

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ANTITHROMBIN III BAXALTA 50 IU/ml prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Antitrombin III získaný z lidské plazmy

ANTITHROMBIN III BAXALTA se dodává jako lyofilizovaný prášek pro infuzní roztok obsahující 50 IU*/ml antitrombinu III v jedné injekční lahvičce.

*Síla v mezinárodních jednotkách (IU) se stanovuje pomocí chromogenního testu dle Evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku ANTITHROMBIN III BAXALTA je minimálně 3 IU AT/mg plazmatického proteinu.

500 IU/10 ml

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 50 IU/ml (500 IU/10 ml) antitrombinu III z lidské plazmy po rekonstituci v 10 ml sterilní vody pro injekci.

1000 IU/20 ml

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 50 IU/ml (1000 IU/20 ml) antitrombinu III z lidské plazmy po rekonstituci v 20 ml sterilní vody pro injekci.

Pomocná látka se známým účinkem:

500 IU/10 ml

Tento léčivý přípravek obsahuje vypočtené množství 37,7 mg sodíku v jedné injekční lahvičce.

1000 IU/20 ml

Tento léčivý přípravek obsahuje vypočtené množství 75,5 mg sodíku v jedné injekční lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok.

Přípravek: lyofilizovaný světle žlutý až světle zelený prášek nebo lyofilizovaná pevná drobná látka. Rozpouštědlo pro rekonstituci lyofilizovaného prášku: čirá bezbarvá kapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nedostatek antitrombinu může být vrozený nebo získaný v rámci různých klinických poruch. Získaný nedostatek antitrombinu může být způsoben buď zvýšenou spotřebou nebo ztrátou proteinu či poruchou syntézy antitrombinu.

Podání přípravku ANTITHROMBIN III BAXALTA k profylaxi a léčbě trombotických a tromboembolických poruch je indikováno u pacientů s aktivitou antitrombinu v plazmě nižší než 70 % normálu. Infuze antitrombinu mohou být potřebné zejména v následujících klinických situacích:

- chirurgické výkony nebo těhotenství a porod u pacientů s kongenitálním deficitem antitrombinu;
- neadekvátní nebo chybějící odpověď na heparin;
- existence nebo riziko trombózy u pacientů s nefrotickým syndromem nebo zánětlivým střevním onemocněním;
- chirurgický výkon nebo krvácení u pacientů se závažným selháním jater, především jsou-li pacienti léčeni koncentráty koagulačních faktorů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů s nedostatkem antitrombinu.

Dávkování

Terapeutické indikace	Dávkování
Vrozený nedostatek antitrombinu III	Při vrozeném nedostatku má být dávkování přizpůsobeno potřebám každého pacienta a má se zvážit rodinná anamnéza s ohledem na tromboembolické příhody, aktuální klinické rizikové faktory a výsledky laboratorních vyšetření.
Získaný nedostatek antitrombinu III	Dávkování a délka trvání substituční terapie u získaného nedostatku závisí na plazmatické hladině antitrombinu, přítomnosti známek zvýšeného obratu, základním onemocněním a závažnosti klinického stavu.

Množství, jež má být podáno, a frekvence podání mají být vždy založeny na klinické účinnosti a laboratorním hodnocení v jednotlivém případě.

Počet podaných jednotek antitrombinu se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (IU), jež se vztahují k současnému standardu WHO pro antitrombin. Aktivita antitrombinu v plazmě se vyjadřuje buď v procentech (vzhledem k normální lidské plazmě) nebo v mezinárodních jednotkách (vzhledem k mezinárodnímu standardu pro antitrombin v plazmě).

Jedna mezinárodní jednotka (IU) aktivity antitrombinu je ekvivalentní množství antitrombinu v jednom mililitru normální lidské plazmy. Výpočet požadované dávky antitrombinu je založen na empirickém zjištění, že 1 mezinárodní jednotka (IU) antitrombinu na kilogram tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu antitrombinu v plazmě zhruba o 2 %.

