

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АТЕНАТИВ 500 МО

АТЕНАТИВ 1000 МО

Склад:

діюча речовина: антитромбін III;

1 мл містить 50 МО антитромбіну III;

1 флакон містить 500 МО (70 - 100) мг або 1000 МО (140 - 200) мг антитромбіну III;

допоміжні речовини: натрію хлорид, альбумін стабілізований (100 мг (500 МО) або 200 мг (1000 МО), що містить ацетилтриптофан, кислоти каприлову.

Розчинник: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Порошок та розчинник для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості:

порошок: біла або майже біла, гігроскопічна крихка маса або порошок;

розчинник (вода для ін'єкцій): прозора, безбарвна рідина, без частинок.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби, гепаринова група. Антитромбін III.
Код АТХ В01А В02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Антитромбін, молекулярна маса 58 кДа, що складається з 432 амінокислот, належить до підсімейства серпінів (інгібіторів серинових протеаз). Він є одним із найважливіших природних інгібіторів згортання крові. Фактори, які найбільше інгібуються, - це тромбін і кофактор Ха, а також фактори контактної активації, внутрішньої системи та комплекс фактора VIIa/тканинного фактора. Активність антитромбіну значно підсилюється гепарином, а антикоагулянтний вплив гепарину залежить від присутності антитромбіну. Антитромбін містить два функціонально важливі домени. Перший містить реактивний центр та забезпечує розщеплення таких протеїназ, як тромбін, та сприяє формуванню стабільного комплексу

протеїназа-інгібітор. Другий є доменом, що зв'язує глікозаміноглікан, відповідальний за взаємодію з гепарином і відповідними речовинами, що мають відношення до прискорення інгібування тромбіну. Комплекси інгібітор-фермент коагуляції видаляються ретикулоендотеліальною системою. Активність антитромбіну у дорослих становить 80-120 %, а у новонароджених – близько 40-60 %.

При вродженому дефіциті антитромбіну вона становить близько 50 %. Рівень, при якому набутий дефіцит антитромбіну стає клінічно важливим, може варіювати залежно від етіології. При сепсисі рівні $\sim$ 50-60 % пов'язані з несприятливим наслідком.

Є декілька менших досліджень синдрому споживання (дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, сепсису, прееклампсії, лікування L-аспарагіназою гострої лімфобластичної лейкемії, венооклюзійної хвороби, хірургічних втручань із апаратом штучного кровообігу, де застосування антитромбіну продемонструвало позитивний вплив на параметри коагуляції. Переконливий вплив на захворюваність і смертність не був документально підтверджений у цих випадках.

В KyberSept, рандомізованому, плацебоконтрольованому, подвійно сліпому, проспективному дослідженні III фази були визначені групи пацієнтів із сепсисом, які отримували перевагу виживання від лікування концентратом антитромбіну у високій дозі. До них входили пацієнти з сепсисом, які мали високий ризик смерті, та пацієнти, які не отримували супутній гепарин. Пацієнти, які мали DIC або високий ризик смерті і не отримували супутній гепарин, отримували навіть більшу перевагу.

