

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Atenativ 500 IE pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning
Atenativ 1000 IE pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Antitrombin III-konsentrat (humant) 500 IE og 1000 IE.
Ferdig oppløsning inneholder 50 IE antitrombin pr. ml.

Hjelpestoff med kjent effekt
Hvert 500 IE hetteglass inneholder 36 mg natrium.
Hvert 1000 IE hetteglass inneholder 72 mg natrium.

For hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Arvelig og ervervet antitrombinmangel. **Profylaktisk:** Til individer med medfødt antitrombinmangel, ved operativt inngrep, eller under fødsel. **Terapeutisk:** Ved trombose/emboli hos individer med medfødt antitrombinmangel. **Forsøksvis:** Sepsis og/eller disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) forbundet med lavt plasmaantitrombin. Alvorlig tromboembolisk sykdom forbundet med lavt plasmaantitrombin.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres under tilsyn av lege med erfaring i behandling av pasienter med antitrombinmangel.

Dosering

Ved arvelig mangel skal doseringen individualiseres for hver pasient, og det skal tas hensyn til familiehistorie vedrørende tromboemboliske hendelser, kliniske risikofaktorer og laboratoriemålinger.

Ved ervervet mangel avhenger dosering og varighet av substitusjonsbehandlingen av antitrombinnivået i plasma, tegn på økt omsetning, den underliggende sykdommen og alvorlighetsgraden av den kliniske tilstanden. Mengden som skal administreres og frekvensen av administrasjonene bør alltid baseres på klinisk effekt og laboratoriemålinger i hvert enkelt tilfelle.

Antall enheter antitrombin som administreres uttrykkes i Internasjonale Enheter (IE), som er relatert til gjeldende WHO-standard for antitrombin. Antitrombinaktiviteten i plasma uttrykkes enten som en prosentandel (relativt til normalt humant plasma) eller i Internasjonale Enheter (relativt til den internasjonale standarden for antitrombin i plasma).

Én Internasjonal Enhet (IE) antitrombinaktivitet er ekvivalent med mengden antitrombin som finnes i én ml normalt humant plasma. Beregning av nødvendig dose antitrombin er basert på empiriske data som viser at 1 Internasjonal Enhet (IE) antitrombin pr. kg kroppsvekt øker antitrombinaktiviteten i plasma med ca. 1 %.

Den initiale dosen bestemmes ved å bruke følgende formel:

Nødvendige enheter = kroppsvekt (kg) x [ønsket nivå - faktisk antitrombinaktivitet (%)].

Det initiale målet for antitrombinaktivitet avhenger av den kliniske situasjonen. Når indikasjonen for antitrombinsubstitusjon er fastsatt, bør dosen være tilstrekkelig til å nå målet for antitrombinaktivitet, og å opprettholde et nivå som gir effekt. Doseringen bør bestemmes og overvåkes på bakgrunn av laboratoriemålinger av antitrombinaktiviteten, som bør gjøres minst to ganger daglig inntil pasienten er stabilisert, deretter én gang daglig, helst like før neste infusjon. Det er viktig å huske at halveringstiden til antitrombin kan reduseres betydelig ved visse kliniske tilstander, som f.eks. disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) der hyppigere doser er nødvendig. Ved dosejustering skal det tas hensyn til både tegn på økt antitrombinomsetning i henhold til laboratoriemålinger og klinisk forløp.

Antitrombinaktiviteten bør opprettholdes på over 80 % under hele behandlingsperioden, med mindre kliniske forhold indikerer et annet nivå som gi effekt.

Vanlig startdose ved medfødt og ervervet mangel er 30 - 50 IE/kg.

Deretter justeres dose og hyppighet samt behandlingsvarighet i henhold til biologiske data og klinisk situasjon.

Profylaktisk behandling: Ved kirurgiske inngrep gis initialt (umiddelbart før operasjon) 30 - 50 IE/kg. Videre dosering er avhengig av pasientens plasmakonsentrasjon. Vanligvis er ca. 30 IE/kg/døgn i 2 - 4 døgn nødvendig. I tillegg skal det gis annen medikamentell tromboseprofylakse (heparin og warfarin, ev. dekstran). Ved graviditet vil subkutan heparinbehandling med 15 000 - 25 000 IE pr. døgn fordelt på 2 - 4 doser være indisert så snart graviditet er fastslått. Antitrombinkonsentrasjonen i plasma skal følges under svangerskapet. Forløsningsdagen reduseres heparindosen til 5000 IE subkutan 2 ganger daglig. Samtidig gis 30 - 50 IE antitrombin/kg. Deretter vanligvis 30 IE/kg/døgn i 1 - 4 døgn idet man tilstreber at plasmanivået holdes på 80 % eller mer av normal aktivitet. Oral antikoagulasjonsbehandling startes umiddelbart etter fødsel og bør fortsette i ca. 12 uker post partum. Heparinprofylakse forsetter i 5 - 7 døgn post partum og seponeres først når oral antikoagulasjon er effektiv.

