

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ATENATIV / АТЕНАТИВ 50 IE/ml, прашок и растворувач за раствор за инфузија

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Атенатив е презентирани како прашок и растворувач за раствор за инфузија кој содржи 500 IE или 1000 IE лиофилизиран антитромбин добиен од хумана плазма по вијала.

Лекот содржи 50 IE/ml антитромбин добиен од хумана плазма, како раствор приготвен со придружениот растворувач (вода за инјекции), односно 10 ml (500 IE), 20 ml (1000 IE).

Јачината (во IE) е одредена со употреба на хромогенска анализа на Европската Фармакопеја. Специфичната активност на Атенатив е приближно 2,8 IE/mg протеин.

#### Ексципиенси со познато дејство:

Секоја вијала од 500 IE содржи 35 mg натриум.

Секоја вијала од 1000 IE содржи 71 mg натриум.

За целосна листа на ексципиенси, видете под точка 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок и растворувач за раствор за инфузија.

Атенатив е во форма на прашок или хигроскопна ронлива маса добиена со суво замрзнување, со бела до речиси бела боја. Растворувачот за реконституирање на лиофилизираниот прашок се состои од вода за инјекции во вид на чиста и безбојна течност.

### 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1. Терапевтски индикации

Пациенти со конгенитална дефициенција на антитромбин.

а) Профилакса на длабока венска тромбоза и тромбоемболизам во клинички ризични ситуации (особено во тек на операции или во текот на перипарталниот период), паралелно со хепарин, доколку е индицирано.



б) Превенција на прогресијата на длабоката венска тромбоза и тромбоемболизам паралелно со хепарин, доколку е индицирано.

Пациенти со стекната дефициенција на антитромбин (видете во делот 4.4 и 5.1).

Атенатив е индициран кај возрасни.

#### 4.2. Дозирање и начин на употреба

Антитромбин треба да се дава само во консултација со специјалист за коагулација.

##### Дозирање

Во случај на вроен дефицит, дозата треба да биде индивидуализирана за секој пациент, земајќи ја во предвид семејната историја во поглед на тромбоемболичните појави, реалните клинички фактори на ризик и лабораториската проценка.

Дозата и времетраењето на супституциската терапија при стекнат дефицит зависат од нивото на антитромбин во плазмата, присуството на знаци за зголемен промет, основното нарушување и сериозноста на клиничката состојба. Количината што треба да се администрира и фреквенцијата на администрација секогаш треба да се засноваат на клиничката ефикасност и лабораториската проценка во секој индивидуален случај

Бројот на единици на антитромбин кои се администрираат, се изразува во интернационални единици (IE), кои се во корелација со тековниот стандард на СЗО за антитромбин. Антитромбинската активност во плазмата се изразува или како процент (во однос на нормалната хумана плазма) или во интернационални единици (во однос на Интернационалниот стандард за антитромбин во плазмата).

Една интернационална единица на антитромбин кореспондира на количината на антитромбин присутна во 1ml нормална хумана плазма. Калкулацијата на потребната доза се базира на емпириските податоци дека 1IE антитромбин по килограм телесна тежина, ја зголемува концентрацијата (активноста) на антитромбин за приближно 1%.

Потребната доза се пресметува според следната формула:

**Број на единици (доза) = телесна тежина (kg) x (целно ниво - тековната активност на антитромбин [%]).**

Иницијалната целна антитромбинска активност зависи од клиничката состојба. Кога ќе се востанови индикацијата за супституција на антитромбинот, дозата треба да биде доволна за да ја постигне целната антитромбинска активност и да се одржи на ефикасно ниво. Дозата треба да се одреди и да се следи врз база на лабораториските мерења на активноста на антитромбинот, кои треба да се вршат



најмалку два пати дневно додека пациентот не се стабилизира, а потоа еднаш дневно, по можност пред давање на следната инфузија. При корекцијата на дозата треба да се имаат во предвид и знаците на пораст на прометот на антиромбинот според лабораториските тестови и оние на клиничкиот тек. Активноста на антиромбинот треба да се одржува над 80% за време на траењето на третманот, освен доколку клиничките особености не индицираат поинакво ниво.

Вообичаената почетна доза кај вродена дефициенција би била 30-50 IE/kg.

Потоа, дозата и фреквенцијата, како и траењето на третманот треба да се прилагодат на биолошките податоци и клиничката состојба.

#### Посебни популации

##### *Ренално и хепатално нарушување*

Безбедноста и ефикасноста на Атенатив кај пациенти со ренална инсуфициенција или хепатално нарушување не се утврдени. Нема достапни податоци.

