa antitrombiini III:n tehoon huomattavasti. Tämä saattaa pienentää antitrombiini III:n puoliintumisaikaa merkittävästi. Verenvuotovaara suurenee, jos potilaalle annetaan hepariinia, silloin kun antitrombiini III:n pitoisuus on normalisoitumassa. Hepariinin samanaikaista antoa potilaalle, jonka verenvuotovaara on suurentunut, on harkittava erittäin tarkoin. Hyytymistekijöiden, erityisesti antifaktori Xa:n aktivoituneen muodon tai APTT-ajan, vaikutusta sekä antitrombiini III:n pitoisuutta (aktiivisuutta) on seurattava tarkoin.

4.6 Raskaus ja imetys

Ihmisen plasmasta saatavan antitrombiini III:n käytön turvallisuutta raskausaikana ei ole varmistettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

Eläinkokeista saadut tiedot ovat riittämättömät, jotta valmisteen käyttö voitaisiin todeta turvalliseksi lisääntymiskyvyn, sikiön kehityksen, raskauden kulun ja peri- ja postnataalisen kehityksen suhteen.

Antitrombiini III:a voidaan käyttää raskaus- ja imetysaikana, jos sitä pidetään välttämättömänä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu.

4.8 Haittavaikutukset

Valmiste voi joskus aiheuttaa yliherkkyyttä ja allergisia reaktioita (kuten esim. angioedeema, injektiokohdan polte tai pistely, vilunväristykset, punoitus, yleistynyt nokkosihottuma, päänsärky, nokkosihottuma, hypotensio, uneliaisuus, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, rinnanahdistus, kihelmöinti, oksentelu, hengityksen vinkuminen), jotka voivat joissain tapauksissa kehittyä vakavaksi anafylaktiseksi reaktioksi (mukaan lukien sokki). Joissain harvoissa tapauksissa on havaittu kuumetta.

Virusturvallisuus, ks. kohta 4.4.

Oheisessa taulukossa on yleiskatsaus Atenativ-valmisteen käytön yhteydessä esiintyneistä haittavaikutuksista. Haittavaikutusten esiintymistiheydestä ei voida antaa luotettavaa arviota, koska tiedot ovat peräisin tapaustutkimuksista ja pienemmistä tutkimuksista, kirjallisuudesta ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen saaduista kokemuksista, eivätkä lähteiden potilasmäärät ole täten tiedossa.

Elinjärjestelmän luokka (MedDRA)	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Immuunijärjestelmä	anafylaktinen sokki anafylaktinen reaktio yliherkkyys anafylaksian kaltainen reaktio
Psyykkiset häiriöt	ahdistuneisuus
Sydän	sydämenpysähdys takykardia
Verisuonisto	verenvuoto tromboosi matala verenpaine korkea verenpaine
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengityksen heikentyminen hengenahdistus hengityksen vinkuminen
Ruoansulatuselimistö	oksentelu ripuli vatsakipu pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudος	nokkosihottuma allerginen ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelkipu selkäkipu lihaskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	rintakipu vilunväristykset kuume injektiokohdan reaktio punoitus liikahikoilu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta johtuvia komplikaatioita ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitrombiini, ATC-koodi: B01AB02

Antitrombiini III on glykoproteiini, jonka molekyylipaino on 58 000. Se on muodostunut peptidiketjusta, jossa on kolme rikkisiltaa. Antitrombiini III on tärkein veren hyytymistä estävä tekijä, ja se on identtinen hepariinin kofaktori I:n kanssa, jota ilman hepariinilla ei ole antikoagulanttivaikutusta. Antitrombiini estää trombiinin lisäksi myös tekijöiden IX, X, XI ja XII aktivoituneita muotoja, ts. kaikkia aktivoituneita hyytymisentsyymejä.

Atenativ valmistetaan alkuperältään pohjoismaisesta ihmisen plasmasta ja puhdistetaan hepariini-Sepharose-geelillä affiniteettikromatografian avulla. Jokaisesta valmistukseen käytetystä plasmayksiköstä varmistetaan, ettei se sisällä hepatiitti-B-pinta-antigeenia (HBsAg) tai hepatiitti C:n, HIV-1- ja HIV-2-antigeenejä. Lisäksi jokaisesta plasmayksiköstä määritetään ALAT-arvo. Virustartunnan vaaran pienentämiseksi edelleen plasman käsittelyyn kuuluu myös viruksen kemiallinen inaktivointi TNBP- ja Triton X-100 (S/D) -käsittelyillä sekä Atenativ-valmisteen lämpökäsittely 60 °C:ssa 10 tunnin ajan. Teoriassa virustartunnan riskiä ei voida kuitenkaan täysin poissulkea.

