

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Antithrombin III NF Shire, 50 j.m./ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ludzka antytrombina III pochodząca z osocza.

Antithrombin III NF Shire występuje w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do infuzji zawierającego nominalnie 500 j.m. (lub 1000 j.m.) antytrombiny pochodzącej z ludzkiego osocza na fiolkę.

Po rozpuszczeniu w 10 ml (lub 20 ml) wody do wstrzykiwań produkt zawiera około 50 j.m./ml (500 j.m./10 ml lub 1000 j.m./20 ml) ludzkiej antytrombiny pochodzącej z osocza.

Moc produktu leczniczego (j.m.) jest określona metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista Antithrombin III NF Shire wynosi co najmniej 3 j.m. antytrombiny/mg białka osocza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Ten produkt leczniczy zawiera około 3,77 mg sodu na ml.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

Antithrombin III NF Shire jest białozółtą lub białozieloną miazgą substancją lub proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Niedobór antytrombiny może być wrodzony albo nabyty w przebiegu wielu zaburzeń klinicznych. Nabyty niedobór antytrombiny może być wynikiem zarówno nadmiernego zużycia lub utraty białek, lub też zaburzonej syntezy antytrombiny.

Podawanie Antithrombin III NF Shire jest wskazane u pacjentów z aktywnością osoczną antytrombiny poniżej 70% normy, w profilaktyce i leczeniu zaburzeń zakrzepowych i zakrzepowozatorowych. Wlewy antytrombiny mogą mieć szczególnie istotne znaczenie w następujących przypadkach klinicznych:

- zabiegi chirurgiczne, ciąża i poród u pacjentów z wrodzonym niedoborem antytrombiny;
- brak lub niewystarczająca reakcja na heparynę;
- istniejące lub zagrażające zakrzepy u pacjentów z zespołem nerczycowym lub chorobami zapalnymi jelit;
- interwencja chirurgiczna lub krwotok u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, zwłaszcza u pacjentów leczonych koncentratami czynników krzepnięcia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza, z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z niedoborem antytrombiny.

Dawkowanie

We wrodzonym niedoborze antytrombiny dawka powinna być indywidualnie dobrana dla każdego pacjenta i uwzględniać wywiad rodzinny w kierunku incydentów zakrzepowo-zatorowych, aktualne czynniki ryzyka oraz wyniki badań laboratoryjnych.

Dawkowanie i czas trwania terapii substytucyjnej w nabytym niedoborze zależy od poziomu antytrombiny w osoczu, obecności objawów zwiększonego zużycia, przyczyny zaburzenia oraz ciężkości stanu klinicznego pacjenta. W każdym przypadku wielkość dawki oraz częstość jej podawania należy określić na podstawie wyników laboratoryjnych oraz oceny stanu klinicznego pacjenta i odpowiedzi na leczenie.

Liczba podawanych jednostek antytrombiny jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m., ang. *International Units - IU*), które odnoszą się do aktualnego standardu WHO dla antytrombiny. Aktywność antytrombiny w osoczu jest wyrażana procentowo (w odniesieniu do normalnego ludzkiego osocza) lub w jednostkach międzynarodowych (odnoszących się do Międzynarodowego Standardu antytrombiny w osoczu).

Aktywność jednej jednostki międzynarodowej (j.m.) antytrombiny odpowiada ilości antytrombiny w jednym ml normalnego ludzkiego osocza. Obliczenie wymaganej dawki antytrombiny oparte jest na danych empirycznych, że podanie 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) antytrombiny na kilogram masy ciała powoduje wzrost aktywności antytrombiny w osoczu o około 2%.

