

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Atenativ 50 IU/ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Atenativ je dostupan kao 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**

Aktivnost (IU) se određuje primjenom kromogenog testa prema Europskoj farmakopeji. Specifična aktivnost Atenativa iznosi oko 2,8 IU po mg proteina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: ovaj lijek sadrži 6,3 – 10,5 mmola (ili 144,9 – 241,5 mg) natrija po dozi (30 – 50 IU/kg)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju.

Atenativ je dostupan u liofiliziranom obliku i izgleda kao prašak bijele ili blago žute boje, ili kao krutina koja se mrvi.

Otapalo za rekonstituciju liofiliziranog praška je voda za injekcije i to je bistra i bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kod bolesnika s prirođenim nedostatkom antitrombina u sljedećim indikacijama:

- a) Profilaksa duboke venske tromboze i tromboembolije u klinički rizičnim situacijama (osobito za vrijeme kirurških zahvata ili u peripartalnom razdoblju), u kombinaciji s heparinom, ukoliko je indiciran.
- b) Prevencija progresije duboke venske tromboze i tromboembolije, u kombinaciji s heparinom, ukoliko je indiciran.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje se mora započeti pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju bolesnika s nedostatkom antitrombina.

Doziranje

Kod prirođenog nedostatka, dozu za svakog bolesnika treba odrediti pojedinačno, uzimajući u obzir obiteljsku anamnezu s obzirom na tromboembolijske događaje, trenutne kliničke rizične faktore i laboratorijsku procjenu.

Broj primijenjenih jedinica antitrombina izražava se u 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 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 povisuje aktivnost antitrombina u plazmi za oko 1%.

Početna doza određuje se prema sljedećoj formuli:

Potrebne jedinice = tjelesna težina (kg) x (ciljana razina – stvarna aktivnost antitrombina [u %])

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. Dozu je potrebno odrediti i nadzirati na temelju rezultata laboratorijskih ispitivanja i aktivnosti antitrombina, što se mora provoditi najmanje dva puta dnevno do stabiliziranja bolesnika, nakon toga jednom dnevno, po mogućnosti neposredno prije slijedeće 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 pri prirođenom nedostatku je 30-50 IU/kg.

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

Pedijatrijska populacija

Nema dovoljno podataka temeljem kojih bi se mogla preporučiti primjena lijeka Atenativ u djece mlađe od 6 godina.

Način primjene

Lijek pripremiti kao što je opisano u dijelu 6.6. i primijeniti intravenski. Brzina infuzije za odrasle ne smije biti veća od 6 ml (300 IU) u minuti.

Za uputu o rekonstituciji 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

Kao i kod intravenske primjene bilo kojeg proteinskog lijeka, moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa. Bolesnike se mora pažljivo nadzirati i promatrati zbog pojave bilo kojih simptoma za vrijeme infuzije. Bolesnike treba upoznati s ranim znakovima reakcija preosjetljivosti, uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsima, piskanje pri disanju, hipotenziju i

anafilaksiju. Bolesnike je potrebno upozoriti da se u slučaju pojave ovih simptoma bez odgode obrate liječniku

U slučaju šoka, potrebno je primijeniti standardno medicinsko liječenje.

Standardne mjere za sprečavanje zaraza koje mogu proizaći iz primjene lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju odabir davatelja, testiranje pojedinačnih donacija i pulova plazme na specifične markere infekcije, te uključivanje djelotvornih proizvodnih postupaka za inaktivaciju/uklanjanje virusa.

Unatoč tome, mogućnost prijenosa zaraznih agensa nakon primjene lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme ne može se potpuno isključiti. To se također odnosi na nepoznate ili viruse koji će se tek pojaviti, te druge patogene.

Poduzete mjere smatraju se djelotvornima kod virusa s ovojnicom, kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV) i virus hepatitisa C (HCV) te kod virusa bez ovojnice hepatitisa A. Poduzete mjere mogu biti ograničene djelotvornosti kod virusa bez ovojnice, kao što je parvovirus B19. Zaraza parvovirusom B19 može biti ozbiljna za trudnice (infekcija fetusa) i za imunodeficijentne osobe ili osobe s pojačanom eritropoezom (npr. hemolitička anemija).

Odgovarajuće cijepljenje (hepatitis A i B) preporuča se u bolesnika koji redovito/ponovljeno primaju lijekove protrombinskog kompleksa proizvedene iz ljudske plazme.

Sljedivost

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

Kliničko i biološko praćenje kada se antitrombin primjenjuje u kombinaciji s heparinom:

- Za prilagodbu doze heparina i sprječavanje prekomjerne hipokoagulabilnosti, potrebno je redovito kontrolirati obim antikoagulacije (APPT i, gdje je potrebno, aktivnost anti-FXa), u kratkim razmacima i osobito u prvim minutama/satima nakon početka primjene antitrombina.
- Za prilagodbu pojedinačne doze, a zbog rizika smanjenja razina antitrombina uzrokovanog produljenim liječenjem nefrakcioniranim heparinom, dnevno određivati razine antitrombina.