Úvodní dávka se stanoví pomocí následujícího vzorce:

Požadovaný počet jednotek = tělesná hmotnost (kg) x (cílová hladina – skutečná aktivita antitrombinu [%]) x 0,5

Úvodní cílová aktivita antitrombinu závisí na klinickém stavu. Je-li stanovena indikace pro substituci antitrombinu, má být dávkování dostatečné, aby byla dosažena cílová aktivita antitrombinu a aby byla udržena účinná hladina. Dávkování má být stanoveno a monitorováno na základě laboratorních testů aktivity antitrombinu, které mají být prováděny do stabilizace pacienta minimálně dvakrát denně, poté jednou denně, nejlépe bezprostředně před následující infuzí. Úprava dávkování má zohlednit jak známky zvýšeného obratu antitrombinu podle laboratorních hodnot, tak i klinický průběh. Aktivita antitrombinu má být po dobu trvání léčby udržována nad 80 %, pokud by klinické údaje nesvědčily pro jinou účinnou hladinu.

Obvyklá počáteční dávka při vrozeném nedostatku bývá 30 - 50 IU/kg.

Poté mají být dávkování a frekvence i doba trvání léčby upraveny podle biologických údajů a klinické situace.

Pediatrická populace

Není k dispozici dostatek údajů k tomu, aby mohlo být doporučeno podávání přípravku ANTITHROMBIN III BAXALTA dětem do 6 let.

Způsob podání

Přípravek má být podáván intravenózně. Maximální rychlost podání je 5 ml/min. Návod k rekonstituci/naředění tohoto léčivého přípravku je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Heparinem vyvolaná trombocytopenie v anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita

Stejně jako u jiných intravenózních proteinových přípravků jsou možné hypersenzitivní reakce alergického typu. Pacienti musí být po celou dobu infuze pečlivě monitorováni a všechny příznaky během infuze se musí pečlivě sledovat. Pacienti mají být seznámeni s prvními známkami hypersenzitivních reakcí, k nimž patří vyrážka, generalizovaná kopřivka, tíže na hrudi, sípání, hypotenze a anafylaxe. Objeví-li se po podání tyto symptomy, mají kontaktovat svého lékaře.

V případě šoku je třeba zahájit standardní léčbu.

Přenos infekce

Standardní opatření zabraňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a zařazení účinných výrobních kroků, při nichž jsou inaktivovány/odstraněny viry. Přesto nemůže být při podávání léčiv vyráběných z lidské krve nebo plazmy zcela vyloučena možnost přenosu infekce. To platí i pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry a jiné patogeny.

Přijatá opatření jsou považována za účinná u tzv. obalených virů, například virů HIV, HBV a HCV, u neobaleného viru HAV a parvoviru B19.

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

Při každé aplikaci přípravku ANTITHROMBIN III BAXALTA doporučujeme zaznamenat název a číslo šarže přípravku, aby bylo možné zpětně přiřadit k pacientovi číslo použité šarže.

Opatření

Heparin

Klinické a biologické sledování při souběžném podávání antitrombinu a heparinu:

- aby se upravilo dávkování heparinu a aby se zamezilo nadměrné hypokoagulabilitě, mají být pravidelně a v krátkých intervalech prováděny kontroly antikoagulace (APPT a tam, kde je to vhodné, aktivita anti-FXa), především v prvních minutách a hodinách po zahájení používání antitrombinu.
- denní měření hladin antitrombinu, aby se upravila individuální dávka s ohledem na riziko snížení hladin antitrombinu delší léčbou nefracionovaným heparinem.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost používání přípravku ANTITHROMBIN III BAXALTA u dětí nebyly v klinických studiích sponzorovaných společností hodnoceny.

Údaje z klinických studií a systematických revizí ohledně použití antitrombinu 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.

