

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Antithrombin III Baxalta 50 IU/ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar je antitrombin III, ljudski, koncentrat.

Lijek sadrži 50 IU/ml **ljudskog antitrombina III** nakon rekonstitucije s priloženim otapalom (voda za injekcije).

Antithrombin III Baxalta je dostupan kao liofilizirani prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju i sadrži 500 IU ili 1000 IU ljudskog antitrombina III i to:

- Nakon rekonstitucije praška u pakiranju s 10 ml vode za injekcije, otopina sadrži **500 IU ljudskog antitrombina III**
- Nakon rekonstitucije praška u pakiranju s 20 ml vode za injekcije, otopina sadrži **1000 IU ljudskog antitrombina III**

Jačina internacionalne jedinice (IU) se utvrđuje kromogenim testom prema Europskoj farmakopeji. Specifična aktivnost lijeka Antithrombin III Baxalta je najmanje 3 IU antitrombina/mg proteina plazme.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: ovaj lijek sadrži približno 3,77 mg natrija/ml što odgovara 2% za bočicu od 10 ml (500 IU) i 4% za bočicu od 20 ml (1000 IU) maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za odraslu osobu.

#### 500 IU/10 ml

Antithrombin III Baxalta sadrži izračunatu vrijednost od 37,7 mg natrija po bočici.

#### 1000 IU/20 ml

Antithrombin III Baxalta sadrži izračunatu vrijednost od 75,4 mg natrija po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju.

Prašak Antithrombin III Baxalta je liofilizirana svijetložuta do svijetlozelena rastresita krutina ili prašak.

pH vrijednost rekonstituirane otopine je između 6,0 i 7,5. Osmolalnost rekonstituirane otopine je najmanje 240 mOsmol/kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Kod bolesnika s prirođenim nedostatkom antitrombina u sljedećim indikacijama:

- a) Profilaksa duboke venske tromboze i tromboembolije u rizičnim kliničkim situacijama (posebno za vrijeme kirurškog zahvata ili peripartalnog razdoblja), u kombinaciji s heparinom ako je klinički indicirano.

- b) Prevencija progresije duboke venske tromboze i tromboembolije u kombinaciji s heparinom ako je klinički indicirano.

## 4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje se mora započeti pod nadzorom liječnika koji ima iskustvo u liječenju bolesnika s nedostatkom antitrombina.

### Doziranje

Kod prirođenog nedostatka, doziranje je potrebno prilagoditi svakom pojedinom bolesniku, uzimajući u obzir obiteljsku anamnezu s obzirom na tromboembolijske događaje, prisutne kliničke faktore rizika i laboratorijsku procjenu.

Broj primijenjenih jedinica antitrombina izražava se internacionalnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim standardom Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO) za antitrombin. Aktivnost antitrombina u plazmi izražava se u postocima (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u internacionalnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za antitrombin u plazmi).

Jedna internacionalna jedinica (engl. *International Unit*, IU) aktivnosti antitrombina odgovara količini antitrombina u jednom ml normalne ljudske plazme. Izračun potrebnog doziranja antitrombina, temelji se na empirijskom saznanju da 1 internacionalna jedinica (IU) antitrombina po kg tjelesne težine povećava aktivnost antitrombina u plazmi za približno 2%.

Početna doza određuje se primjenom sljedeće formule:

$$\text{Potrebne jedinice} = \text{tjelesna težina (kg)} \times (\text{ciljana razina} - \text{stvarna aktivnost antitrombina [\%]}) \times 0,5$$

Početna ciljana aktivnost antitrombina ovisi o kliničkoj situaciji. Kada je utvrđena indikacija za nadomještanje antitrombina, doziranje mora biti dovoljno da se dosegne ciljana aktivnost antitrombina i da se održava učinkovita razina. Doziranje je potrebno odrediti i nadzirati na temelju rezultata laboratorijskih ispitivanja aktivnosti antitrombina, koje bi trebalo provoditi najmanje dva puta dnevno dok se bolesnik ne stabilizira, nakon toga jednom dnevno, po mogućnosti neposredno prije sljedeće infuzije. Kod korekcije doziranja, potrebno je obratiti pozornost na pokazatelje povećane potrošnje antitrombina, prateći laboratorijske parametre i klinički tijek bolesnika. Aktivnost antitrombina potrebno je održavati iznad 80% tijekom trajanja liječenja, osim ako je klinički indicirana drugačija razina učinkovitosti.