##### *Педијатриска популација*

Безбедноста и ефикасноста на Атенатив кај деца не се утврдени. Нема расположиви податоци.

#### Начин на употреба

За инструкции за реконституција на лекот пред администрација, видете во делот 6.6.

Лекот треба да се администрира интравенски.

Брзината на течење на инфузијата кај возрасните не треба да надмине 300 IE/минута.

#### **4.3. Контраиндикации**

Преосетливост на активната супстанција или на било кој од ексципиенсите наведени во дел 6.1 или на остатоци од производниот процес како што е наведено во делот 5.3.

#### **4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба**

Во случај на стекнат дефицит на антиромбин, генерално, само намаленото ниво на антиромбин, на пр. поради нарушена синтеза, не треба да биде причина за супституција, кога пациентот е во стабилна клиничка состојба

Како и кај употребата на секој интравенски протеински производ, **возможни се хиперсензитивни реакции од алергиски тип. Пациентите мора да бидат под мониторинг и внимателна опсервација поради можноста од појава на симптоми во**



текот на инфузијата. Пациентите треба да бидат информирани за раните знаци на хиперсензитивните реакции, вклучувајќи осип, генерализирана уртикарија, стегање во градите, отежнато дишење, хипотензија и анафилакса.

Доколку по употребата, дојде до вакви симптоми, пациентите треба веднаш да го контактираат својот лекар.

Во случај на шок, треба да се следат важечките упатства за третман на шок. Кога се употребуваат продукти подготвени од хумана крв или плазма, се применуваат стандардни мерки за спречување на инфекциите кои можат да произлезат од употребата на лекови приготвени од хумана крв или плазма, кои вклучуваат селекција на донорите, скрининг на индивидуалните донации и залихите на плазма за специфични маркери на инфекции, како и ефикасни чекори во производниот процес за инактивација / отстранување на вирусите. И покрај сето ова, при употребата на лекови приготвени од хумана крв или плазма, не може сосема да се исклучи можноста од трансмисијата на инфективни агенси. Ова се однесува и на патогени од непозната природа.

Процедурите за деактивација/отстранување вклучени во производниот процес, се сметаат за ефикасни кај капсулираните вируси, како што е хуманиот вирус на имунодефициенција (HIV), вирусот на хепатитисот Ц (HCV), хепатитис Б вирусот (HBV), како и кај некапсулираниот хепатитис А вирус (HAV).

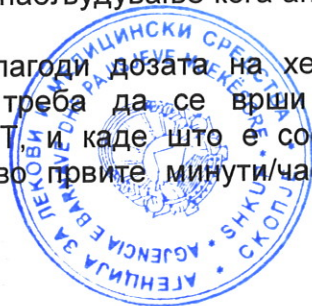
Процедурите за деактивација/отстранување на вирусите може да бидат со ограничена вредност против одредени некапсулирани вируси, како парвовирусот Б19. Инфекцијата со парвовирус Б19 може да биде сериозна кај бремените жени (фетална инфекција) и кај поединци со имунодефициенција или со зголемена еритропоеза (на пр. хемолотичка анемија).

При редовното примање на антиромбин плазмени деривати, треба да се земе во предвид соодветна вакцинација (хепатитис А и В) кај пациенти со конгенитална дефициенција.

Во интерес на пациентите, се препорачува, кога е тоа можно, секогаш при употреба на Атенатив, да се забележат името и бројот на серијата на лекот со цел да се одржи врската помеѓу пациентот и серијата на производот.

Клиничко и биолошко набљудување кога антиромбинот се употребува паралелно со хепарин:

- со цел да се прилагоди дозата на хепарин за да се избегне прекумерна хипокоагулабилност, треба да се врши редовна контрола на степенот на антикоагулација (APTT, и каде што е соодветно анти-FXa активност) во куси интервали, особено во првите минути/часови по почетокот на употребата на антиромбинот.



- дневно мерење на нивоата на антиромбинот, со цел да се прилагоди индивидуалната доза поради ризикот од снижување на нивото на антиромбинот со продолжениот третман со нефракциониран хепарин.

Овој лек содржи 35 mg (Атенатив 500) или 71 mg (Атенатив 1000) натриум по вијала, еквивалентно на 1,8% или 3,6% од препорачаниот максимален дневен внес од СЗО од 2 g натриум за возрасен.