Ovaj lijek sadrži 36 mg natrija u bočici Atenativa od 500 IU odnosno 72 mg natrija u bočici Atenativa od 1000 IU, što odgovara 1,8% odnosno 3,6% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Pedijatrijska populacija

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 za vrijeme primjene heparina u terapijskim dozama povećava rizik krvarenja. Učinak antitrombina se znatno pojačava heparinom. Poluvrijeme života antitrombina može biti značajno smanjen uz istovremenu primjenu heparina zbog ubrzane potrošnje antitrombina. Istovremena primjena heparina i antitrombina se stoga u bolesnika s povećanim rizikom krvarenja mora nadzirati klinički i biološki.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Iskustvo vezano za sigurnost primjene lijekova ljudskog antitrombina u trudnoći je ograničeno.

Atenativ se u trudnoća i dojilja s nedostatkom antitrombina smije primijeniti samo ako je jasno indiciran, uzimajući u obzir da trudnoća nosi povećan rizik tromboembolijskih događaja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije primijećen utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, pečenje i probadanje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo lica, generaliziranu koprivnjaču, glavobolju, crvenilo kože, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsima, trnce, povraćanje, piskutavo disanje) uočene su rijetko a u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok). U rijetkim slučajevima, uočena je vrućica.

Za više informacija o virusnoj sigurnosti vidjeti dio 4.4.

Sljedeća tablica daje pregled nuspojava koje su identificirane tijekom primjene Atenativa. Učestalost nuspojava je *nepoznata* (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Anafilaktički šok Anafilaktička reakcija Preosjetljivost Anafilaktoidna reakcija
<i>Psijatrijski poremećaji</i>	Anksioznost
<i>Srčani poremećaji</i>	Tahikardija
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	Dispneja
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Urtikarija Alergijski dermatitis
<i>Poremećaji mišično-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Bol u leđima
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Vrućica Reakcija na mjestu primjene Naleti crvenila Hiperhidroza

Za virusnu neškodljivost 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

Simptomi predoziranja antitrombinom nisu prijavljeni.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotici; heparinska grupa
ATK oznaka: B01AB02

Antitrombin je glikoprotein relativne molekularne mase 58 kD, sačinjen je od 432 aminokiseline i pripada porodici serpina (inhibitori serinskih proteaza). Jedan je od najvažnijih prirodnih inhibitora zgrušavanja krvi. Faktori koji su najsnažnije inhibirani su trombin i faktor Xa, ali i ostali faktori kontaktne aktivacije, intrinzičnog puta i kompleks faktora VIIa i tkivnog faktora. Aktivnost antitrombina se značajno pojačava heparinom, 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 uklanjaju se retikuloendotelnim sustavom.

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetičke studije s Atenativom pokazale su prosječno biološko poluvrijeme života od oko 3 dana. Poluvrijeme života može biti smanjeno na približno 1,5 dan u slučaju istovremenog liječenja heparinom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Atenativ u tragovima sadrži tvari tributilfosfat i oktaksinol, koje se koriste tijekom proizvodnje za inaktivaciju virusa. U nekliničkim studijama, učinci ovih onečišćenja primijećeni su samo kod izloženosti koje značajno premašuje najveću izloženost u ljudi, što ukazuje na mali klinički značaj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Prašak:
natrijev klorid,
ljudski albumin,
N-acetiltriptofan
kaprilatna kiselina

Otapalo:
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u djelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

Nakon rekonstitucije:

Kemijsko-fizikalna stabilnost pripremljene otopine dokazana je kroz 48 sati pri temperaturi od 2°C do 30°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, te ukoliko rekonstitucija nije provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika a svakako ne bi trebalo proći dulje od 24 sata pri temperaturi od 2°C do 8°C.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Bočice čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

Lijek se za vrijeme roka valjanosti može čuvati do 1 mjesec pri temperaturi do 25°C, bez ponovnog čuvanja u hladnjaku. Ako se u tom periodu ne primjeni, potrebno ga je ukloniti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak: bočica (staklo vrste II) zatvorena čepom (bromobutil guma)

Otopalo: bočica (staklo vrste I) zatvorena čepom (bromobutil guma)

Atenativ 50 IU/ml prašak i otopalo za otopinu za injekciju/infuziju ima 2 veličine 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)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja s lijekom

Liofilizirani prašak rekonstituira se s priloženim otopalom (vodom za injekcije).

Atenativ se nakon rekonstitucije može miješati s izotoničnom otopinom natrijevog klorida (9 mg/mL) i/ili izotoničnom otopinom glukoze (50 mg/mL) u staklenim bočicama za infuziju, kao i u plastičnim spremnicima.

Atenativ se ne smije koristiti nakon isteka roka valjanosti označenog na pakiranju.

Otopina je bistra ili blago opalescentna. Ne koristiti otopine koje su mutne ili imaju talog.

Vrijeme rekonstitucije je najviše 5 minuta.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JANA PHARM d.o.o.

Lopašićeva 6

10000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-973250138

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. veljače 2005

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. svibnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09. lipnja 2023.