Uobičajena početna doza kod prirođenog nedostatka je 30-50 IU/kg.

Nakon toga je doziranje i učestalost primjene, kao i trajanje liječenja, potrebno prilagoditi biološkim podacima i kliničkom stanju.

### *Pedijatrijska populacija*

Zbog nedovoljno podataka, ne može se preporučiti primjena lijeka Antithrombin III Baxalta djeci mlađoj od 6 godina.

### Način primjene

Lijek je potrebno primijeniti intravenski. Najveća brzina primjene ne smije biti veća od 5 ml po minuti. Za upute o rekonstituciji/razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

## 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

##### Preosjetljivost

Kao što je to slučaj sa svim proteinskim lijekovima, koji se primjenjuju intravenski, moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa. Bolesnike se mora pomno pratiti i promatrati imaju li neki od simptoma za vrijeme infuzije. Bolesnike je potrebno upoznati s ranim znakovima reakcija preosjetljivosti kao što su koprivnjača, generalizirana urtikarija, stezanje u prsima, piskanje pri disanju, hipotenzija i anafilaksija. Bolesnike je potrebno upozoriti da se u slučaju pojave ovih simptoma bez odgode obrate liječniku.

U slučaju šoka, potrebno je primijeniti standardne medicinske mjere za liječenje takvog stanja.

##### Prenosivi uzročnici bolesti

Kada se primjenjuju lijekovi proizvedeni iz ljudske krvi ili plazme, ne mogu se u potpunosti isključiti infektivne bolesti zbog prijenosa infektivnih tvari. Ovo se također odnosi na patogene nepoznatog uzroka. Rizik prijenosa infektivnih tvari se smanjuje primjenom sljedećih mjera:

- selekcija donora uzimanjem anamneze, pregledom individualnih donacija i plazma pulova na HBsAg i antitijela na HIV i HCV
- ispitivanje plazma pulova na HCV genomski materijal
- postupci inaktivacije/uklanjanja uključeni u proizvodni postupak, koji trebaju biti validirani uz pomoć modela virusa. Ovi postupci se smatraju učinkovitima kod HIV, HCV, HBV, HAV.

Postupci inaktivacije/uklanjanja virusa mogu biti ograničene djelotvornosti kod određenih virusa bez ovojnice, kao što je parvovirus B19.

Infekcija parvovirusom B19 može biti ozbiljna kod trudnica (fetalna infekcija) te kod pojedinaca s imunodeficijencijom ili povećanom eritropoezom (na primjer kod hemolitičke anemije).

Kod bolesnika s prirođenim nedostatkom koji redovito primaju koncentrate antitrombina III dobivene iz ljudske plazme, potrebno je razmotriti odgovarajuće cijepljenje (hepatitis A i B).

##### Heparin

Klinički i biološki nadzor kad se antitrombin koristi u kombinaciji s heparinom:

- da bi se prilagodilo doziranje heparina i kako bi se izbjegla pretjerana hipokoagulabilnost, potrebno je redovito pratiti stupanj antikoagulacije (aPTT te, u slučaju potrebe i anti-FXa aktivnost) u kratkim razmacima, a osobito u prvim minutama/satima nakon početka primjene antitrombina.
- dnevno praćenje razine antitrombina, u svrhu prilagodbe individualne doze, budući da produženo liječenje s nefrakcioniranim heparinom može dovesti do smanjenja razine antitrombina.

Ovaj lijek sadrži približno 3,77 mg natrija po ml, što odgovara 2% za bočicu od 10 ml (500 IU) i 4% za bočicu od 20 ml (1000 IU) maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

##### Natrij

##### 500 IU/10 ml

Antithrombin III Baxalta sadrži izračunatu vrijednost od 37,7 mg natrija po bočici, što odgovara 1,8% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije za odraslu osobu.