#### *Педијатриска популација:*

Податоците од клиничките испитувања и систематските прегледи во врска со употребата на антиромбин III за третман на предвременно родени доенчиња при неодобрени индикации на Синдром на респираторен дистрес кај доенчиња (IRDS) укажуваат на зголемен ризик од интракранијално крвање и смртност во отсуство на покажано корисно дејство.

#### **4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракција**

Хепарин: Замената на антиромбинот во текот на употребата на хепаринот во терапевтско дозирање го зголемува ризикот од крвање. Хепаринот во голема мерка го зголемува ефектот на антиромбинот. Полувремето на елиминација на антиромбинот може значително да се намали со истовремената употреба со хепаринот поради забрзаниот промет на антиромбинот. Поради тоа, истовремената употреба на хепаринот и антиромбинот кај пациенти со зголемен ризик од крвање треба да биде внимателно разгледана и мора да се спроведува под клинички и биолошки мониторинг.

#### **4.6. Плодност, бременост и доење**

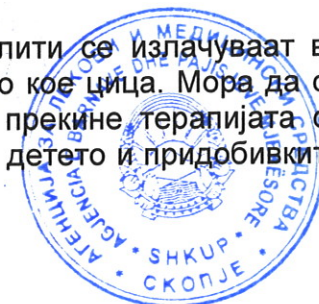
Искуството за безбедноста од употребата на производи од хуман антиромбин кај бремени жени е ограничено. Атенативот може да се употребува само кај бремени жени и доилки кои имаат дефициенција на антиромбин, само доколку е тоа јасно индицирано, имајќи во предвид дека бременоста допринесува за зголемен ризик од тромбоемболични настани кај овие пациенти.

##### Бременост

Достапни се ограничени клинички податоци за употребата на антиромбин кај бремени жени. Достапните податоци не укажуваат на штетни ефекти врз мајката или доенчето. Студиите на животни извршени кај стаорци не покажале штетни ефекти на породувањето, ембрионалниот/феталниот и постнаталниот развој.

##### Доење

Не е познато дали антиромбинот или неговите метаболити се излучуваат во мајчиното млеко. Не може да се исклучи ризикот за детето кое цица. Мора да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине терапијата со Атенатив, земајќи ги предвид придобивките од доењето за детето и придобивките од терапијата за жената.



### Плодност

Нема информации за можните ефекти на антиромбинот врз плодноста кај мажите и жените.

### **4.7. Ефекти на лекот врз способноста за возење и ракување со машини**

Атенатив нема или има занемарливо влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

### **4.8. Несакани дејства**

Во ретки случаи забележани се хиперсензитивност или алергиски реакции (кои може да вклучуваат ангиоедем, печење и боцкање на местото на инфузија, треска, црвенило, генерализирана уртикарија, главоболка, осип, хипотензија, летаргија, гадење, вознемиреност, тахикардија, стегање во градите, пецкање, повраќање), кои во одредени случаи можат да прераснат во сериозна анафилакса (вклучувајќи и шок). Во ретки случаи забележана е и треска.

За повеќе информации за безбедноста од вируси, видете во делот 4.4

Следната табела дава преглед на несаканите дејства на лекот кои се забележани во текот на употребата на Атенатив. Со оглед на тоа што известувањето за несаканите дејства пост-маркетиншки е доброволно и бидејќи информациите потекнуваат од популација со непозната големина, фреквенцијата на овие несакани реакции на лекот е оценета како непозната (не може да се процени од достапните податоци):

МедДРА код	Несакано дејство
Нарушувања на имунолошкиот систем	Анафилактичка реакција Анафилактички шок Анафилактоидна реакција Хиперсензитивност
Психијатриски нарушувања	Анксиозност
Нарушувања на нервниот систем	Вертиго
Срцеви нарушувања	Тахикардија
Васкуларни нарушувања	Крварење Хипотензија
Респираторни, торакални и медистијални нарушувања	диспнеа
Гастроинтестинални нарушувања	Абдоминална болка Дијареа
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Алергиски дерматитис Уртикарија
Нарушувања на мускуло-скелетниот	Болки во грбот

систем и сврзното ткиво	
Општи нарушувања и состојби на местото на употреба	Црвенило Треска Реакција на местото на употреба Хиперхидроза

#### Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

#### 4.9. Предозирање

Не се забележани случаи на предозираност со антитромбин.