Dawka początkowa jest wyliczana według następującego wzoru:

$$\text{Wymagana ilość jednostek} = \text{masa ciała (kg)} \times (\text{Poziom docelowy} - \text{obecna aktywność antytrombiny [\%]}) \times 0,5$$

Początkowa docelowa aktywność antytrombiny w osoczu zależy od oceny stanu klinicznego pacjenta. Po ustaleniu wskazania do substytucji antytrombiny, pojedyncza dawka powinna zapewniać osiągnięcie docelowej aktywności antytrombiny w osoczu oraz następnie utrzymanie jej prawidłowego poziomu. Wielkość podawanej dawki należy wyznaczać i kontrolować na podstawie pomiarów aktywności antytrombiny, które powinny być wykonywane co najmniej dwa razy na dobę do czasu ustabilizowania się stanu pacjenta, a następnie raz dziennie, najlepiej na krótko przed kolejnym wlewem. Korekcja dawki powinna uwzględniać zarówno zwiększoną konsumpcję antytrombiny, jak i wyniki laboratoryjne i objawy kliniczne. Podczas leczenia aktywność antytrombiny powinna być utrzymywana na poziomie powyżej 80%, chyba, że przesłanki kliniczne będą wymagać innego, skutecznego poziomu.

Przeciętna dawka początkowa w niedoborze wrodzonym wynosi 30-50 j.m./kg mc.

Następnie, dawka i częstość podawania, jak również czas trwania leczenia powinny być dostosowane do wyników laboratoryjnych oraz stanu klinicznego pacjenta.

Dzieci i młodzież

Nie ma wystarczających danych klinicznych, aby zalecać stosowanie produktu leczniczego Antithrombin III NF Shire u dzieci poniżej 6 roku życia.

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca rekonstytucji/rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Podawać dożylnie. Maksymalna prędkość wlewu wynosi 5 ml/min.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Trombocytopenia indukowana heparyną w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających białka stosowane we wlewach dożylnych, podanie Antithrombin III NF Shire może wywołać reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. Podczas wlewu pacjenci muszą być ściśle monitorowani i starannie obserwowani w kierunku wystąpienia jakichkolwiek objawów niepożądanych. Należy poinformować pacjenta o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak: swędząca wysypka, uogólniona pokrzywka, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia i wstrząs anafilaktyczny. Jeśli te objawy wystąpią po podaniu tego produktu leczniczego, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

W przypadku wstrząsu, należy zastosować standardowe leczenie.

Standardowe środki zapobiegania zakażeniom związanym z zastosowaniem produktów leczniczych otrzymywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych donacji i całych pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia i włączenie do procesu produkcji etapów skutecznej inaktywacji/usuwania wirusów. Pomimo tego, nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych podczas podawania produktów leczniczych otrzymanych z ludzkiej krwi lub osocza. Dotyczy to także wirusów nieznanymi i nowo odkrytych oraz innych patogenów.

Podejmowane środki uznawane są za skuteczne wobec wirusów osłonkowych, takich jak HIV, HBV, HCV, a także wirusa bezosłonkowego HAV. Podejmowane środki mogą mieć ograniczoną wartość wobec wirusów bezosłonkowych, takich jak parwowirus B19. Zakażenie parwowirusem B19 może być poważne w skutkach u kobiet w ciąży (zakażenie płodu) i dla osób z niedoborem odporności lub zwiększoną erytropoezą (np. niedokrwistość hemolityczna).

U pacjentów regularnie/ wielokrotnie przyjmujących produkty lecznicze zawierające ludzką antytrombinę osoczną należy rozważyć odpowiednie szczepienia ochronne (przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B).

Zdecydowanie zaleca się, aby podczas każdorazowego podania Antithrombin III NF Shire odnotowywać nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.

Ocena parametrów klinicznych i biologicznych w przypadku równoczesnego podawania antytrombiny z heparyną:

- W celu ustalenia dawki heparyny i nie dopuszczenia do nadmiernego zmniejszenia krzepliwości, należy regularnie kontrolować aktywność antykoagulacyjną osocza (APPT i w razie konieczności aktywność czynnika anty-FXa), w niewielkich odstępach czasu, szczególnie w pierwszych minutach/godzinach po rozpoczęciu stosowania antytrombiny.
- Codzienny pomiar poziomów antytrombiny, w celu ustalenia pojedynczej dawki, z uwagi na ryzyko zmniejszenia poziomów antytrombiny wskutek przedłużonego leczenia niefrakcjonowaną heparyną.