5.2 Farmakokineetiikka

Antitrombiinin biologinen puoliintumisaika on 3 vuorokautta. Heparinihoito ja tietyt hyytymishäiriöt, kuten disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, lyhentävät antitrombiinin puoliintumisaikaa. Antitrombiinin normaali pitoisuus plasmassa on noin 0,15 g/l. Antitrombiinipitoisuudet ilmoitetaan IU/ml plasmatai prosentteina antitrombiinin pitoisuudesta normaalissa ihmisen plasmassa. Yksi IU/ml antitrombiinia vastaa 100 %. Antitrombiinipitoisuus on vastasyntyneillä pienempi kuin aikuisilla. Yksilöllinen vaihtelu on suuri, mutta julkaistujen tutkimusten mukaan pitoisuudet ovat keskimäärin noin 0,5 IU/ml plasmatai.

Perinnöllistä antitrombiinin puutetta sairastavilla pitoisuus on noin 50 % normaaliarvosta (eli 0,5 IU/ml aikuisilla ja 0,3 IU/ml vastasyntyneillä); pitoisuus tosin vaihtelee. Näillä henkilöillä on suuri tromboosivaara etenkin leikkausten, infektioiden, raskauden, ehkäisytablettien käytön ja pitkäaikaisen vuodelevon yhteydessä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Humaani antitrombiini III on olennainen osa ihmisen plasmatai. Yhden annoksen toksisuustesteillä on vain vähän merkitystä, eikä niiden perusteella ole mahdollista arvioida annosten toksisuutta tai letaalisuutta tai annostehon suhdetta. Toistetuilla annoksilla tehtyjä eläinkokeita ei voida soveltaa käytäntöön vasta-ainemuodostuksen vuoksi.

Antitrombiini III:lla ei ole todettu sikiötoksisia, onkogeenisia tai mutageenisia vaikutuksia.

Eläinkokeissa ei ole todettu merkkejä akuutista toksisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ihmisen albumiini
Natriumkloridi
N-asetyylitryptofaani
Kapryylihapo

Liutin: injektioneisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi sekoitetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia 2-30 °C:ssa.

Mikrobiologisesti kannalta käyttövalmiiksi sekoitettu valmiste on käytettävä mahdollisimman pian. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Yleisesti säilyvyys on enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei sekoittaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2-8 °C). Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamaton pakkaus säilyy huoneenlämmössä (alle 25 °C) kuukauden ajan pakkauksessa mainittuun viimeiseen käyttöpäivämäärään asti. Valmistetta ei saa tämän jälkeen laittaa takaisin jääkaappiin, vaan se on hävitettävä, jos sitä ei käytetä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Infuusiokuiva-aine on tyyppin II lasisessa injektiopullossa ja siinä on sulkija (bromobutyylikumia) ja repäisykorkkisinetti (alumiinia). Liutin (injektioneisiin käytettävä vesi) on tyyppin I lasisessa injektiopullossa ja siinä on sulkija (bromobutyylikumia).

Atenativ 500 IU: 1 injektiopullo kuiva-ainetta (500 IU) ja 1 injektiopullo injektioneisiin käytettävää vettä (10 ml).

Atenativ 1000 IU: 1 injektiopullo kuiva-ainetta (1000 IU) ja 1 injektiopullo injektioneisiin käytettävää vettä (20 ml).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kuiva-aine sekoitetaan vahvuutensa mukaisesti 10 ml:aan tai 20 ml:aan injektioneisiin käytettävää vettä. Valmiin liuoksen pH on 6,5–7,5, ja siinä on 50 IU antitrombiinia / ml. Käyttövalmis liuos voidaan sekoittaa infuusiota varten isotoniseen 9 mg/ml natriumkloridiliuokseen tai isotoniseen 50 mg/ml glukoosiliuokseen sekä lasi- että muovipulloissa. Älä käytä valmistetta pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Liuos on normaalisti kirkas tai hieman opalisoiva. Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai siinä on sakkaa.