Terapeutisk behandling: Initialt gis 30 - 50 IE/kg. Videre dosering er avhengig av pasientens antitrombinkonsentrasjon og tilstand. Vanligvis 30 IE/kg/døgn. Behandlingen fortsetter i 1 - 4 døgn og kombineres med tradisjonell antikoagulasjonsbehandling (heparin i minst 1 uke samt warfarin).

Forsøksvis behandling: Ved sepsis og/eller disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC). Ved disse tilstandene er plasmakonsentrasjonen av antitrombin ofte svært lav, og det foreligger en rekke rapporter om tilsynelatende gunstig effekt av antitrombinkonsentrat. Initial dosering 50 IE/kg/døgn. Senere avhengig av plasmanivået. Det understrekes at behandling av grunnlidelsen og øvrige komplikasjoner er det viktigste ved disse tilstandene. Slik behandling bør alltid skje i samarbeid med koagulasjonsekspert.

Administrasjonsmåte

Løs opp preparatet som beskrevet i pkt. 6.6. Preparatet skal administreres intravenøst.

Anbefalt infusjonshastighet hos voksne er 50 IE/minutt, og skal ikke overskride 300 IE/minutt.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Som ved alle intravenøse infusjoner av proteinpreparater, kan allergiske overfølsomhetsreaksjoner forekomme. Pasienter må overvåkes nøye og observeres med hensyn til mulige symptomer under hele infusjonsperioden. Pasienter bør informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner, inkludert elveblest, generalisert urtikaria, sammensnøring i brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi. Dersom slike symptomer oppstår etter administrering, skal pasienten kontakte lege.

Ved sjokk skal medisinsk behandling i henhold til gjeldende retningslinjer igangsettes.

Standardtiltak for å hindre infeksjoner som skyldes bruk av legemidler framstilt av humant blod eller plasma omfatter utvelgelse av blodgivere, testing av hver tapping og hver plasmapool for spesifikke infeksjonsmarkører, samt bruk av effektive metoder som inaktiverer/fjerner virus i produksjonsprosessen. Til tross for dette kan ikke overføring av smittestoffer utelukkes fullstendig ved bruk av legemidler framstilt av humant blod eller plasma. Dette gjelder også virus og andre patogener som hittil er ukjente eller måtte oppstå.

Tiltakene som gjøres anses å være effektive mot kappekledde virus som humant immunsviktvirus (HIV), hepatitt B-virus (HBV) og hepatitt C-virus (HCV) og mot det ikke-kappekledde hepatitt A-viruset. Tiltakene som gjøres kan ha begrenset effekt mot ikke-kappekledde virus som parvovirus B19. Parvovirus B19-infeksjoner kan være alvorlig for gravide kvinner (fosterinfeksjon) og for individer med immunsvikt eller økt erytropoese (f.eks. hemolytisk anemi).

Egnet vaksinerings (hepatitt A og B) bør overveies for pasienter som regelmessig/gjentatte ganger får antitrombinpreparater framstilt av humant plasma.

For å kunne knytte pasient til preparatbatch anbefales det på det sterkeste å registrere navn og batchnummer på preparatet hver gang Atenativ administreres til en pasient.

Klinisk og biologisk overvåking når antitrombin brukes sammen med heparin:

- for å justere heparindosen og for å unngå sterk hypokoagulabilitet, skal kontroll av grad av antikoagulasjon (ATTP, og anti-FXa-aktivitet når dette er hensiktsmessig) utføres regelmessig og med hyppige intervaller, spesielt de første minuttene/timene etter oppstart av antitrombinbehandling.
- daglige målinger av antitrombinnivået skal utføres for å justere den individuelle dosen, på grunn av risiko for reduserte antitrombinnivåer ved forlenget behandling med ikke-fraksjonert heparin.

Dette legemidlet inneholder 36 mg (500 IE) eller 72 mg (1000 IE) natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 1,8 % eller 3,6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Paediatrisk populasjon

Data fra kliniske studier og systematiske evalueringer vedrørende bruk av antitrombin III til behandling av premature spedbarn ved den ikke-godkjente indikasjonen respiratorisk distressyndrom (IRDS) antyder en økt risiko for intrakraniell blødning og dødelighet, uten at det er påvist en gunstig effekt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Heparin: Tilførsel av antitrombin under administrering av heparin i terapeutiske doser øker blødningsrisikoen. Effekten av antitrombin forsterkes kraftig av heparin. Halveringstiden til antitrombin kan reduseres betraktelig ved samtidig heparinbehandling, på grunn av raskere antitrombinomsetning. Samtidig administrering av heparin og antitrombin til en pasient med økt blødningsrisiko må derfor overvåkes klinisk og biologisk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Det er begrenset erfaring vedrørende sikkerhet av humane antitrombinpreparater under graviditet. Dyrestudier indikerer ikke reproduksjonstoksiske effekter. Atenativ skal kun administreres til gravide og ammende kvinner med antitrombinmangel dersom dette er klart indisert, og det må tas hensyn til at graviditet utgjør en økt risiko for tromboemboliske hendelser hos disse pasientene.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke sett effekter på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Tabellen gir en oversikt over bivirkninger som er identifisert ved bruk av Atenativ. Frekvensen kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data.