Ten produkt leczniczy zawiera około 3,77 mg sodu na ml. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku pacjentów kontrolujących sód w diecie.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych prowadzonych przez firmę nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Antithrombin III NF Shire u dzieci i młodzieży.

Dane z badań klinicznych i z systematycznych przeglądów dotyczących stosowania antytrombiny III u wcześniaków w niezatwierdzonym wskazaniu: leczenie zespołu niewydolności oddechowej noworodków (IRDS, ang. Infant Respiratory Distress Syndrome), świadczą o zwiększonym ryzyku krwawienia śródczaszkowego i zgonu, bez wykazywania korzystnego działania w tej grupie pacjentów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Heparyna: uzupełnianie poziomu antytrombiny podczas podawania heparyny w dawce terapeutycznej powoduje wzrost ryzyka krwawienia. Działanie antytrombiny jest silnie wzmagane przez heparynę. Okres półtrwania antytrombiny może ulec znacznemu skróceniu podczas równoczesnego leczenia heparyną wskutek przyspieszonego zużycia antytrombiny. Dlatego równoczesne podawanie heparyny i antytrombiny pacjentowi ze skazą krwotoczną zwiększa ryzyko krwawienia i musi być monitorowane klinicznie i biologicznie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Doświadczenie w zakresie bezpieczeństwa stosowania ludzkiej antytrombiny u kobiet w ciąży jest ograniczone.

Bezpieczeństwo stosowania Antithrombin III NF Shire u kobiet w ciąży lub w okresie karmienia piersią nie zostało potwierdzone w kontrolowanych badaniach klinicznych.

Produkt leczniczy Antithrombin III NF Shire powinien być podawany kobietom z niedoborem antytrombiny w czasie ciąży lub karmienia piersią tylko wówczas, gdy istnieją istotne wskazania, z uwzględnieniem faktu, że ciąża zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u tych pacjentek.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie obserwowano wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Nie ma dostępnych danych dotyczących działań niepożądanych, pochodzących ze sponsorowanych przez firmę badań klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu leczniczego Antithrombin III NF Shire.

Nadwrażliwość i reakcje anafilaktyczne były zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Antithrombin III NF Shire.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa w zakresie przenoszenia wirusowych czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa lista działań niepożądanych oparta jest na zgłoszeniach po wprowadzeniu Antithrombin III NF Shire do obrotu, uszeregowanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (ang. SOC – System Organ Class), preferowaną terminologią oraz nasileniem, gdzie to możliwe.

Częstość występowania określano według następujących kryteriów: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość występowania działań niepożądanych		
Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Termin zalecany wg MedDRA	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Drżenie	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Nieznana

Omówienie wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (takie jak obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu podania wlewu, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólniona pokrzywka, ból głowy, swędząca wysypka, obniżenie ciśnienia, senność, nudności, niepokój, tachykardia, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) były obserwowane rzadko a w niektórych przypadkach mogą przekształcić się w ciężką reakcję anafilaktyczną (w tym wstrząs anafilaktyczny).

Następujące działania niepożądane nie były obserwowane w trakcie stosowania Antithrombin III NF Shire ale są związane z produktami leczniczymi z tej samej klasy terapeutycznej, chemicznej lub farmakologicznej.

W rzadkich przypadkach obserwowano gorączkę.

Rzadko obserwowano trombocytopenię (typ II), której mediatorem były przeciwciała indukowane przez heparynę. Obserwowano również zmniejszenie liczby trombocytów poniżej 100 000/ μ l lub zmniejszenie liczby trombocytów o 50%.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Jak dotąd nie odnotowano żadnych objawów przedawkowania antytrombiny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki przeciwzakrzepowe: grupa heparyny. Kod ATC: B01AB02.