В дослідженні KyberSept було рандомізовано 2314 пацієнтів із сепсисом, які отримували 30 000 МО антитромбіну протягом 4 днів ($n = 1157$) або плацебо ($n = 1157$). В аналізі підгрупи 698 (698/2314) пацієнтів (плацебо = 346; антитромбін 352), яка не отримувала супутній гепарин на етапі лікування (день 1-4), було виявлено, що 28-денна смертність була нижчою при застосуванні антитромбіну, ніж при застосуванні плацебо (37,8 % порівняно з 43,6 %; абсолютне зниження: 5,8 %; відносний ризик: 0,860 [95 % ДІ (довірчий інтервал) 0,725-1,019]), яка збільшувалась до дня 90 (44,9 % порівняно з 52,5 %; абсолютне зниження: 7,6 %; відносний ризик: 0,851 [0,735-0,987]). В межах цієї підгрупи було ідентифіковано 563 пацієнти (плацебо = 277; антитромбін 286), які мали достатньо даних для визначення DIC. У вихідних умовах 40,7 % пацієнтів (229/563) мали DIC. Порівняно з плацебо, ліковані антитромбіном пацієнти з DIC мали суттєве абсолютне зниження смертності 14,6 % ($p = 0,024$) і 16,2 % ($p = 0,015$) в дні 28 і 90 відповідно. В іншому аналізі підгрупи пацієнтів із високим ризиком смерті (передбачувана смертність 30-60 %) при включенні в дослідження (1008/2314; антитромбін = 490; плацебо = 518) частота смертності в дні 28, 56 і 90 у групі, що отримувала лікування антитромбіном, порівняно з групою, що отримувала лікування плацебо, становила 36,9 % порівняно з 40,7 % (відносний ризик [95 % ДІ], 0,907 [0,776-1,059]), 42,0 % порівняно з 48,8 % (0,859 [0,750-0,985]) і 45,5 % порівняно з 51,6 % (0,883 [0,777-1,005]) відповідно. У пацієнтів, які не отримували супутній гепарин (антитромбін 140; плацебо = 162), ефект лікування на користь антитромбіну був більш вираженим, ніж у пацієнтів, які отримували супутній гепарин. Без супутнього гепарину абсолютне зниження смертності в групі, що отримувала антитромбін, порівняно з групою, що отримувала плацебо, становило 8,7 % в день 28 [35,7 % порівняно з 44,4 % (відносний ризик 0,804; 95 % ДІ 0,607-1,064)] і 12,3 % в день 90 [42,8 % порівняно з 55,1 % (відносний ризик 0,776; 95 % ДІ 0,614-0,986)].

В дослідженні KyberSept випадки великої кровотечі спостерігалися в 5,7 % групи, що отримувала лікування плацебо (загальна $n = 1155$), порівняно з 10,0 % пацієнтів, які отримували лікування антитромбіном (загальна $n = 1161$), відносний ризик (95 % ДІ) = 1,75 (1,31-2,33). У підгрупі без супутнього гепарину різниця не досягала статистичної значимості

(4,6 % у групі, що отримувала плацебо (загальна n = 345) порівняно з 7,9 % у групі, що отримувала антитромбін (загальна n = 354), відносний ризик становив 1,71 (0,95-3,07). В інших дослідженнях додавання (введення) антитромбіну не було пов'язано зі збільшеним ризиком кровотечі.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні дослідження препарату Атенатив показали середній біологічний час напіввиведення близько 3 днів. Час напіввиведення може скоротитися до приблизно 1,5 дня у разі одночасного лікування гепарином.

Період напіввиведення антитромбіну з плазми може скоротитися до кількох годин у певних клінічних умовах значного споживання при набутому дефіциті антитромбіну, наприклад при тяжкому сепсисі та дисемінованому внутрішньосудинному згортанні крові.

Доклінічні дані з безпеки

Атенатив містить дуже малу кількість (сліди) таких хімічних речовин, як трибутилфосфат і октоксинол, які використовуються під час виробництва для інактивації вірусів. В доклінічних дослідженнях вплив цих домішок спостерігався тільки при концентраціях, що достатньо перевищують максимально можливу для людини дозу, що вказує на їх незначну клінічну значимість.

Клінічні характеристики.

Показання.

Пацієнтам з вродженим дефіцитом антитромбіну III для :

- а) профілактики тромбозу глибоких вен і тромбоемболії у ситуаціях клінічного ризику (особливо при хірургічних втручаннях або у перинатальний період), у поєднанні з гепарином, якщо він призначається;
- б) попередження прогресування тромбозу глибоких вен і тромбоемболії разом із гепарином, за показанням.

Пацієнтам з набутим дефіцитом антитромбіну.

Атенатив показаний для застосування дорослим.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, або до залишків речовин, що застосовувалися у виробничому процесі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Замісна терапія антитромбіном під час введення гепарину в терапевтичних дозах збільшує ризик кровотечі. Гепарин значно посилює ефект антитромбіну. Період напіввиведення антитромбіну може значно зменшуватися при одночасному лікуванні гепарином через прискорене оновлення антитромбіну. Тому при одночасному застосуванні гепарину та антитромбіну у пацієнта з підвищеним ризиком кровотечі необхідно контролювати клінічний і біологічний стан.

Особливості застосування.

Зазвичай, у разі набутого дефіциту антитромбіну лише знижений рівень антитромбіну, наприклад через порушений синтез, не повинен бути причиною для заміщення, коли пацієнт перебуває в стабільному клінічному стані.