Käyttövalmiiksi sekoittamiseen menee korkeintaan viisi minuuttia. Sekoittamisen jälkeen valmiste on käytettävä mahdollisimman pian ja viimeistään 48 tunnin kuluessa. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9035

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.6.1985 (500 IU), 6.2.1996 (1000 IU)
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.6.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atenativ 500 IU pulver och vätska till infusionsvätska, lösning
Atenativ 1 000 IU pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 500 IE eller 1 000 IE humant antitrombin III. Styrkan på den färdigberedda lösningen är 50 IE/ml.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje 500 IE injektionsflaska innehåller 36 mg natrium.

Varje 1 000 IE injektionsflaska innehåller 72 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning.

Infusionspulvret är ett vitt eller svagt gulaktigt, homogent, sterilt, frystorkat pulver som innehåller antitrombin och albumin från human plasma.

Den färdiga lösningen innehåller 50 IE antitrombin per ml och har ett pH på 6,5–7,5. Lösningen är klar eller lätt opalescent.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ersättningsterapi för antitrombinbrist.

För förebyggande av trombos och lungemboli hos patienter med ärftlig antitrombinbrist under kirurgiska ingrepp, graviditet och förlossning samt terapeutiskt vid trombos, lungemboli och disseminerad intravaskulär koagulation.

Atenativ används för att normalisera koagulationssystemet hos patienter med förvärvad antitrombinbrist, allvarlig koagulationsstörning som disseminerad intravaskulär koagulation eller graviditetskomplikationer. Atenativ underlättar behandling av den underliggande sjukdomen. Det kan efter bedömning administreras i samband med plasmaferes till patienter med antitrombinnivåer under 80 %.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör påbörjas under överinseende av en läkare med erfarenhet av att behandla patienter med antitrombinbrist.

Dosering

Pediatrisk population

Inga data finns tillgängliga.

Vid ärftlig antitrombinbrist bör doseringen anpassas individuellt för varje patient med hänsyn till hereditet för tromboemboliska händelser, föreliggande kliniska riskfaktorer och aktuella laboratorievärden.

Antalet antitrombindoser som administreras uttrycks i internationella enheter (IE), vilka hänför sig till den nuvarande WHO-standard för antitrombin. Antitrombinaktivitet i plasma uttrycks antingen i procent (i förhållande till antitrombinaktiviteten i normal human plasma) eller i internationella enheter (i förhållande till den internationella standarden för antitrombin i plasma).

En internationell enhet (IE) antitrombinaktivitet motsvarar mängden antitrombin i en ml normal human plasma. Beräkningen av den erforderliga dosen antitrombin baseras på den empiriska iakttagelsen att 1 internationell enhet (IE) antitrombin per kg kroppsvikt höjer antitrombinaktiviteten i plasma med cirka 1 %.

Initialdosen fastställs med hjälp av följande formel:

Erforderliga enheter = kroppsvikt (kg) x (önskad nivå – uppmätt antitrombinaktivitet [%]).

Den initiala önskade antitrombinaktiviteten beror på den kliniska situationen. När behovet av antitrombinsubstitution är fastställt ska dosen vara tillräckligt stor för att uppnå önskad antitrombinaktivitet och upprätthålla en effektiv nivå. Dosen bör bestämmas och monitoreras på basis av laboratorieuppmätt antitrombinaktivitet, vilken bör mätas minst två gånger per dag till dess patienten stabiliserats, därefter en gång per dag, helst omedelbart före nästa infusion. Vid en dosjustering bör hänsyn tas till både tecken på ökad antitrombinomsättning enligt laboratoriekontroller och det kliniska förloppet. Antitrombinaktiviteten bör hållas över 80 % under hela behandlingstiden, såvida inte kliniska omständigheter indikerar att en annan effektiv nivå bör eftersträvas.

Vanlig startdos vid medfödd brist är 30-50 IE/kg kroppsvikt.

Därefter ska dos, administreringsintervall liksom behandlingens längd anpassas till biologiska data och kliniskt tillstånd.

Ärftlig antitrombin III-brist

Behandling

Atenativ-behandlingen fortsätter i minst en vecka och kombineras med standardantikoagulansbehandling.

Profylax

Kirurgi. Den första dosen ges strax före operationen och nästa dos 12 timmar efter operationen.

Därefter bestäms dosen av patientens antitrombinnivå i plasma. Behandlingens längd är individuell och beror på operationens storlek.

Graviditet och förlossning. Hos patienter med ärftlig antitrombinbrist påbörjas subkutan heparinbehandling så snart graviditeten är konstaterad. Antitrombinnivåerna i plasma övervakas under hela graviditeten med ett antitrombinprov.

