

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА ЛЕКОТ

АТЕНАТИВ 50 ИЕ/ml / АТЕНАТИВ 50 ИЕ/мл, 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 500ИЕ или 1000ИЕ анти тромбин добиен од лиофилизирана хумана плазма по ампула.

Лекоот содржи 50ИЕ/мл анти тромбин добиен од хумана плазма, како раствор приготвен со придружениот растворувач (вода за инјекции), односно 10мл (500ИЕ), 20мл (1000ИЕ).

Јачината (во ИЕ) е одредена со употреба на Европската Фармакопејска хромогенска анализа. Специфичната активност на Атенативот е приближно 2,8 ИЕ/мг протеин.

За целосна листа на ексципиенси, видете под точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок и растворувач за раствор за инфузија.

Атенатив се испорачува во сува форма добиена со замрзнување, во вид на бел до бледо жолт прашок или цврста ронлива маса. Растворувачот за реконституирање на лиофилизираниот прав се состои од вода за инјекции, која се појавува како бистра и безбојна течност.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Пациенти со конгенитална дефициенција на анти тромбин.

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.

4.2. ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Педијатриска популација
Нема расположиви податоци.



[Handwritten signature]

Третманот треба да се отпочне под супервизија на лекар со искуство во третирањето на пациенти со дефициенција на антиромбин.

Во услови на вродена дефициенција, 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 оценка.

Бројот на единици на антиромбин кои се администрираат, се изразува во Интернационални Единици (ИЕ), кои се во корелација со тековниот WHO стандард за антиромбин. Антиромбинската активност во плазмата се изразува или како процент (во однос на нормалната хумана плазма) или во Интернационални Единици (во однос на Интернационалниот стандард за антиромбин во плазмата).

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

Потребната доза се пресметува според следната формула:

Број на единици (доза) = телесна тежина (кг) x (целно ниво - тековната активност на антиромбин III (во %)).

Иницијалната целна антиромбинска активност зависи од клиничката состојба. Кога ќе се востанови индикацијата за супституција на антиромбинот, дозата треба да биде достаточна за да ја постигне целната антиромбинска 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 антиромбинот, 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 стартна доза кај вродена дефициенција би била 30-50ИЕ/кг.

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

Начин на употреба

Растворете го препаратот како што е опишано во секцијата 6.6.

Лекот треба да се администрира интравенски.

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

4.3. КОНТРАИНДИКАЦИИ

Пречувствителност на активната супстанција, на некој од ексципиентите, или на



остатоците од производниот процес, според наведеното во секцијата 5.3.

4.4. ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Како и кај употребата на секој интравенски протеински производ, можни 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 B19. Инфекцијата со парвовирус B19 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 концентрат 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.

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, при соодветна анти-Фактор Ха активност) во кути интервали, особено во првите минути/часови по почетокот на употребата на антиромбинот.



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

Лекот содржи 6,3-10,5 ммол (или 144,9-241,5 мг)натриум по доза (30-50ИЕ/кг). Овој податок треба да го имаат на ум лица кои се на натриум-контролирана диета.

Педијатриска популација:

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

4.5. ИНТЕРАКЦИЈА 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. Хепатромбинот 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. Бременост и лактација

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.

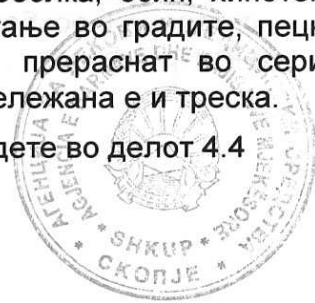
4.7. ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕТО СО МОТОРНИ ВОЗИЛА ИЛИ МАШИНИ

Не е забележано влијание врз способноста за управување со моторни возила и 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. Овие реакции се забележани во помали студии, публикации и од постмаркетинското искуство, што значи потекнуваат од популација со непозната големина и не може да се воспостави сигурна фреквенција на овие настани.

МедДРА код	Несакано дејство
Нарушувања на имунолошкиот систем	анафилактички шок анафилактичка реакција анафилактоидна реакција хиперсензитивност
Општи нарушувања и состојби на местото на употреба	треска реакција на местото на употреба

Пријава на сомнителни несакани дејства

Важно е да се пријават сомнителни несакани дејства по одобрувањето на лекот. Овозможува континуирано следење на билансот на корист / ризик на лекот. Од здравствените работници се бара да ги пријават сите сомнителни несакани реакции. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите 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 предозированост со антиромбин.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антиромботични агенси, хепаринска група.
АТС код: B01AB02

Антиромбинот, 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 антиромбинот е значително засилена од страна на хепаринот и антикоагулацискиот ефект на хепаринот зависи од присутноста на антиромбинот. Антиромбинот 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%.

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 антитромбинот покажала позитивен ефект на параметрите на коагулацијата. Нема документирани убедливи ефекти врз морбидитетот и морталитетот во овие случаи. Во така наречената Киберсепт студија, која вклучува преку 2300 пациенти со сепса, нема разлика во морталитетот кај оние третирани со антитромбин во споредба со оние третирани со плацебо.

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.

5.3. Предклинички податоци за сигурноста на лекот

Атенатив содржи траги од хемиски трибутил фосфат и октоксинал, 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

Натриум хлорид, хуман албумин, Н-ацетилтриптофан и каприлна киселина.
Растворувач: вода за инјекции.

6.2. Инкомпатибилности

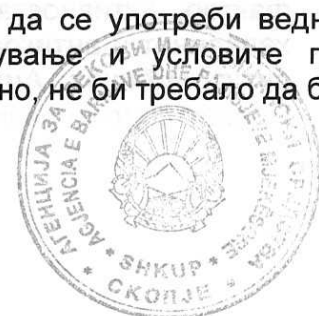
Атенатив не треба да се меша со други лекови.

6.3. Рок на употреба

3 години (ампулата за инфузија).

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

Треба 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 ампула (стакло тип II) со стопер (бромобутил гума) и растворувач во ампула (стакло тип I) со стопер (бромобутил гума)

Атенатив 500ИЕ: 1 ампула со прашок (500ИЕ) и 1 ампула со вода за инјекции (10мл)

Атенатив 1000ИЕ: 1 ампула со прашок (1000ИЕ) и 1 ампула со вода за инјекции (20мл)

Не мора сите пакувања да се расположиви на пазарот.

6.6. Специјални мерки за отстранување и манипулација

Сувиот прашок добиен со замрзнување се раствора во стерилна вода за инјекции.

По растворањето, Атенатив може да биде измешан со изотоничен раствор на натриум хлорид (9мг/мл) и/или со изотоничен раствор на гликоза (50мг/мл), во стаклени ампули за инфузија како и во пластични контејнери.

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

Во нормални услови, растворот е бистар и 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.

Фрлете го неискористениот дел од лекот.

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

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

СЕПТИМА ДООЕЛ
Ул. Христо Татарчев 13 бр.9
1000 Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО



ПРОМЕТ

9. ДАТА НА ПРВА АВТОРИЗАЦИЈА / ДАТА НА ОБНОВУВАЊЕТО

10. ДАТА НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Јануари 2019



АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ АПАРАТИ