

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Antithrombin III získaný z lidské plazmy

Antithrombin III Baxalta se dodává jako lyofilizovaný prášek pro infuzní roztok obsahující 50 IU*/ml antithrombinum III v jedné 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.

500IU/10ml

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

1000IU/20ml

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 50 IU/ml (1000 IU/20ml) antithrombinum 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 lahvičce.

1000 IU/20 ml

Tento léčivý přípravek obsahuje vypočtené množství 75,4 mg sodíku v jedné lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok.

Přípravek: lyofilizovaný bílý nebo nažloutlý prášek nebo lyofilizovaná pevná drobná látka. Rozpouštědlo pro rekonstituci lyofilizovaného prášku: čirá bezbarvá kapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

- chirurgické výkony nebo těhotenství a porod u pacientů s kongenitálním deficitem antithrombinu;
- 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 by měla být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů s nedostatkem antithrombinu.

Dávkování

Při vrozeném nedostatku by mělo být dávkování přizpůsobeno potřebám každého pacienta a měla by se zvážit rodinná anamnéza s ohledem na tromboembolické příhody, aktuální klinické rizikové faktory a výsledky laboratorních vyšetření.

Dávkování a délka trvání substituční terapie u získaného nedostatku závisí na plazmatické hladině antithrombinu, přítomnosti známek zvýšeného obratu, základním onemocněním a závažnosti klinického stavu. Množství, jež má být podáno, a frekvence podání by měly být vždy založeny na klinické účinnosti a laboratorním hodnocení v jednotlivém případě.

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

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

Úvodní dávka se stanoví pomocí následujícího vzorce:

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

Úvodní cílová aktivita antithrombinu závisí na klinickém stavu. Je-li stanovena indikace pro substituci antithrombinu, mělo by být dávkování dostatečné, aby byla dosažena cílová aktivita antithrombinu a aby byla udržena účinná hladina. Dávkování by mělo být stanoveno a monitorováno na základě laboratorních testů aktivity antithrombinu, které by měly být prováděny do stabilizace pacienta minimálně dvakrát denně, poté jednou denně, nejlépe bezprostředně před následující infuzí. Úprava dávkování by měla zohlednit jak známky zvýšeného obratu antithrombinu podle laboratorních hodnot, tak i klinický průběh. Aktivita antithrombinu by měla 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 by měly 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 by měl 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

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 by měli 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, měli by 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, a u neobaleného viru HAV. Omezený účinek mohou mít tato opatření u neobalených virů jako je parvovirus B19. Infekce parvovirem B19 může být závažná u těhotných žen (infekce fetu) a u jedinců s imunodeficitem nebo zvýšenou erytropoézou (např. hemolytická anemie).

U pacientů, kteří pravidelně/opakovaně dostávají přípravky antithrombinu 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.

Heparin

Klinické a biologické sledování při souběžném podávání antithrombinu 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 antithrombinu.
- denní měření hladin antithrombinu, aby se upravila individuální dávka s ohledem na riziko snížení hladin antithrombinu delší léčbou nefracionovaným heparinem.

Sodík

500 IU/10ml

Tento léčivý přípravek obsahuje vypočtené množství 37,7 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 1,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

1000 IU/20ml

Tento léčivý přípravek obsahuje vypočtené množství 75,4 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 3,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost používání přípravku ANTITHROMBIN III BAXALTA u dětských pacientů nebyla v klinických studiích sponzorovaných společností hodnocena.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Zkušenosti ohledně bezpečnosti přípravků lidského antithrombinu během těhotenství jsou omezené. Bezpečnost podávání přípravku ANTITHROMBIN III BAXALTA těhotným nebo kojícím ženám nebyla v kontrolovaných klinických studiích ověřena. ANTITHROMBIN III BAXALTA by měl být těhotným nebo kojícím ženám s nedostatkem antithrombinu 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.