Heparin administreras initialt med 12 500 IE två gånger dagligen. Heparinkoncentrationen i plasma övervakas genom ett heparintest eller alternativt genom att bestämma APTT-tiden. Ett prov tas strax före injektionen, dvs. 12 timmar efter den föregående heparininjektionen. Plasmaheparinkoncentrationen ska vara 0,10-0,20 IE/ml eller APTT-tiden förlängd med 5-10 sekunder. Ovanstående tester utförs en gång i veckan under graviditetsveckorna 1-4, varannan eller var tredje vecka fram till vecka 20, varannan vecka under veckorna 20-28 och varje vecka under graviditetens sista två

månader. Trombocyterna räknas en gång i månaden och alltid före förlossningen. Risken för osteoporos i samband med långvarig heparinbehandling bör beaktas.

Dagen före den planerade förlossningen minskas heparindosen till 5 000 IE heparin subkutant två gånger dagligen, samtidigt med 50 IE Atenativ per kg kroppsvikt. Under och efter förlossningen ska plasmakoncentrationen av antitrombin vara över 80 procentenheter tills den orala antikoagulationen har nått en terapeutisk nivå. Den nödvändiga dosen är vanligtvis 30 IE Atenativ per kg kroppsvikt och dag. Antikoagulansprofylax ska fortsätta i 8–12 veckor efter förlossningen.

Förvärvad antitrombinbrist

Behandling

Atenativ används för att behandla förvärvad antitrombinbrist, disseminerad intravaskulär koagulation och andra allvarliga koagulationsstörningar (t.ex. vid sepsis, trauma, leversjukdom eller graviditetskomplikationer). Behandlingen syftar till att påskynda normaliseringen av koagulationssystemets funktion.

Syftet med behandlingen är att höja blodets antitrombinnivåer till det normala och att bibehålla en koncentration på minst 80 % under hela behandlingen. Antitrombinnivån bestäms först minst två gånger om dagen och senare en gång om dagen med hjälp av ett antitrombinprov. Atenativ doseringen är individuell. Behandlingen fortsätter tills koagulationsnivåerna har normaliserats.

Sepsispatienter med disseminerad intravaskulär koagulation eller förvärvad antitrombinbrist har tidigare behandlats med isplasma och heparin. Heparins betydelse vid sepsis som behandlas med Atenativ har ifrågasatts.

Antitrombinbehandling förstärker den antikoagulerande effekten av heparin hos patienter med låg antitrombinnivå. Om heparin och Atenativ administreras samtidigt ska den ökade blödningsrisken beaktas och heparinkoncentrationen eller APTT-tiden övervakas noggrant. Heparindosen ska hållas rimlig: man inleder med en intravenös mätnadsdos på 10-20 IE/kg följt av 100-200 IE/kg dagligen som kontinuerlig intravenös infusion.

Försiktighet bör iaktas vid administrering av heparin till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion eller till äldre patienter. Heparin bör inte användas vid svår hypertoni och trombocytopeni.

Plasmaferes. Atenativ-behandling används för att normalisera antitrombinkoncentrationen före plasmaferes.

Administreringssätt

Lös upp beredningen enligt anvisningar i avsnitt 6.6.

Läkemedlet ska administreras intravenöst.

Infusionshastigheten till vuxna ska inte överskrida 300 IE per minut.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Liksom med andra proteinberedningar för intravenös administrering kan allergiska överkänslighetsreaktioner förekomma. Patienter måste övervakas noga och symtom observeras under hela infusionsperioden. Patienterna ska informeras att de första tecknen på en överkänslighetsreaktion är urtikaria, generaliserad urtikaria, dyspné, väsande andning, blodtrycksfall och anafylaxi.

Om sådana symtom uppträder efter administrering, ska de omedelbart kontakta en läkare.

Chock behandlas i enlighet med gällande riktlinjer.

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus samt andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV) och för icke höljeförsedda hepatit A-virus (HAV). Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus som parvovirus B19. Parvovirus B19 infektion kan vara allvarlig för gravida kvinnor (infektion av foster) och för patienter med immunbrist eller ökad produktion av röda blodkroppar (t ex vid hemolytisk anemi).

Adekvat vaccinering (hepatit A och B) rekommenderas för patienter som regelbundet/upprepat behandlas med plasmaderiverade antitrombinprodukter.

Det rekommenderas bestämt att varje gång Atenativ ges till en patient skall produktnamn och satsnummer noteras för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens satsnummer.