### 5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

#### 5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антитромботични агенси, хепаринска група.

АТС код: B01AB02

Антитромбинот, 58 кД, 432 аминокиселина гликопротеин, припаѓа на серпин (инхибитор на серинските протеази) супер семејството. Тој е еден од најважните природни инхибитори на коагулацијата на крвта. Најсилно инхибирани фактори се тромбинот и факторот Ха, но исто така и факторите на контактната активација, внатрешниот систем и комплексот на факторот VIIa и ткивниот фактор. Активноста на антитромбинот е значително засилена од страна на хепаринот и антикоагулацискиот ефект на хепаринот зависи од присутноста на антитромбинот. Антитромбинот содржи два функционално значајни домени. Првиот содржи реактивен центар и обезбедува врзувачко место за протеинази како тромбинот, предуслов за формирање стабилен комплекс на инхибитори на протеиназа. Вториот е гликозаминогликан врзувачкиот домен одговорен за интеракцијата со хепаринот и поврзаните супстанции, што ја забрзува инхибицијата на тромбинот. Комплексите на инхибиторот и коагулациониот ензим се отстрануваат од страна на ретикулоендотелијалниот систем. Активноста на антитромбинот кај возрасните е 80-120%, а нивоата кај новороденчињата се 40-60%. Кај вроден дефицит на антитромбин е околу 50%. Нивото на кое стекнатиот антитромбински дефицит станува клинички важен може да варира во зависност од етиологијата. Во присуство на сепса, нивоата од <50-60% се поврзани со лош исход.



Има неколку помали студии кај (DIC синдром) – дисеминирана интраваскуларна коагулација), сепсата, прееклампсијата, Л-аспарагиназата на акутна лимфобластна леукемија, вено-окулзивното заболување, операциите со срце-бели дробови машина, каде што употребата на антиромбинот покажала позитивен ефект на параметрите на коагулацијата. Нема документирани убедливи ефекти врз морбидитетот и морталитетот во овие случаи.

KyberSept, рандомизирана, плацебо-контролирана, двојно слепа, проспективна студија од фаза III ги дефинирала популациите на пациенти со сепса кои имаат бенефит за преживување од терапијата со високи дози на антиромбин концентрат. Тие вклучуваат септични пациенти со висок ризик од смрт и пациенти кои истовремено не примаат хепарин. Пациентите кои имале DIC или висок ризик од смрт и не примале истовремено хепарин, имале уште поголем бенефит.

Во студијата KyberSept, 2314 пациенти со сепса биле рандомизирани да добијат или 30.000 IE антиромбин во текот на 4 дена (n=1157) или плацебо (n=1157). Анализата на подгрупата од 698 (698/2314) пациенти (плацебо=346; антиромбин=352) кои не примале истовремено хепарин во фазата на третманот (1-4 ден) покажала дека 28-дневната смртност била помала со антиромбин отколку со плацебо (37,8% наспроти 43,6%; апсолутно намалување: 5,8%, коефициент на ризик: 0,860 [95% CI 0,725-1,019]), што се зголемило до 90-тиот ден (44,9% наспроти 52,5%; апсолутно намалување: 7,6%; коефициент на ризик: 0,851 [0,735-0,987]). Во рамките на оваа подгрупа, идентификувани биле 563 пациенти (плацебо=277; антиромбин=286) кои имале доволно податоци за утврдување на DIC. На почетокот, 40,7% од пациентите (229/563) имале DIC. Во споредба со плацебо, пациентите третирани со антиромбин со DIC имале значително апсолутно намалување на смртноста од 14,6% (p=0,024) и 16,2% (p=0,015) на 28 и 90 дена, соодветно.

Во друга анализа на подгрупата на пациенти со висок ризик од смрт (предвидена смртност од 30-60%) при влез во студијата (1008/2314; антиромбин=490; плацебо=518), стапката на смртност на 28, 56 и 90 ден во групата на третман со антиромбин наспроти плацебо била 36,9% наспроти 40,7% (однос на ризик [95% CI], 0,907 [0,776 -1,059]), 42,0% наспроти 48,8% (0,859 [0,750-0,985] и 0,985% наспроти % (0,883 [0,777-1,005]), соодветно. Кај пациенти кои не примале истовремено хепарин (антиромбин=140 плацебо=162), ефектот на третманот во корист на антиромбинот бил поизразен отколку кај пациентите кои примале истовремено хепарин. Без истовремено приман хепарин, апсолутното намалување на морталитетот во групата со антиромбин наспроти плацебо групата била 8,7% на 28 дена (35,7% наспроти 44,4% (однос на ризик 0,804; 95% CI 0,607-1,064)) и 12,9 дена (4,2% на 4,2%) % наспроти 55,1% (однос на ризик 0,776; 95% CI 0,614-0,986)).