Sodík

500 IU/10ml

Tento léčivý přípravek obsahuje vypočtené množství 37,7 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 1,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

1000 IU/20ml

Tento léčivý přípravek obsahuje vypočtené množství 75,5 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 3,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Heparin: substituce antitrombinu během podávání heparinu v léčebné dávce zvyšuje riziko krvácení. Účinek antitrombinu je heparinem značně zvýšen. Poločas antitrombinu se může podstatně snížit souběžnou léčbou heparinem z důvodu zrychleného obratu antitrombinu. Proto musí být souběžné podávání heparinu a antitrombinu pacientovi se zvýšeným rizikem krvácení klinicky a biologicky monitorováno.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství a kojení

Zkušenosti ohledně bezpečnosti přípravků lidského antitrombinu během těhotenství jsou omezené. Bezpečnost podávání přípravku ANTITHROMBIN III BAXALTA těhotným nebo kojícím ženám nebyla v kontrolovaných klinických studiích ověřena. ANTITHROMBIN III BAXALTA má být těhotným nebo kojícím ženám s nedostatkem antitrombinu podáván pouze tehdy, je-li jednoznačně indikován, přičemž je třeba vzít v úvahu, že těhotenství s sebou u těchto pacientek přináší zvýšené riziko tromboembolických příhod.

Fertilita

Vliv přípravku ANTITHROMBIN III BAXALTA na fertilitu nebyl stanoven.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ANTITHROMBIN III BAXALTA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejsou k dispozici žádné údaje o nežádoucích účincích z klinických studií sponzorovaných společností s přípravkem ANTITHROMBIN III BAXALTA.

Během postmarketingových zkušeností s přípravkem ANTITHROMBIN III BAXALTA byly hlášeny **hypersenzitivita a anafylaktické reakce**.

Informace o přenosu infekce viz bod 4.4.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Během postmarketingových zkušeností s přípravkem ANTITHROMBIN III BAXALTA byly hlášeny následující nežádoucí účinky, seřazené podle tříd orgánových systémů MedDRA (TOS), uváděné v přednostňovaných termínech a dle klesající závažnosti, kdekoli je to možné.

Frekvence byly hodnoceny podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Frekvence výskytu nežádoucích účinků (NÚ)		
MedDRA Třídy orgánových systémů (TOS)	Upřednostňovaný termín MedDRA	NÚ kategorie frekvence
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita Anafylaktická reakce	Není známo
Poruchy nervového systému	Třes	Není známo
Cévní poruchy	Návaly horka	Není známo

Popis vybraných nežádoucích účinků

Občas byly pozorovány hypersenzitivní nebo alergické reakce (k nimž může patřit angioedém, pálení a píchání v místě infuze, mrazení, zčervenání, generalizovaná kopřivka, bolest hlavy, vyrážka, hypotenze, letargie, nauzea, neklid, tachykardie, tíže na prsou, brnění, zvracení či sípání), které mohou v některých případech vyústit v závažnou anafylaxi (včetně šoku).

Ve vzácných případech byla pozorována horečka.

Vzácně se může objevit heparinem vyvolaná a protilátkami zprostředkovaná trombocytopenie (typu II). Může být zaznamenán počet trombocytů nižší než 100 000/ μ l nebo pokles počtu trombocytů o 50 %.

Informace o virové bezpečnosti viz bod 4.4

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 zaznamenány příznaky předávkování antitrombinem III.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika: skupina heparinu. ATC kód: B01AB02.

Antitrombin, glykoprotein o molekulové hmotnosti 58 kD, se 432 aminokyselinami, patří ke skupině serpinů (inhibitorů serinové protézy). Je jedním z nejdůležitějších přirozených inhibitorů krevní koagulace. Nejsilněji inhibovanými faktory jsou trombin a faktor Xa, ale také faktory kontaktní aktivace, vnitřního systému a komplex faktorů VIIa/ tkáňového faktoru. Aktivita antitrombinu je značně posilována heparinem a antikoagulační účinky heparinu závisí na přítomnosti antitrombinu.