MedDRA organklasser	Ikke kjent frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjoner eller allergiske reaksjoner* Anafylaktisk sjokk Anafylaktisk reaksjon Overfølsomhet Anafylaktoid reaksjon
Psykiatriske lidelser	Angst
Hjertesykdommer	Takykardi
Karsykdommer	Hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné
Hud- og underhudssykdommer	Urtikaria Allergisk dermatitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber Reaksjon på injeksjonsstedet Flushing Hyperhidrose

- Se avsnitt «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor.

Beskrivelser av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, brennende og stikkende følelse på infusjonsstedet, frysninger, flushing, generalisert urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, sammensnøring i brystet, kribling, oppkast, hvesing) er observert i sjeldne tilfeller. Disse kan i enkelte tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk). Sjeldne tilfeller av feber er observert.

For informasjon om virussikkerhet, se pkt. 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering med antitrombin er ikke rapportert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, heparingruppen, ATC-kode: B01A B02

Antitrombin er blodets viktigste koagulasjonsinhibitor og er identisk med heparin kofaktor som er nødvendig for at heparin skal utøve sin antikoagulerende effekt. Inhiberingsaktiviteten er basert på dannelsen av en kovalent binding mellom antitrombin og det aktive sentrum av serin-proteasene. Disse inhibitor-koagulasjonsenzym-kompleksene fjernes ved det retikuloendoteliale system. Faktorene som hemmes sterkest er trombin og Faktor Xa. Andre er aktiverte former av Faktor IX, XI, XII og kallikrein. Unntatt er faktorene VIIa og XIIIa. Heparin virker som en katalysator og akselererer reaksjonen.

Antitrombinaktiviteten er 100 % hos voksne og omtrent halvparten hos nyfødte.

Antitrombin er et glykoprotein med molekylvekt 58 000. Det består av en peptidkjede med 3 disulfidbroer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Biotransformasjon: Farmakokinetiske studier har vist en gjennomsnittlig biologisk halveringstid på 3 dager. Halveringstiden kan reduseres til ca. 1,5 dager ved samtidig heparinbehandling. Halveringstiden kan reduseres til timer ved tilstander med høyt forbruk.

Publiserte data angående normal plasmakonsentrasjon varierer, men er omkring 0,15 g/l (2,5 µmol/l) og varierer lite (standardavvik ca. 10 %). Personer med arvelig antitrombinmangel har vanligvis en konsentrasjon i plasma på 50 % av normalverdier, men variasjoner forekommer. Slike personer har stor risiko for å utvikle trombose, spesielt i forbindelse med graviditet og kirurgiske inngrep.

Atenativ fordeles og metaboliseres på samme måte som den fysiologiske hemmeren.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Antitrombin har ikke vist embryo-føtal toksisitet, onkogen- eller mutagen potensiale.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Humant albumin
Acetyltryptofan
Kaprylsyre

Oppløsningsvæske:
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

3 år
Ferdig tillaget oppløsning bør brukes innen 12 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Innenfor holdbarhetstiden kan legemidlet oppbevares ved 25 °C i opptil 1 måned uten å kjøles ned igjen, og må kastes dersom det ikke brukes etter dette.
Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver: Hetteglass av glass type II (Ph. Eur.), 50 ml, med brombutyl gummipropp og flip-off aluminiumshette.

Oppløsningsvæske: Hetteglass av glass type I (Ph. Eur.) med brombutyl gummipropp og hette av aluminium og polypropylen.

Atenativ 500 IE: 1 hetteglass med pulver (500 IE) og 1 hetteglass med vann til injeksjonsvæsker (10 ml)

Atenativ 1000 IE: 1 hetteglass med pulver (1000 IE) og 1 hetteglass med vann til injeksjonsvæsker (20 ml)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pulveret oppløses i 10 ml resp. 20 ml vann til injeksjonsvæsker.

Atenativ kan også oppløses i natriumklorid 9 mg/ml og glukose 50 mg/ml i glassflasker eller plastbeholdere.

Atenativ skal ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen.

Oppløsningen er vanligvis klar og lett opaliserende. Bruk ikke oppløsningen dersom den er uklar eller har bunnfall.

Rekonstitusjonstiden er maksimalt 5 minutter. Ferdig tillaget oppløsning skal brukes snarest mulig og innen 12 timer.

Ubrukt oppløsning skal kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
SE-112 75 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Atenativ 500 IE pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning: 6943

Atenativ 1000 IE pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning: 03-1958

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Atenativ 500 IE pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning:

Dato for første markedsføringstillatelse: 29.06.1984

Dato for siste fornyelse: 18.12.2006

Atenativ 1000 IE pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning:

Dato for første markedsføringstillatelse: 21.11.1994

Dato for siste fornyelse: 18.12.2006

10. OPPDATERINGSDATO

15.08.2019