#### 1000 IU/20 ml

Antithrombin III Baxalta sadrži izračunatu vrijednost od 75,4 mg natrija po bočici, što odgovara 3,7% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije za odraslu osobu.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene antitrombina III u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene u sponzoriranim kliničkim ispitivanjima.

Podaci dobiveni iz kliničkih ispitivanja i sustavnih preglednih članaka u vezi s primjenom antitrombina III u liječenju nedonoščadi u neodobroj indikaciji neonatalnog respiratornog distres sindroma (IRDS) ukazuju na povećan rizik od intrakranijalnog krvarenja i smrtnosti u odsutnosti dokazanog korisnog učinka

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Heparin: nadomještanje antitrombina tijekom primjene heparina u terapijskim dozama povećava rizik od krvarenja. Heparin u velikoj mjeri povećava učinak antitrombina. Poluvrijeme života antitrombina može se značajno skratiti uslijed istodobnog liječenja heparinom zbog ubrzane potrošnje antitrombina. Stoga, usporedna primjena heparina i antitrombina bolesniku s povećanim rizikom od krvarenja mora biti praćena klinički i biološki.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Iskustvo o sigurnosti primjene ljudskog antitrombina u trudnica je ograničeno.

Sigurnost primjene lijeka Antithrombin III Baxalta u trudnica ili dojilja nije utvrđena u kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

Stoga se Antithrombin III Baxalta smije primjenjivati kod trudnica ili dojilja s nedostatkom antitrombina samo ako je jasno indicirano, uzimajući u obzir da ove bolesnice imaju povećani rizik od tromboembolijskih događaja.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Antithrombin III Baxalta ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

##### **Sažetak sigurnosnog profila**

Nema dostupnih podataka o nuspojavama iz sponzoriranih kliničkih ispitivanja provedenih s lijekom Antithrombin III Baxalta.

**Preosjetljivost i anafilaktičke reakcije** prijavljene su u ispitivanjima s lijekom Antithrombin III Baxalta nakon stavljanja lijeka u promet.

Za informacije o prenosivim uzročnicima bolesti vidjeti dio 4.4.

##### **Tablični popis nuspojava**

Sljedeće nuspojave prijavljene su nakon stavljanja lijeka Antithrombin III Baxalta u promet. Ove nuspojave navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, zatim prema preporučenom nazivu prema ozbiljnosti gdje je to moguće.

Nuspojave se prema procijenjenoj učestalosti mogu razvrstati u sljedeće skupine: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacije organskih sustava	MedDRA preporučeni naziv	Kategorija učestalosti nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost* Anafilaktička reakcija*	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Tremor	nepoznato
Krvožilni poremećaji	Navala vrućine	nepoznato

## Opis odabranih nuspojava

### Preosjetljivost/alergijske reakcije

Reakcije preosjetljivosti\* ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i bockanje na mjestu infuzije, zimicu, navale crvenila, generaliziranu urtikariju, glavobolju, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, napetost u prsima, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju), a mogu u nekim slučajevima progredirati u tešku anafilaksiju\* (uključujući šok).

### Pireksija

U rijetkim prilikama došlo je do pojave vrućice.

### Trombocitopenija

Heparinom izazvana trombocitopenija (tip II) posredovana antitijelima može se pojaviti u rijetkim slučajevima. Može biti zabilježen broj trombocita manji od 100 000/ $\mu$ l ili smanjenje broja trombocita za 50%.

Za sigurnost obzirom na prenosive uzročnike bolesti, vidjeti dio 4.4.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9. Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja antitrombinom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotici, heparinska skupina, ATK oznaka: B01AB02

Antitrombin, molekularne mase 58 kD, glikoprotein sa 432 aminokiseline, pripada skupini serpina (inhibitori serinskih proteaza). Jedan je od najvažnijih prirodnih inhibitora koagulacije krvi. Najjače inhibirani faktori su trombin i faktor Xa, ali dodatno i faktori kontaktne aktivacije, intrinzičnog puta koagulacije te kompleks faktora VIIa/tkivnog faktora. Aktivnost antitrombina se uvelike pojačava u prisutnosti heparina, a antikoagulacijski učinci heparina ovise o prisutnosti antitrombina.