Antitrombin obsahuje dvě funkčně důležité domény. První obsahuje reakční centrum a poskytuje místo štěpení pro proteinázy jako je trombin, což je nutná podmínka pro vytvoření stabilního komplexu proteináza-inhibitor. Druhou je doména, která váže glykosaminoglykan a odpovídá za interakci s heparinem a příbuznými látkami, což urychluje inhibici trombinu. Komplexy inhibitoru a koagulačního enzymu jsou odbourávány retikuloendoteliálním systémem.

Aktivita antitrombinu u dospělých se pohybuje v rozmezí 80 - 120 % a hladiny u novorozenců jsou zhruba 40 - 60 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické studie antitrombinu prokázaly průměrný biologický poločas přibližně 3 dny. Souběžnou léčbou heparinem se může poločas snížit na zhruba 1,5 dne. V případě akutní spotřeby ANTITHROMBINU III BAXALTA (např. u pacientů s diseminovanou intravaskulární koagulací) se jeho biologický poločas může zkrátit jen na pár hodin.

Interakce s jinými léky a jiné formy interakce viz bod 4.5

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogeneze, mutageneze, reprodukční toxikologie

Studie karcinogenity nebo reprodukční toxicity nebyly provedeny. Nebyla zaznamenána souvislost antitrombinu s embryo-fetální toxicitou, onkogenním nebo mutagenním potenciálem.

Toxikologie u zvířat

Antitrombin je normální složkou lidské plazmy. Testování toxicity po jednorázovém podání na zvířecích modelech má pro podmínky u pacientů jen malý význam. Testování toxicity po opakovaném podávání u zvířat je neproveditelné vzhledem k tvorbě protilátek proti cizímu (lidskému) proteinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

glukóza

chlorid sodný

dihydrát natrium-citrátu

trometamol

Rozpouštědlo:

voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

Vzhledem k tomu, že může dojít k selhání léčby v důsledku adsorpce lidského antitrombinu na vnitřní povrchy aplikačního zařízení, smí být použito pouze přiložené příslušenství pro rekonstituci a aplikaci.

6.3 Doba použitelnosti

Lyofilizovaný přípravek má dobu použitelnosti 3 roky.

Po rekonstituci má být přípravek ANTITHROMBIN III BAXALTA použit okamžitě, jelikož neobsahuje žádné konzervační látky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2 injekční lahvičky z bezbarvého skla uzavřené pryžovou zátkou, kovovým uzávěrem, plastovým krytem, set k rozpuštění a aplikaci, krabička.

Velikost balení:

1x 500 IU + 10 ml rozpouštědla

1x 1000 IU + 20 ml rozpouštědla

Každé balení také obsahuje:

- 1 převodní jehlu
- 1 filtrační jehlu
- 1 zavzdušňovací jehlu
- 1 injekční jehlu k jednorázovému použití
- 1 infuzní set

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek ANTITHROMBIN III BAXALTA má být rekonstituován bezprostředně před použitím a podáván pouze pomocí přiloženého infuzního setu. Během celého procesu rekonstituce je třeba používat aseptickou techniku. Roztok má být ihned použit (přípravek neobsahuje konzervační látky).

Rekonstituovaný přípravek má být před podáním vizuálně zkontrolován s ohledem na přítomnost částic či změnu zbarvení. Roztok je čirý nebo lehce opalizující. Zakalené roztoky nebo roztoky obsahující usazeniny nepoužívejte. Rekonstituovaný přípravek nevracejte do chladničky

