

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Atenativ 50 IE/ml pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Atenativ föreligger som pulver till infusionsvätska och innehåller nominellt 500 respektive 1000 IE humant plasmaderivat antitrombin per injektionsflaska.

Färdigberedd lösning innehåller 50 IE/ml (500 IE/10 ml respektive 1000 IE/ 20 ml) humant plasmaderivat antitrombin per ml efter upplösning med 10 respektive 20 ml vatten för injektionsvätskor.

Aktiviteten (IE) är bestämd med kromogent substrat enligt Europeiska farmakopén. Den specifika aktiviteten hos Atenativ är cirka 3 IE/mg protein.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 500 IE injektionsflaska innehåller 36 mg natrium.

Varje 1000 IE injektionsflaska innehåller 72 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning.

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.
- Terapeutiskt vid djup ventrombos och tromboembolism, vid behov tillsammans med heparin.

Förvärvad antitrombinbrist som vid heparinresistens associerad med låga antitrombinnivåer t.ex. vid operation med stöd av hjärtlung-maskin (se vidare 4.4 och 5.1)

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör påbörjas under överinseende av läkare med erfarenhet av att behandla patienter med antitrombinbrist.

Dosering

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

Vid förvärvad brist beror dosering och substitutionsbehandlings längd på antitrombinnivån i plasma, förekomst av tecken på ökad antitrombinförbrukning, underliggande sjukdom samt det kliniska

tillståndets svårighetsgrad. Administreringsmängd och -frekvens skall i det enskilda fallet alltid baseras på den kliniska effekten och laboratörvärden.

Antalet enheter antitrombin som administreras uttrycks i internationella enheter (IE), vilka hänförs till den nuvarande WHO-standarden 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 % (0,01 IE/ml).

Initialdosen fastställs med hjälp av följande formel:

Erforderliga enheter =

kroppsvikt (kg) x (önskad nivå – uppmätt antitrombinaktivitet [%]) x 1

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 laboratöruppmätt 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 laboratörkontroller 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.

Dos och administreringsfrekvens hos barn baseras på samma kroppsviktsberäkning som hos vuxna.

Administreringssätt

Lös upp beredningen enligt anvisningar i avsnitt 6.6. Läkemedlet ska administreras intravenöst. Infusionshastigheten hos vuxna bör inte överskrida 300 IE per minut.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot något av innehållsämnen.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid förvärvad antitrombinbrist bör antitrombin endast ges i samråd med koagulationskunnig läkare (se 5.1).

Liksom med andra proteinberedningar för intravenös administrering kan allergiliknande överkänslighetsreaktioner förekomma varför patienter måste övervakas noga under hela infusionsperioden. Patienterna ska informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner såsom urtikaria, tryckkänsla i bröstet, andningssvårigheter, hypotoni och anafylaktiska reaktioner. Om sådana symtom uppträder efter administrering, ska de 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 Atenativ ges till en patient skall 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 36 mg (500 IE) eller 72 mg (1000 IE) natrium per injektionsflaska, vilket motsvarar 1,8% eller 3,6% av WHO:s rekommenderade maximala dagliga natriumintag av 2 g natrium.

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 men ingen 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

Graviditet och Amning

Erfarenhet vad beträffar säkerheten hos humana antitrombinprodukter vid användning hos gravida kvinnor är begränsad.

Atenativ bör endast administreras till gravida och ammande kvinnor med antitrombinbrist om det är klart indicerat. Graviditet i sig innebär en ökad trombosrisk.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga fertilitetsdata

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har observerats.

4.8 Biverkningar

Följande tabell ger en översikt över biverkningar som identifierats vid användning av Atenativ. Eftersom dessa reaktioner hämtats från fallbeskrivningar och mindre studier, publicerad litteratur och postmarketerfarenheter och därmed från en population av osäker storlek, kan en tillförlitlig frekvens av dessa händelser inte fastställas.