Во KyberSept студијата, големи настани со крварење биле забележани кај 5,7% од плацебо групата (вкупно n=1155) наспроти 10,0% од испитаниците третирани со антиромбин (вкупно n=1161), релативен ризик (95% CI) = 1,75 ( 1,31-2,33). За

подгрупата без истовремено приман хепарин, разликата не достигнала статистичка значајност (4,6% за плацебо (вкупно n=345) наспроти 7,9% за антиромбин (вкупно n=354), RR 1,71 (0,95-3,07)). Во други студии, суплементацијата на антиромбин не била поврзана со зголемен ризик од крварење.

## 5.2. Фармакокинетски својства

Фармакокинетските студии со Атенатив покажале средно биолошко полувреме на елиминација од околу 3 дена. Во услови на истовремена употреба со хепарин, полувремето на елиминација може да се намали до приближно 1,5 дена. Плазматскиот полуживот на антиромбин може да се намали на неколку часови во одредени клинички состојби на висока потрошувачка при стекнат дефицит на антиромбин, на пр. тешка сепса и дисеминирана интраваскуларна коагулација.

## 5.3. Предклинички податоци за сигурноста на лекот

Атенатив содржи траги од хемиски трибутил фосфат и октоксинаол, кои се употребуваат во процесот на производство за инактивација на вирусите. Во неклинички студии, влијание од овие нечистотии е забележано само при изложеност која се смета за многу над максималната употреба кај луѓето, што индицира ниска клиничка релевантност.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1. Листа на ексципиенси

Атенатив:

- Натриум хлорид,
- Хуман албумин,
- Н-ацетилтриптофан
- Каприлна киселина.

Растворувач: вода за инјекции.

### 6.2. Инкомпатибилности

Атенатив не треба да се меша со други лекови.

### 6.3. Рок на употреба

3 години (вијала за инфузија).

Реконституираниот раствор може да се чува до 12 часа на собна температура (15 до 25°C).



За подготвениот раствор, хемиската и физичка стабилност утврдена е на 48 часа, на 2°C до 30°C.

Од микробиолошки аспект, растворениот лек треба да се употреби веднаш. Доколку не се употреби веднаш, времето на чување и условите пред употребата се на одговорност на корисникот и нормално, не би требало да биде подолго од 24 часа на 2°C до 8°C, освен доколку растварањето се случило во контролирани и валидирано асептични услови.

#### **6.4. Начин на чување**

Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C). Да се чува во оригиналното надворешно пакување поради заштита од светлост. Во рамките на рокот на употреба, лекот може да се чува на 25°C до еден месец, без да биде повторно ставан во фрижидер во овој период и доколку не се употреби во тој период, треба да биде повлечен од употреба.

За условите за чување по реконституирањето на лекот, видете во делот 6.3

#### **6.5. Пакување**

Прашок во вијала (стакло тип II) со стопер (бромобутил гума) и растворувач во вијала (стакло тип I) со стопер (бромобутил гума).

Атенатив 500 IE: 1 вијала со прашок (500 IE) и 1 вијала со растворувач (10 ml).  
Атенатив 1000 IE: 1 вијала со прашок (1000 IE) и 1 вијала со растворувач (20 ml).

#### **6.6. Посебни мерки на претпазливост за отстранување на производот**

Прашокот добиен со суво замрзнување се раствора во стерилна вода за инјекции.

По растворањето, Атенатив може да биде измешан со изотоничен раствор на натриум хлорид (9 mg/ml) и/или со изотоничен раствор на глукоза (50 mg/ml), во стаклени вијали за инфузија како и во пластични контејнери.

Атенатив не треба да се употребува по истекување на рокот на употреба наведен на пакувањето.

Во нормални услови, растворот е бистар или благо опалесцентен. Не употребувајте го растворот доколку е заматен или содржи седименти.

Времето потребно за приготвување на растворот е најмногу 5 минути. По растворањето, лекот треба да се употреби колку што е можно поскоро, во текот на 12 часа, кога се чува на 15°C - 25°C.

Фрлете го неискористениот дел од лекот.



Неискористениот дел од лекот или отпадниот материјал треба да се отстрани според важечките прописи.

**7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**

СЕПТИМА ДООЕЛ  
бул. 3-та Македонска бригада бр. 92  
1000 Скопје, Р.С. Македонија

**8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**

Атенатив 500 IE: 11-912/3 од 24.10.2019 година  
Атенатив 1000 IE: 11-9670/1 од 24.10.2019 година



**9. ДАТА НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Јуни, 2025 година

