

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Antithrombin III Octapharma 50 IE/ml pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Antithrombin III Octapharma tillhandahålls som pulver och vätska till infusionsvätska och innehåller 500 IE eller 1000 IE frystorkat humant plasmaderiverat antitrombin per injektionsflaska. Läkemedlet innehåller 50 IE/ml humant plasmaderiverat antitrombin efter beredning med åtföljande vätska (vatten för injektionsvätskor), dvs. med 10 ml (500 IE), respektive med 20 ml (1000 IE). Styrkan (IE) är bestämd med kromogent substrat enligt Europeiska farmakopén. Den specifika aktiviteten hos Antithrombin III Octapharma är cirka 2,8 IE/mg protein.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 500 IE injektionsflaska innehåller 35 mg natrium.

Varje 1000 IE injektionsflaska innehåller 71 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning.

Antithrombin III Octapharma tillhandahålls i frystorkad form och är en vit eller nästan vit, hygroskopisk, spröd massa eller pulver. Vätskan för beredning av det frystorkade pulvret består av vatten för injektionsvätskor och är en klar och färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Patienter med ärftlig antitrombinbrist:

- Profylax av djup ventrombos och tromboembolism i kliniska risksituationer (särskilt under kirurgi eller i samband med förlossning), vid behov tillsammans med heparin.
- Prevention av progression av djup ventrombos och tromboembolism, vid behov tillsammans med heparin.

Patienter med förvärvad antitrombinbrist (se vidare 4.4 och 5.1).

Antithrombin III Octapharma är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Antitrombin ska endast ges i samråd med en koagulationsspecialist.

Dosering

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

Vid förvärvad brist beror dosering och substitutionsbehandlingens längd på antitrombinnivån i plasma, förekomst av tecken på ökad antitrombinförbrukning, underliggande sjukdom samt det kliniska tillståndets svårighetsgrad. Administreringsmängd och frekvens ska alltid baseras på den kliniska effekten och laboratorievärden i det enskilda fallet.

Antalet enheter antitrombin 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 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 % (korrektionsfaktorn).

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 indikation för antitrombinsubstitution är fastställd ska dosen vara tillräcklig 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.

Särskilda populationer

Nedsatt njur- och leverfunktion

Säkerhet och effekt för Antithrombin III Octapharma för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Antithrombin III Octapharma för barn har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Läkemedlet ska administreras intravenöst.

Infusionshastigheten hos vuxna bör inte överskrida 300 IE per minut.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot rests substanser från tillverkningsprocessen som anges i avsnitt 5.3.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid förvärvad antitrombinbrist bör i allmänhet enbart låg antitrombinnivå, t.ex. på grund av nedsatt syntes, inte vara skäl till substitution när patientens kliniska tillstånd är stabilt.

Liksom med andra proteinberedningar för intravenös administrering kan allergiliknande överkänslighetsreaktioner förekomma. Patienterna måste övervakas noga och observeras omsorgsfullt med avseende på symtom under hela infusionsperioden. Patienterna ska informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner såsom nässelfeber, generaliserad urtikaria, tryckkänsla i bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi.

Om sådana symtom uppträder efter administrering, ska patienterna omedelbart kontakta sin 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 hiv, HBV och HCV och för icke höljeförsedda viruset 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 Antithrombin III Octapharma ges till en patient ska 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 35 mg (Antithrombin III Octapharma 500 IE) eller 71 mg (Antithrombin III Octapharma 1000 IE) natrium per injektionsflaska, vilket motsvarar 1,8 % eller 3,6 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

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 i avsaknad av påvisad nytta.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Heparin: Administrering av heparin i terapeutiska doser tillsammans med antitrombin ökar blödningsrisken. Effekten av antitrombin förstärks kraftigt av heparin. Antitrombinets halveringstid kan minska avsevärt vid samtidig heparinbehandling på grund av ökad antitrombinomsättning. Därför

måste samtidig administrering av heparin och antitrombin till en patient med ökad blödningsrisk övervakas kliniskt och biologiskt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Erfarenhet vad beträffar säkerheten hos humana antitrombinprodukter vid användning hos gravida kvinnor är begränsad. Antithrombin III Octapharma bör endast administreras till gravida och ammande kvinnor med antitrombinbrist om det är klart indicerat med hänsyn till att graviditet i sig innebär en ökad trombosrisk hos dessa patienter.

Graviditet

Det finns begränsad mängd kliniska data om användningen av antitrombin hos gravida kvinnor. Tillgängliga data tyder inte på skadliga effekter på modern eller barnet. Djurstudier som utförts på råtta tyder inte på skadliga effekter på förlossning, embryofetal eller postnatal utveckling.