Antitrombin sadrži dvije funkcionalno važne domene. Prva sadrži reaktivni centar i osigurava mjesto cijepanja proteinaza, kao što je trombin, što je preduvjet za stvaranje stabilnog kompleksa proteinaza-inhibitor. Druga je domena odgovorna za interakciju s heparinom i srodnim tvarima, koja ubrzava inhibiciju trombina.

Kompleksi inhibitora-koagulacijskih enzima se uklanjaju retikuloendotelnim sustavom.

Aktivnost antitrombina u odraslih je 80-120%, a razine u novorođenčadi su oko 40-60%.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetička ispitivanja antitrombina ukazuju na prosječno biološko poluvrijeme od približno 3 dana. Poluvrijeme se može skratiti na približno 1,5 dana, uz istodobno liječenje heparinom. U stanjima velike potrošnje antitrombina, poluvrijeme se može skratiti i na nekoliko sati.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ljudski antitrombin normalni je sastojak ljudske plazme. Ispitivanja toksičnosti na životinjama nakon jednokratne primjene od male je važnosti za bolesnike. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na životinjama je neizvedivo zbog stvaranja antitijela na strane (ljudske) proteine. Nema dokaza o povezanosti primjene antitrombina s nastankom embriofetalne toksičnosti, karcinogenim ili mutagenim potencijalom.

# **6. FARMACEUTSKI PODACI**

## **6.1. Popis pomoćnih tvari**

### Prašak

glukoza

natrijev klorid

natrijev citrat dihidrat

tris (hidroksimetil) aminometan

### Otapalo

sterilizirana voda za injekcije

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim s priloženom steriliziranom vodom za injekcije.

## **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

Antithrombin III Baxalta se mora primijeniti odmah nakon rekonstitucije, budući da lijek ne sadrži konzervanse.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju lijeka radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Prašak i otapalo u staklenim bočicama (prašak: staklo tipa II; otapalo: staklo tipa I) sa čepom od halogenobutilne gume.

Antithrombin III Baxalta 50 IU/ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju ima 2 veličine pakiranja.

Sadržaj pakiranja:

- 1 bočica s praškom (500 IU) i 1 bočica s vodom za injekcije (10 ml)
- 1 bočica s praškom (1000 IU) i 1 bočica s vodom za injekcije (20 ml)

- 1 igla za prijenos
- 1 filter igla
- 1 igla za odzračivanje
- 1 igla za jednokratnu uporabu
- 1 set za infuziju

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Antithrombin III Baxalta otopinu potrebno je rekonstituirati neposredno prije primjene. Smije se koristiti samo priloženi set za infuziju. Otopina se mora primijeniti odmah nakon rekonstitucije (jer lijek ne sadrži konzervanse).

Tijekom rekonstitucije mora se slijediti aseptična tehnika.

Rekonstituirani lijek mora se prije primjene vizualno pregledati na prisutnost stranih čestica ili promjenu boje. Otopina mora biti bistra ili blago opalescentna. Otopine koje su zamućene ili imaju talog ne smiju se upotrijebiti.