Klinisk och biologisk övervakning när antitrombin används tillsammans med heparin:

- För att justera heparindosen och för att undvika uttalad hypokoagulabilitet bör kontroller av antikoagulationens omfattning (APPT och, när det är indicerat, anti-FXa-aktivitet) genomföras regelbundet med täta intervaller och framför allt de första minuterna/timmarna efter det att antitrombin börjat användas.
- Daglig mätning av antitrombinnivåerna för att justera den individuella dosen, detta på grund av risken för en minskning av antitrombinnivåerna vid långtidsbehandling med icke-fraktionerat heparin.

Detta läkemedel innehåller 36 mg (500 IE) eller 72 mg (1000 IE) natrium per injektionsflaska, vilket motsvarar 1,8% eller 3,6% av WHO:s rekommenderade maximala dagliga natriumintag av 2 g natrium.

Pediatrisk population

Data från kliniska prövningar och systematiska granskningar avseende användningen av antitrombin III för behandlingen av prematura spädbarn vid den icke godkända indikationen IRDS (Infant Respiratory Distress Syndrome) tyder på en ökad risk för intrakraniell blödning och mortalitet men ingen påvisad nytta.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Heparin har en betydande inverkan på effekten av antitrombin III. Detta kan minska halveringstiden för antitrombin III avsevärt. Blödningsrisken ökar om patienten får heparin när koncentrationen av antitrombin III återgår till det normala. Samtidig administrering av heparin till en patient med ökad blödningsrisk bör övervägas mycket noggrant. Effekten av koagulationsfaktorer, särskilt den aktiverade formen av antifaktor Xa eller APTT-tiden, och koncentrationen (aktiviteten) av antitrombin III bör övervakas noggrant.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Säkerheten vid användning av antitrombin III från human plasma under graviditet har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar.

Data från djurstudier är otillräckliga för att dra slutsatsen att användningen av produkten är säker med avseende på reproduktionsförmåga, fosterutveckling, graviditetsresultat samt peri- och postnatal utveckling.

Antitrombin III kan användas under graviditet och amning om det anses nödvändigt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har observerats.

4.8 Biverkningar

Överkänslighet eller allergiska reaktioner har observerats även om detta är ovanligt. Dessa kan inkludera angioödem, brännande och stickande känsla vid infusionsstället, frossa, hudrodnad, generaliserad urtikaria, huvudvärk, urtikaria, hypotension, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryck över bröstet, stickningar, kräkningar och väsande andning. I sällsynta fall kan dessa utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock). I sällsynta fall har feber observerats.

Virussäkerhet, se avsnitt 4.4.

Följande tabell ger en översikt över biverkningar som identifierats vid användning av Atenativ. Eftersom dessa reaktioner hämtats från fallbeskrivningar och mindre studier, publicerad litteratur och postmarketeringfarenheter och därmed från en population av osäker storlek, kan en tillförlitlig frekvens av dessa händelser inte fastställas.

Organsystem (MedDRA)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet	anafylaktisk chock anafylaktisk reaktion överkänslighet anafylaxiliknande reaktion
Psykiska störningar	ångest
Hjärtat	hjärtstillestånd takykardi
Blodkärl	blödning trombos hypotension hypertension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	andnöd dyspné väsande andning
Magtarmkanalen	kräkningar diarré magsmärtor illamående
Hud och subkutan vävnad	urtikaria allergisk dermatit
Muskuloskeletal systemet och bindväv	artralgi ryggsmärtor myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	bröstsmärtor frossa feber reaktion vid injektionsstället

rodnad hyperhidros

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga symptom på överdosering med antitrombin har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antitrombin. ATC-kod: B01AB02

Antitrombin III är ett glykoprotein med molvikt 58 000. Den består av en peptidkedja med tre svavelbindningar. Antitrombin III är den viktigaste antikoagulanter och är identisk med heparinkofaktor I, utan vilket heparin inte har någon antikoagulerande effekt. Förutom trombin hämmar antitrombin även de aktiverade formerna av faktorerna IX, X, XI och XII, dvs. alla aktiverade koagulationsenzym.