Antytrombina, glikoproteina o masie 58 kDa złożona z 432 aminokwasów, należy do nadrodziny serpin (inhibitorów proteaz serynowych). Jest jednym z najważniejszych naturalnych inhibitorów układu krzepnięcia krwi. W największym stopniu hamuje trombinę i czynnik Xa, ale jest także inhibitorem czynników aktywacji kontaktowej, układu wewnątrzpo pochodnego i kompleksu czynnika VIIa/czynnika tkankowego. Aktywność antytrombiny znacząco wzmacnia heparyna, a działanie przeciwwkrzepliwie heparyny zależy od obecności antytrombiny.

Antytrombina zawiera dwie funkcjonalnie ważne domeny. Pierwsza zawiera centrum aktywne i tworzy miejsce cięcia dla proteinaz, takich jak trombina, które jest niezbędne dla tworzenia stabilnego kompleksu proteinaza-inhibitor. Druga jest domeną wiążącą glikozoaminoglikany, odpowiedzialną za interakcje z heparyną i substancjami pochodnymi, które przyspieszają unieczynnianie trombiny. Kompleksy inhibitor-enzym procesu krzepnięcia są usuwane przez układ siateczkowo-śródbłonkowy.

U dorosłych poziom aktywności antytrombiny wynosi 80-120%, a poziom u noworodków wynosi około 40-60%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne antytrombiny wykazały, że średni biologiczny okres półtrwania wynosi około 3 dni. Okres półtrwania może ulec skróceniu do około 1,5 dnia w wypadku równoczesnego stosowania heparyny. Okres półtrwania może ulec skróceniu do kilku godzin w przypadku wystąpienia zwiększonego zużycia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Antytrombina ludzka jest naturalnym składnikiem ludzkiego osocza. Badanie toksyczności pojedynczej dawki na zwierzętach doświadczalnych ma małe znaczenie dla oceny bezpieczeństwa stosowania u ludzi. Badanie toksyczności powtarzanej dawki na zwierzętach jest niemożliwe do wykonania z powodu wytwarzania przez nie przeciwciał przeciw obcemu (ludzkiemu) białku. Nie ma doniesień o teratogennym, karcynogennym czy mutagennym działaniu antytrombiny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Gluukoza

Sodu chlorek

Sodu cytrynian dwuwodny

Tris(hydroksymetylo)aminometan

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Proszek: 3 lata.

Po rekonstytucji Antithrombin III NF Shire należy zużyć natychmiast, gdyż produkt leczniczy nie zawiera żadnych środków konserwujących.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek w fiolkach ze szkła typu II zamkniętych korkiem z gumy butylowej pokrytej warstwą PTFE (fluoro-żywica) lub korkiem z gumy halogenobutyłowej. Rozpuszczalnik (jałowa woda do wstrzykiwań) w fiolkach ze szkła typu I (10 ml, 20 ml) lub typu II (20 ml). Fiolki zamknięte są korkami z gumy halogenobutyłowej.

Antithrombin III NF Shire jest dostępna w opakowaniach zawierających 500 j.m. antytrombiny/10 ml rozpuszczalnika i 1000 j.m. antytrombiny/20 ml rozpuszczalnika.

Każde opakowanie zawiera także:

- 1 igłę przenoszącą
- 1 igłę z filtrem
- 1 igłę odpowietrzającą
- 1 igłę jednorazowego użytku
- 1 zestaw do infuzji

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Antithrombin III NF Shire należy rozpuścić bezpośrednio przed podaniem.

Należy używać tylko dołączonego zestawu do infuzji. W trakcie przygotowania roztworu należy stosować techniki aseptyczne. Gotowy roztwór należy zużyć niezwłocznie po przygotowaniu (ponieważ nie zawiera środków konserwujących).