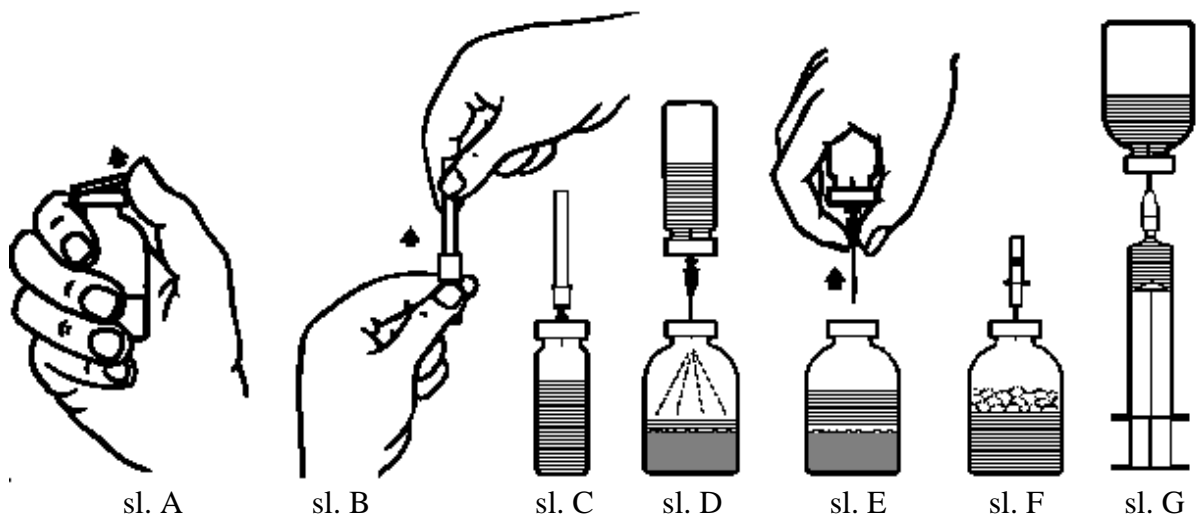
#### **Rekonstitucija praška za pripremu otopine za injekciju/infuziju:**

1. Zagrijte neotvorenu bočicu s otapalom (sterilizirana voda za injekcije) na sobnu temperaturu (najviše +37°C).
2. Uklonite zaštitne kapice s bočica u kojima su prašak i otapalo (sl. A) te na objema očistite gumene čepove.
3. Uvrtanjem i povlačenjem uklonite zaštitni pokrov s jednog kraja priložene igle za prijenos (sl. B). Oslobođeni kraj igle zabodite kroz gumeni čep bočice s otapalom (sl. C).
4. Uklonite zaštitni pokrov s drugog kraja igle za prijenos pazeći da ne dodirnete oslobođeni kraj.
5. Bočicu s otapalom okrenite naopako iznad bočice s praškom te drugi kraj igle za prijenos zabodite kroz gumeni čep bočice s praškom (sl. D). Otapalo će zbog vakuuma prijeći u bočicu s praškom.
6. Razdvojite bočice tako da iglu izvučete iz bočice s praškom (sl. E). Laganim okretanjem protresite bočicu kako biste ubrzali otapanje.
7. Nakon potpunog otapanja praška, ubodite priloženu iglu za odzračivanje (sl. F) kako biste uklonili pjenu nastalu tijekom otapanja. Na kraju izvadite iglu za odzračivanje.

#### **Primjena:**

1. Okretanjem i povlačenjem uklonite zaštitni pokrov s priložene filter igle te je stavite na sterilnu štrcaljku za jednokratnu uporabu. Uvucite otopinu u štrcaljku (sl. G).
2. Odvojite filter iglu sa štrcaljke i polagano, pomoću priložene igle za jednokratnu uporabu (ili priloženog seta za infuziju) injicirajte otopinu intravenski (najveća brzina primjene smije biti 5 ml/min).

Ako se tijekom otapanja ne koristi filter, potrebno je koristiti set za infuziju za jednokratnu uporabu s odgovarajućim filtrom (najveća brzina infuzije: 5 ml/min).



Nakon korištenja, spremite sav korišteni materijal (štrcaljku, set za infuziju i sve igle) u kutiju lijeka kako ne bi došlo do ozljede drugih.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Svaku primjenu potrebno je arhivirati u zapis o povijesti bolesti bolesnika koristeći priložene samoljepljive naljepnice.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH  
 Industriestrasse 67  
 A-1221 Beč  
 Austrija

## 8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-812546421

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. siječnja 1998.

Datum posljednje obnove odobrenja: 05. siječnja 2017.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01.03.2021.