Атенатив являє собою порошок і розчинник для розчину для інфузій, що містить 500 МО або 1000 МО антитромбіну, отриманого з ліофілізованої плазми крові людини, в 1 флаконі.

Препарат містить 50 МО/мл антитромбіну, отриманого з ліофілізованої плазми крові людини, після розведення за допомогою розчинника, що додається (вода для ін'єкцій), тобто 10 мл (500 МО), 20 мл (1000 МО).

Активність (МО) визначається шляхом використання хромогенного аналізу Європейської фармакопеї. Специфічна активність препарату Атенатив становить приблизно 2,8 МО/мг білка.

Як і при використанні будь-якого білкового препарату для внутрішньовенного введення, можливе виникнення реакцій гіперчутливості алергічного типу. Протягом усього періоду внутрішньовенної інфузії необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів і уважно спостерігати за будь-якими симптомами.

Пацієнтів слід інформувати про прояви ранніх ознак реакцій гіперчутливості, включаючи висип, генералізовану кропив'янку, стиснення в грудях, дихання зі свистом, гіпотензію та анафілаксію.

При виникненні таких симптомів після введення препарату пацієнтам слід звернутися до лікаря.

У разі виникнення шоку слід провести стандартне лікування.

Стандартні заходи для попередження інфікування в результаті застосування лікарських препаратів, виготовлених із крові або плазми людини, включають відбір донорів, скринінг окремих донорів крові та пулів плазми крові на специфічні маркери інфекцій та включення у виробничий процес ефективних етапів інактивації/видалення вірусів. Незважаючи на це, при застосуванні лікарських препаратів, виготовлених із крові або плазми людини, неможливо повністю виключити можливість передачі інфекцій. Це також стосується невідомих або нових вірусів, а також інших патогенних мікроорганізмів.

Вжиті заходи вважаються ефективними щодо вірусів в оболонці, таких як вірус імунодефіциту людини (HIV), вірус гепатиту В (HBV) і вірус гепатиту С (HCV), і вірусу без оболонки – вірус гепатиту А (HAV). Вжиті заходи можуть мати обмеження проти вірусів без оболонки, таких як парвовірус В19. Інфікування парвовірусом В19 може мати серйозні наслідки для вагітних жінок (інфікування плода) та осіб із імунодефіцитом або підвищеним еритропоезом (наприклад із гемолітичною анемією).

Слід розглянути проведення відповідної вакцинації (гепатити А і В) для пацієнтів, які постійно/повторно отримують препарати антитромбіну, виготовлені з плазми крові людини.

Наполегливо рекомендується при кожному введенні препарату Атенатив записувати назву та номер партії препарату, щоб дослідити зв'язок між станом пацієнта і партією препарату.

Клінічне та біологічне спостереження у разі, коли антитромбін застосовують разом із гепарином:

- для коригування дози гепарину та уникнення надмірного зниження згортання крові слід регулярно, через короткі інтервали часу контролювати ступінь антикоагуляції (активованій частковий тромбoplastиновий час (АРТТ) і у разі необхідності активність антифактора Ха), зокрема в перші хвилини/години після початку застосування антитромбіну;
- щоденно вимірювати рівні антитромбіну для коригування індивідуальної дози через ризик зниження рівнів антитромбіну при тривалому лікуванні нефракціонованим гепарином.

Цей лікарський засіб містить 36 мг (Атенатив 500 МО) або 72 мг (Атенатив 1000 МО) натрію на флакон, що еквівалентно 1,8% або 3,6% рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми споживання натрію 2 г для дорослого.

Дані, отримані в результаті клінічних досліджень і систематичних оглядів, щодо застосування антитромбіну ІІІ для лікування недоношених новонароджених за неухваленим показанням респіраторного дистрес-синдрому новонароджених (IRDS) дають підставу для припущення підвищеного ризику внутрішньочерепної кровотечі та смертності за відсутності продемонстрованого сприятливого ефекту (впливу).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Досвід безпечного застосування препаратів людського антитромбіну вагітними жінками є обмежений. Атенатив слід призначати вагітним і жінкам, які годують груддю, з дефіцитом антитромбіну тільки при наявності чітких показань, враховуючи, що вагітність створює підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень у таких пацієнтів.