Amning

Det är okänt om antitrombin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Antithrombin III Octapharma efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns ingen tillgänglig information om de eventuella effekterna av antitrombin på manlig och kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Antithrombin III Octapharma har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (som kan inbegripa angioödem, brännande känsla och sveda vid infusionsstället, frossa, ansiktsrodnad, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelfeber, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryckkänsla över bröstet, stickningar, kräkningar, väsande andning) har emellanåt observerats och kan i vissa fall utvecklas till anafylaxi (inklusive chock). I sällsynta fall har feber observerats.

Information om virussäkerhet finns i avsnitt 4.4.

Följande tabell ger en översikt över biverkningar som har identifierats vid användning av Antithrombin III Octapharma. Eftersom rapporteringen av biverkningar efter godkännandet är frivillig och eftersom informationen har hämtats från en population av osäker storlek, har frekvensen av dessa biverkningar utvärderats som ingen känd frekvens (kan inte fastställas utifrån tillgängliga data).

MedDRA-kod	Biverkning
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion Anafylaktisk chock Anafylaktoid reaktion Överkänslighet
Psykiatriska tillstånd	Ångest
Centrala och perifera nervsystemet	Vertigo
Hjärtat	Takykardi
Blodkärlet	Blödning

	Hypotoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Dyspné
Magtarmkanalen	Buksmärt Diarré
Hud och subkutan vävnad	Allergisk dermatit Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Hudrodnad Feber Reaktion vid injektionsstället 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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga symtom på överdosering med antitrombin har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, heparingruppen. ATC-kod: B01AB02

Antitrombin, är ett glykoprotein bestående av 432 aminosyror med molvikt 58kD som tillhör serpinfamiljen (serinproteashämmare). Antitrombin är en av blodets viktigaste naturliga koagulationshämmare. De faktorer som hämmas mest är trombin och faktor Xa, men även faktorer involverade i kontaktaktivering, intrinsic-systemet samt faktor VIIa/vävnadsfaktorkomplexet hämmas. Antitrombinaktiviteten förstärks kraftigt av heparin och den antikoagulerande effekten hos heparinet är beroende av antitrombins närvaro. Antitrombin innehåller två funktionellt viktiga domäner. Den ena innehåller det reaktiva centrumet och utgör klyvningsställe för proteinaser, som till exempel trombin, en förutsättning för att ett stabilt proteinashämmer-komplex skall kunna bildas. Den andra är en bindningsdomän för glykosaminoglykan, som ligger till grund för interaktionen med heparin och liknande substanser och vilka accelererar trombinhämmningen. De koagulationshämmande enzymkomplexen elimineras genom det retikulo-endoteliala systemet. Antitrombinaktiviteten hos vuxna är 80-120 % och nivåerna hos nyfödda är cirka 40-60 %. Vid ärftlig antitrombinbrist är den cirka 50 %. Nivån vid vilken förvärvad antitrombinbrist blir kliniskt betydelsefull kan variera beroende på etiologin. Vid sepsis är nivåer på <50-60 % associerade med dåligt utfall.

Ett flertal mindre studier föreligger vid t.ex. konsumtionssyndrom (DIC), sepsis, preeklampsi, L-aspariginasbehandling av akut lymfoblastleukemi, venoöklusiv sjukdom, operationer med hjärtlungmaskin, där antitrombintillförsel gett positiva effekter på koagulationsparametrar. Övertygande effekter på morbiditet eller mortalitet har inte dokumenterats vid dessa tillstånd.

I KyberSept-studien, en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind, prospektiv fas III-studie, ingår definierade patientpopulationer med sepsis som har överlevnadsnytta av behandling med höga doser antitrombinkoncentrat. Dessa inkluderar septiska patienter med hög risk att dö och patienter som inte får samtidigt heparin. Nyttan var ännu större hos patienter som hade DIC eller hög risk att dö och inte fick samtidigt heparin.

I KyberSept-studien randomiserades 2 314 patienter med sepsis till att få antingen 30 000 IE antitrombin över 4 dagar (n=1 157) eller placebo (n=1 157). En subgruppsanalys av 698 (698/2 314) patienter (placebo=346; antitrombin=352) som inte fick samtidigt heparin i behandlingsfasen (dag 1-4) fann att 28-dagarsmortaliteten var lägre med antitrombin än med placebo (37,8 % jämfört med 43,6 %; absolut minskning: 5,8 %; riskkvot: 0,860 [95 % KI 0,725-1,019]), vilken ökade till dag 90 (44,9 % jämfört med 52,5 %; absolut minskning: 7,6 %; riskkvot: 0,851 [0,735-0,987]). Inom denna subgrupp identifierades 563 patienter (placebo=277; antitrombin=286) som hade tillräckliga data för att fastställa DIC. Vid baslinjen hade 40,7 % av patienterna (229/563) DIC. Jämfört med placebo hade antitrombinbehandlade patienter med DIC en signifikant absolut minskning av mortaliteten på 14,6 % (p=0,024) och 16,2 % (p=0,015) på dag 28 respektive 90.