Atenativ framställs av human plasma av nordiskt ursprung och renas på en heparin-Sefarogel genom affinitetskromatografi. Varje plasmaenhet som används för preparatet kontrolleras för att säkerställa att den inte innehåller hepatit B-antigen (HBsAg) eller hepatit C-, HIV-1- och HIV-2-antigen. Dessutom bestäms ett ALAT-värde för varje plasmaenhet. För att ytterligare minska risken för virusinfektion omfattar plasmabehandlingen även kemisk inaktivering av viruset genom behandling med TNBP och Triton X-100 (S/D) samt värmebehandling av Atenativ vid 60 °C i 10 timmar. I teorin kan man dock inte helt utesluta risken för virusinfektion.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den biologiska halveringstiden för antitrombin är 3 dagar. Heparinbehandling och vissa koagulationsstörningar, såsom disseminerad intravaskulär koagulation, förkortar halveringstiden för antitrombin. Den normala koncentrationen i plasma av antitrombin är cirka 0,15 g/l. Antitrombin-koncentrationerna uttrycks som IU/ml plasma eller som en procentandel av antitrombin-koncentrationen i normal humant plasma. En IU/ml antitrombin motsvarar 100 %. Antitrombinnivåerna är lägre hos nyfödda än hos vuxna. Det finns en stor individuell variation, men publicerade studier tyder på genomsnittliga koncentrationer på cirka 0,5 IE/ml plasma.

Hos personer med ärftlig antitrombinbrist är koncentrationen ungefär 50 % av den normala (dvs. 0,5 IE/ml hos vuxna och 0,3 IE/ml hos nyfödda), även om koncentrationen varierar. Dessa personer löper stor risk att drabbas av trombos, särskilt i samband med kirurgi, infektioner, graviditet, användning av preventivmedel och långvarig sängvila.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Humant antitrombin III är en viktig del av humant plasma. Toxicitetstester med enstaka doser är av begränsat värde och utgör inte en grund för bedömning av dosers toxicitet eller dödlighet eller dos-effektförhållandet. Djurförsök med upprepade doser är inte genomförbara på grund av antikropps bildning.

Inga foetotoxiska, onkoga eller mutagena effekter har observerats med antitrombin III.

Inga tecken på akut toxicitet har observerats i djurstudier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Humant albumin
Natriumklorid
N-acetyltryptofan
Kaprylsyra

Vätska: vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Den kemiska och fysikaliska stabiliteten hos den färdigberedda lösningen har visat sig vara 48 timmar vid 2-30 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör det färdigberedda preparatet användas så snart som möjligt. Om det inte används genast, är det användarens ansvar att se till att förvaringstemperatur och förhållanden före användning uppfylls. I allmänhet är hållbarhetstiden högst 24 timmar vid 2-8 °C såvida inte rekonstitueringen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2-8 °C). Förvara injektionsflaskorna i ytterförpackningen. Ljuskänsligt. Den öppnade behållaren håller sig i rumstemperatur (under 25 °C) i en månad fram till det utgångsdatum som anges på behållaren. Läkemedlet får inte sättas i kylskåpet efter detta och måste kasseras om den inte används.

För hållbarhet av det färdigberedda läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulvret för infusion finns i en glasflaska av typ II med en propp (brombutylgummi) och flip off-förslutning (aluminium). Lösningemedlet (vatten för injektion) finns i en glasflaska av typ I med en propp (brombutylgummi).

Atenativ 500 IE: 1 injektionsflaska med pulver (500 IE) och 1 injektionsflaska med vatten för injektionsvätska (10 ml).

Alternativ 1000 IE: 1 injektionsflaska med pulver (1000 IE) och 1 injektionsflaska med vatten för injektionsvätska (20 ml).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pulvret löses upp i vatten för injektionsvätskor med 10 ml eller 20 ml beroende på dess styrka. Den färdiga lösningen har ett pH på 6,5–7,5 och innehåller 50 IE antitrombin/ml. Den färdiga lösningen kan blandas för infusion med isotonisk 9 mg/ml natriumkloridlösning eller isotonisk 50 mg/ml glukoslösning i både glas- och plastflaskor. Använd inte läkemedlet efter det utgångsdatum som anges på förpackningen.

Lösningen är normalt klar eller lätt opalescent. Använd inte lösningen om den är grumlig eller har utfällningar.

Det tar högst fem minuter att bereda lösningen. Efter beredning ska preparatet användas så snart som möjligt och senast inom 48 timmar. Oanvänd lösning ska kasseras.

Ej använt läkemedel ska kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9035

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5.6.1985 (500 IU), 6.2.1996 (1000 IU)
Datum för den senaste förnyelsen: 5.6.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.11.2021