Вагітність

Існують обмежені клінічні дані щодо застосування антитромбіну вагітним жінкам. Наявні дані не вказують на шкідливий вплив для матері чи дитини. Дослідження на тваринах, що проводилися на щурах, не свідчать про шкідливий вплив на пологи, ембріональний/внутрішньоутробний і постнатальний розвиток.

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється антитромбін або його метаболіти в грудне молоко жінок. Не можна виключати ризик для немовляти, що перебуває на грудному вигодовуванні. Потрібно приймати рішення про припинення годування груддю чи припинення/утримання від лікування препаратом Атенатив з огляду на користь годування груддю для дитини та користь лікування для жінки.

Здатність до запліднення

Інформація про можливий вплив антитромбіну на здатність до запліднення у чоловіків і жінок відсутня.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Атенатив не чинить впливу або чинить незначний вплив на здатність керувати транспортним засобом і використовувати інші механізми.

Спосіб застосування та дози.

Антитромбін слід застосовувати лише після консультації зі спеціалістом із згортання крові.

Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування пацієнтів із

дефіцитом антитромбіну.

При вродженому дефіциті дозу слід підбирати індивідуально для кожного пацієнта, враховуючи сімейний анамнез тромбоемболічних ускладнень, існуючі фактори клінічного ризику, а також показники лабораторних досліджень.

Дозування та тривалість замісної терапії при набутому дефіциті залежить від рівня антитромбіну в плазмі крові, наявності ознак зростання оновлення, супутніх порушень і тяжкості клінічного стану. Кількість розчиненого лікарського засобу, що буде вводиться, та частота введення повинна завжди визначатися відповідно до клінічної ефективності та оцінки показників лабораторних досліджень у кожному окремому випадку.

Кількість одиниць антитромбіну, що призначається, виражається в міжнародних одиницях (МО), що відповідають діючому стандарту ВООЗ на антитромбін. Активність антитромбіну в плазмі крові виражається в процентах (відносно нормальної плазми крові людини) або в міжнародних одиницях (МО) (відповідно до міжнародного стандарту на антитромбін у плазмі крові).

Одна міжнародна одиниця (МО) активності антитромбіну відповідає кількості антитромбіну в 1мл нормальної плазми крові людини. Розрахунок необхідної дози антитромбіну базується на емпіричних даних про те, що 1 міжнародна одиниця (МО) антитромбіну на 1 кг маси тіла збільшує активність антитромбіну в плазмі крові приблизно на 1 % (поправковий коефіцієнт).

Початкова доза визначається за такою формулою:

$$\text{Кількість одиниць маса тіла [кг]} \times (\text{цільовий рівень} - \text{наявна активність антитромбіну}) \%$$

Початкова цільова активність антитромбіну залежить від клінічної ситуації. При встановленні показання для замісної терапії антитромбіном доза повинна бути достатньою для досягнення цільової активності антитромбіну та підтримання ефективного рівня. Дозу слід визначати та контролювати за показниками лабораторних вимірювань активності антитромбіну, які слід проводити принаймні двічі на добу до досягнення стабільної концентрації у пацієнта, потім один раз на добу, переважно безпосередньо перед наступним внутрішньовенним введенням препарату. При коригуванні дози слід враховувати ознаки зростання оновлення антитромбіну відповідно до перевірки лабораторних показників і клінічного перебігу хвороби. Активність антитромбіну повинна зберігатися на рівні вище 80 % протягом усього періоду лікування, окрім випадків коли клінічні дані вказують на інший ефективний рівень.

Зазвичай початкова доза при вродженому дефіциті антитромбіну III становить 30–50 МО/кг.

Далі дозу та частоту, а також тривалість лікування підбирати відповідно до біологічних даних і клінічної ситуації.

Особливі групи пацієнтів: порушення функції нирок і печінки

Безпека та ефективність лікарського засобу Атенатив у пацієнтів із нирковою недостатністю чи порушенням функції печінки не встановлені.

Дані відсутні.

Спосіб застосування

Порошок розводять в стерильній воді для ін'єкцій.