Organsystem	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet	Överkänslighet inklusive allvarliga anafylaktiska reaktioner*
Psykiska störningar	Oro Ångest
Nervsystemet	Krampanfall Huvudvärk Vertigo Svindel Letargi Parestesier Rastlöshet
Hjärtat	Hjärtstillestånd Takykardi
Blodkärll	Blödning Trombos Hypotension Hypertension
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Andnöd Dyspné Väsande andning
Magtarmkanalen	Kräkningar Diarré Magsmärtor Illamående
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria Allergisk dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi Ryggsmärtor Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Bröstsmärtor Frysningar Fever Reaktion vid injektionsstället Rodnad Hyperhidros

*Se avsnittet ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighet eller allergiska reaktioner har observerats även om detta är ovanligt. Dessa kan inkludera angioödem, brännande och stickande känsla vid infusionsstället, frossa, hudrodnad, generaliserad urtikaria, huvudvärk, utslag, hypotension, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryck över bröstet, stickningar, kräkningar och väsande andning. I sällsynta fall kan dessa utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock). I sällsynta fall har feber observerats. För ytterligare information om virussäkerhet, se 4.4.

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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Inga symptom 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 antitrombinets 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 trombinhämningen. De koagulationshämmande enzymkomplexen elimineras genom det retikulo-endoteliala systemet.

Den normala antitrombinaktiviteten hos vuxna är 80-120 % och nivåerna hos nyfödda 40-60 %.

Vid förvärvad antitrombinbrist bör antitrombin endast ges i samråd med koagulationskunnig läkare. Ett flertal mindre studier föreligger vid t.ex. konsumtionssyndrom (DIC), sepsis, preeklampsi, L-aspariginasbehandling av akut lymfoblastleukemi, venoocklusiv sjukdom, operationer med hjärtlungmaskin, där antitrombintillförsel gett positiva effekter på koagulationsparametrar. Övertygande effekter på morbiditet eller mortalitet har dock inte dokumenterats vid dessa tillstånd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska studier med antitrombin har visat en genomsnittlig biologisk halveringstid på 3 dagar. Halveringstiden kan minska till cirka 1,5 dagar vid samtidig heparinbehandling. Vid tillstånd med kraftig förbrukning kan halveringstiden minska till timmar.

In vivo-utbyte– Friska försökspersoner

I en studie med Atenativ hos friska frivilliga ökade en IE Atenativ per kg kroppsvikt antitrombinnivån med 2,5 %.

In vivo-utbyte - Patienter med ärftlig brist

I studier med Atenativ hos patienter med ärftlig antitrombinbrist ökade en IE Atenativ per kg kroppsvikt antitrombinnivån med 1,7 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Antitrombin ingår naturligt i humanplasma och har samma verkan som det endogena antitrombinet. Inga konventionella prekliniska säkerhetsstudier har genomförts med Atenativ.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver: Natriumklorid, humant albumin, stabiliserat med acetyltryptofan och kaprylsyra

Vätska: vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel än de som nämns under 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Den färdigberedda lösningen skall användas inom 12 timmar. 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 bör inte överstiga 12 timmar vid 2-8°C, såvida inte rekonstitueringen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid 2-8°C (i kylskåp).

Förvaring i rumstemperatur under en månad påverkar emellertid inte produktens hållbarhet.

Efter denna period ska läkemedlet inte sättas tillbaka i kylskåp igen utan ska kastas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver:

Injektionsflaska av glas typ II (Ph. Eur.), om 50 ml, med en propp av brombutylgummi och flip off-förslutning.

Vätska:

Injektionsflaska av glas typ I (Ph Eur) 10 eller 20 ml med propp av brombutylgummi och flip off-förslutning.

Förpackningsstorlek:

500 IE respektive 1000 IE med pulver och vätska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pulvret löses upp i vatten för injektionsvätskor. Alternativ kan efter upplösning blandas med natriumklorid infusionsvätska 9 mg/ml eller med glukos infusionsvätska 50 mg/ml. Upplösningstiden är maximalt 5 minuter. Efter upplösning ska produkten användas snarast möjligt och inom 12 timmar.

Före administrering ska den upplösta produkten granskas visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Lösningen skall vara klar eller lätt opalescent. Använd inte lösningar som är grumliga eller har utfällningar.

Ej använd lösning kasseras enligt lokala föreskrifter.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75
Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9887-1

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande: 17 december 1982
Datum för den senaste förnyelsen: 01 januari 2010

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-09-05