Przed podaniem należy sprawdzić, czy zrekonstruowany produkt nie zawiera nierozpuszczalnych cząstek i czy nie uległ przebarwieniu. Roztwór powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący. Nie stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osady.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

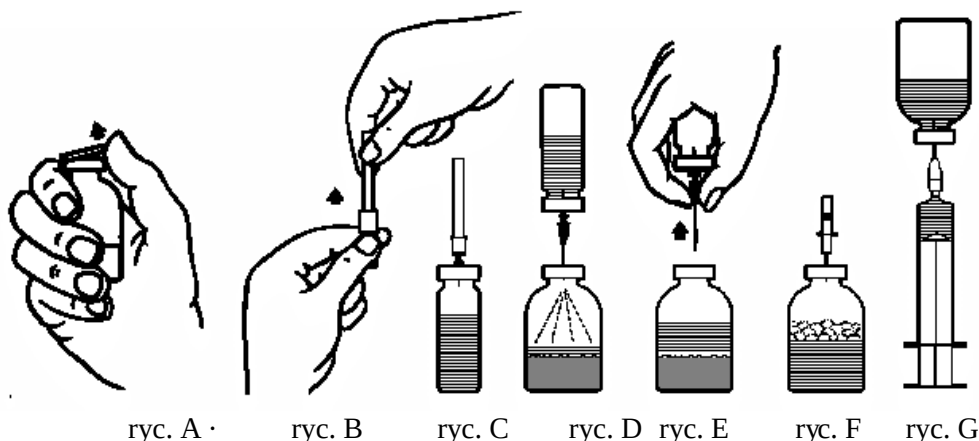
Sporządzanie roztworu:

1. Doprowadzić zamkniętą fiolkę zawierającą rozpuszczalnik (wodę do wstrzykiwań) do temperatury pokojowej (maks. 37°C).
2. Zdjąć ochronne kapsle z fiolek z proszkiem i rozpuszczalnikiem (ryc. A) i odkazić gumowe korki obu fiolek.
3. Zdjąć kapturek ochronny z jednego końca igły przenoszącej, przez przekręcenie i pociągnięcie (ryc. B). Wbić odsłonięty koniec igły w korek gumowy fiolki z rozpuszczalnikiem (ryc. C).
4. Zdjąć kapturek ochronny z drugiego końca igły przenoszącej, zwracając uwagę, aby nie dotknąć części odsłoniętej.
5. Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem do góry dnem i wbić wolny koniec igły przenoszącej w korek fiolki z proszkiem (ryc. D). Rozpuszczalnik zostanie wciągnięty do fiolki z proszkiem na zasadzie próżni.
6. Rozłączyć obie fiolki przez wyciągnięcie igły z fiolki z proszkiem (ryc. E). Poruszać delikatnie fiolką w celu przyspieszenia rozpuszczania.
7. Po całkowitym rozpuszczeniu proszku wbić dołączoną igłę odpowietrzającą (ryc. F), a powstała piana opadnie. Usunąć igłę odpowietrzającą.

Podawanie:

8. Usunąć osłonkę z dołączonej igły z filtrem przez przekręcenie i pociągnięcie i założyć ją na sterylną strzykawkę jednorazową. Pobrać roztwór do strzykawki (ryc. G).
9. Odłączyć igłę z filtrem od strzykawki i po założeniu dołączonej igły jednorazowej (lub dołączonego zestawu do infuzji) powoli podawać roztwór dożylnie (maksymalna prędkość podawania 5 ml/min).

Jeśli produkt leczniczy nie był poddany filtracji podczas rozpuszczania, należy użyć jednorazowego zestawu do infuzji z odpowiednim filtrem (maksymalna szybkość wlewu: 5 ml/min).

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Shire Polska Sp. z o.o.
Plac Europejski 1
00-844 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Antithrombin III NFShire, 500 j.m. Nr R/3024
Antithrombin III NFShire, 1000 j.m. Nr R/3025

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 października 1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 lipca 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Shire jest zarejestrowanym znakiem towarowym Shire Pharmaceutical Holdings Ireland Limited lub spółek mu zależnych..