Після розведення Атенатив можна змішувати з ізотонічним розчином хлориду натрію (9 мг/мл) і/або ізотонічним розчином глюкози (50 мг/мл) в скляних інфузійних флаконах, а також пластикових контейнерах.

Атенатив не можна використовувати після дати закінчення терміну придатності, зазначеної на упаковці.

Зазвичай розчин прозорий або злегка опалесцентний. Не можна використовувати розчини за наявності помутніння або такі, що містять осад.

Препарат розчиняється протягом не більше 5 хвилин. Після розчинення препарат слід використати якомога швидше та протягом 12 годин, якщо він зберігався при температурі від 15 до 25 °С.

Будь-який невикористаний розчин потрібно утилізувати.

Будь-який невикористаний препарат або відходи слід утилізувати відповідно до вимог місцевих.

Препарат слід застосовувати внутрішньовенно.

Швидкість інфузії для дорослих не повинна перевищувати 300 МО/хв.

Діти.

Дані відсутні.

Безпека та ефективність застосування препарату Атенатив дітям не встановлені.

-

Передозування.

Про симптоми передозування антитромбіну не повідомлялося.

Побічні реакції.

Рідко спостерігалися реакції підвищеної чутливості або алергічні реакції (які можуть включати ангіоневротичний набряк, печіння та поколювання в місці введення, озноб, приливи/гіперемію, генералізовану кропив'янку, головний біль, висип, гіпотензію, сонливість/млявість, нудоту, збудженість, тахікардію, утруднене дихання, дзвін у вухах, блювання, дихання зі свистом), які іноді можуть перейти в тяжку анафілаксію (включаючи шок). Рідко спостерігалася лихоманка.

Інформацію про вірусну безпеку див. в розділі «Особливості застосування».

Небажані реакції, що були виявлені під час застосування препарату Атенатив, представлені у таблиці нижче. Оскільки повідомлення про небажані реакції в післяреєстраційний період є добровільними, а інформація про них надходить від популяції невизначеної чисельності, частота таких небажаних реакцій оцінювалася як невідома (не можна оцінити, з огляду на існуючі дані):

Системи органів згідно з MedDRA (Медичний словник для регуляторної діяльності)	Побічна реакція
Порушення з боку імунної системи	Анафілактична реакція Анафілактичний шок Анафілактоїдна реакція Гіперчутливість
Порушення психіки	Тривога
Порушення з боку нервової системи	Запаморочення (вертиго)
Порушення з боку серця	Тахікардія
Порушення з боку судин	Кровотеча Гіпотензія
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Диспное (утруднене дихання)
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Біль у животі Діарея
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Алергічний дерматит Кропив'янка
Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини	Біль у спині
Загальні порушення та стан місця введення	Приливи/гіперемія Лихоманка Реакція в місці введення Гіпергідроз

Повідомлення про підозрювані небажані реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Термін придатності.

Порошок: 3 роки.

Розчинник: 5 років.

Розведений розчин можна зберігати протягом близько 12 годин при кімнатній температурі

(від 15 до 25 °С).

Для розведеного розчину було показано, що він зберігає свою хімічну та фізичну стабільність під час використання протягом 48 годин при температурі від 2 до 30 °С.

З точки зору мікробіологічної чистоти, препарат слід використовувати негайно. Якщо він не був використаний одразу ж, за час та умови зберігання під час використання до початку застосування відповідає споживач. В нормі час зберігання не повинен перевищувати 24 годин при температурі від 2 до 8 °С, якщо розведення не відбувалося у місці з контрольованими та підтвердженими асептичними умовами.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °С.

Зберігати в картонній упаковці для захисту від світла.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Протягом терміну придатності препарат може зберігатись при температурі 25 °С до одного місяця без повторного охолодження протягом цього періоду, після цього невикористаний препарат має вилучатися.

Розчинник зберігати при температурі від 2 до 25 °С.

Несумісність.

Цей лікарський препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

Атенатив 500 МО

Картонна коробка містить 1 флакон з порошком, 1 флакон з розчинником (10 мл) та інструкцію про застосування.

Атенатив 1000 МО

Картонна коробка містить 1 флакон з порошком, 1 флакон з розчинником (20 мл) та інструкцію про застосування.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Октафарма АБ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Ларс Форсселлс гата 23, Стокгольм, 11275, Швеція.