I en annan subgruppsanalys av patienter med hög risk att dö (predikerad mortalitet på 30-60 %) vid inskrivning i studien (1 008/2 314; antitrombin=490; placebo=518) var mortalitetsfrekvensen dag 28, 56 och 90 i antitrombinbehandlingsgruppen 36,9 % jämfört med 40,7 % i placebogrupper (riskkvot [95 % KI], 0,907 [0,776-1,059]), 42,0 % jämfört med 48,8 % (0,859 [0,750-0,985]) respektive 45,5 % jämfört med 51,6 % (0,883 [0,777-1,005]). Hos patienter som inte fick samtidigt heparin (antitrombin=140, placebo=162) var behandlingseffekten mer uttalat gynnsam med antitrombin än hos patienter som fick samtidigt heparin. Utan samtidigt heparin var den absoluta minskningen av mortaliteten i antitrombingruppen jämfört med placebogrupper 8,7 % dag 28 (35,7 % kontra 44,4 % (riskkvot 0,804; 95 % KI 0,607-1,064)) och 12,3 % på dag 90 (42,8 % kontra 55,1 % (riskkvot 0,776; 95 % KI 0,614-0,986)).

I KyberSept-studien observerades allvarliga blödningshändelser hos 5,7 % i placebogrupper (totalt n=1 155) jämfört med 10,0 % av de antitrombinbehandlade patienterna (totalt n=1 161), relativ risk (95 % KI) = 1,75 (1,31-2,33). För subgruppen utan samtidigt heparin uppnådde skillnaden inte statistisk signifikans (4,6 % för placebo (totalt n=345) jämfört med 7,9 % för antitrombin (totalt n=354), riskkvot 1,71 (0,95-3,07)). I andra studier var antitrombinsubstitution inte associerad med ökad risk för blödning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska studier med Antithrombin III Octapharma har visat en genomsnittlig biologisk halveringstid på 3 dagar. Halveringstiden kan minska till cirka 1,5 dagar vid samtidig heparinbehandling. Halveringstiden för antitrombin i plasma kan sänkas till timmar vid vissa kliniska tillstånd med kraftig förbrukning hos patienter med förvärvad antitrombinbrist, t.ex. svår sepsis med disseminerad intravaskulär koagulation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Antithrombin III Octapharma innehåller spårmängder av de kemiska ämnena tributylfosfat och oktoxytol, som används under tillverkningsprocessen för inaktivering av virus. I icke-kliniska studier observerades effekter av dessa rests substanser endast vid exponeringar som var tillräckligt mycket högre än den maximala exponeringen hos människa, vilket tyder på liten klinisk betydelse.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

- Natriumklorid
- Humant albumin

- N-acetyltryptofan
- Kaprylsyra

Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år (infusionsflaska).

Den färdigberedda lösningen kan förvaras i upp till 12 timmar vid rumstemperatur (15-25 °C). För den färdigberedda lösningen har kemisk och fysikalisk stabilitet under användning visats i 48 timmar vid 2-30 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används genast, är det användarens ansvar att se till att förvaringstemperatur och andra villkor före användningen uppfylls. Förvaringstiden ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte beredningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Inom hållbarhetstiden kan läkemedlet förvaras vid 25 °C i upp till en månad utan att ställas in i kylskåp igen under denna period, och måste därefter kasseras. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver i en injektionsflaska (typ II-glas) med en propp (brombutylgummi) och vätska i en injektionsflaska (typ I-glas) med propp (brombutylgummi).

Antithrombin III Octapharma 500 IE: 1 injektionsflaska med pulver (500 IE) och 1 injektionsflaska med vatten för injektionsvätskor (10 ml).

Antithrombin III Octapharma 1000 IE: 1 injektionsflaska med pulver (1000 IE) och 1 injektionsflaska med vatten för injektionsvätskor (20 ml).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Det frystorkade pulvret löses upp i sterilt vatten för injektionsvätskor.

Antithrombin III Octapharma kan efter upplösning blandas med isoton natriumklorid infusionsvätska (9 mg/ml) och/eller med isoton glukos infusionsvätska (50 mg/ml) i infusionsflaskor av glas eller plastbehållare.

Antithrombin III Octapharma ska inte används efter det utgångsdatum som anges på förpackningen.

Lösningen är normalt klar eller lätt opalescent. Använd inte lösningar som är grumliga eller har utfällningar.

Upplösningstiden är maximalt 5 minuter. Efter upplösning ska produkten användas snarast möjligt och inom 12 timmar vid förvaring vid 15-25 °C.

Ej använd lösning ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

68694

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-06-02
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-02