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

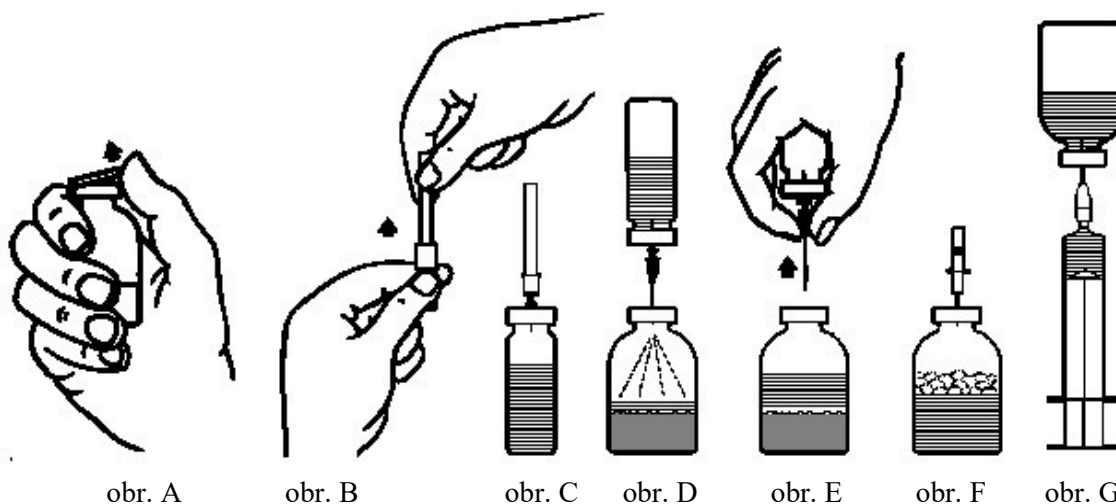
Rekonstituce prášku:

1. Zahřejte neotevřenou injekční lahvičku s rozpouštědlem (voda pro injekci) na pokojovou teplotu (max. 37 °C).
2. Odstraňte ochranná víčka z injekčních lahviček s práškem a rozpouštědlem (obr. A) a dezinfikujte pryžové zátky obou injekčních lahviček.
3. Sejměte ochranný kryt z jednoho konce přiložené převodní jehly pootočením a povytažením (obr. B). Zapíchněte tento konec jehly skrze pryžovou zátku do injekční lahvičky s rozpouštědlem (obr. C).
4. Sejměte ochranný kryt z druhého konce převodní jehly tak, abyste se přitom nedotkli odkrytého konce.
5. Obraťte injekční lahvičku s rozpouštědlem nad injekční lahvičku s práškem a propíchněte převodní jehlou pryžovou zátku injekční lahvičky s práškem (obr. D). Rozpouštědlo přejde pomocí vakua do injekční lahvičky s práškem.
6. Oddělte obě injekční lahvičky vyjmutím jehly z injekční lahvičky s práškem (obr. E). Lehce protřepejte nebo promíchejte, abyste urychlili rozpouštění.
7. Po úplném rozpuštění prášku vpíchněte do injekční lahvičky přiloženou zavzdušňovací jehlu (obr. F), čímž odstraníte případně vzniklou pěnu. Zavzdušňovací jehlu vyjměte.

Podání:

1. Pootočením a povytažením sejměte ochranný kryt z přiložené filtrační jehly a nasad'te ji na sterilní jednorázovou injekční stříkačku. Natáhněte roztok do injekční stříkačky (obr. G).
2. Odpojte filtrační jehlu od injekční stříkačky a roztok aplikujte pomalu intravenózně (max. rychlost 5 ml/min) pomocí přiložené injekční jehly k jednorázovému použití (nebo pomocí přiloženého infuzního setu).

Pokud se neprovádí filtrace během rekonstituce, je třeba použít infuzní set s odpovídajícím filtrem (max. rychlost infuze 5 ml/min).



obr. A

obr. B

obr. C

obr. D

obr. E

obr. F

obr. G

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Baxalta Innovations GmbH
 Industriestrasse 67
 A-1221 Vídeň
 Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

16/144/89-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 5. 1994

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 1. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 1. 2025