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 byla hlášena **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 upřednostňovaných 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 antithrombinem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Antithrombin, 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 thrombin a faktor Xa, ale také faktory kontaktní aktivace, vnitřního systému a komplexu faktoru VIIa/ tkáňového faktoru. Aktivita antithrombinu je značně posilována heparinem a antikoagulační účinky heparinu závisí na přítomnosti antithrombinu.

Antithrombin obsahuje dvě funkčně důležité domény. První obsahuje reakční centrum a poskytuje místo štěpení pro proteinázy jako je thrombin, 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 thrombinu. Komplexy inhibitoru a koagulačního enzymu jsou odbourávány retikuloendoteliárním systémem.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické studie antithrombinu prokázaly průměrný biologický poločas přibližně 3 dny. Souběžnou léčbou heparinem se může poločas snížit na zhruba 1,5 dne. Poločas může klesnout na hodiny u klinických stavů spojených s vysokou spotřebou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Antithrombin 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. Nebyla zaznamenána souvislost antithrombinu s embryo-fetální toxicitou, onkogenním nebo mutagenním potenciálem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam všech pomocných látek

Prášek:

glukóza

chlorid sodný

dihydrát natrium-citrátu

trometamol

Rozpouštědlo:

voda pro injekci

6.2 Inkompatibilit

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

Vzhledem k tomu, že může dojít k selhání léčby v důsledku adsorpce lidského antithrombinu 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, plastickým 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 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 zabarvení. Roztok je čirý nebo lehce opalescentní. Zakalené roztoky nebo roztoky obsahující usazeniny nepoužívejte.

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

Rekonstituce prášku:

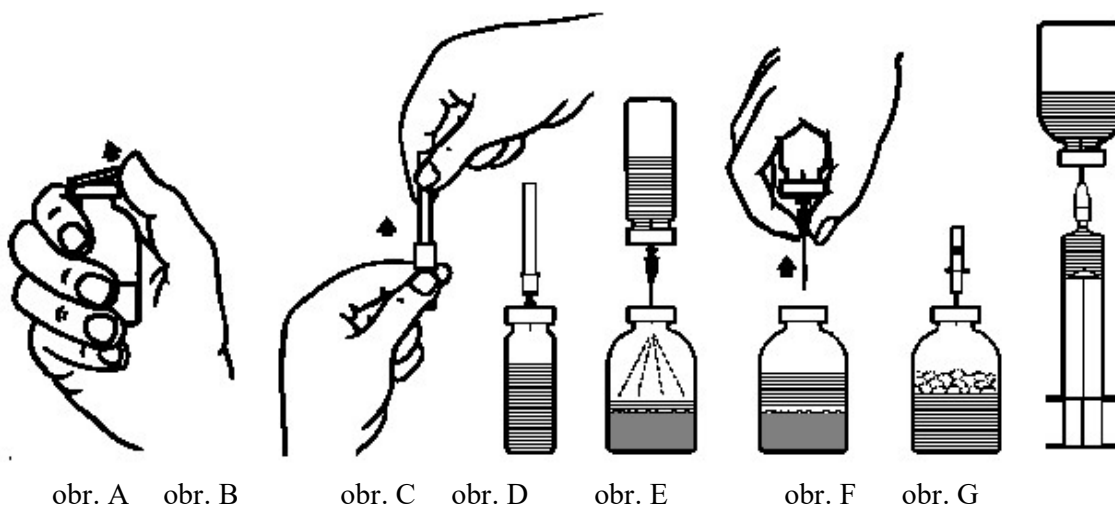
1. Zahřejte neotevřenou injekční lahvičku s rozpouštědlem (voda na injekci) na pokojovou teplotu (max. 37 °C).

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 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 stříkačku. Natáhněte roztok do stříkačky (obr. G).
2. Odpojte filtrační jehlu od stříkačky a roztok aplikujte pomalu intravenózně (max. rychlost 5 ml/min) pomocí přiložené 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

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

26. 10. 2020