

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anbinex, 50 j.m./ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji,

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ludzka antytrombina III

Anbinex, występuje w postaci liofilizowanego proszku w fiolkach zawierających nominalnie 500 j.m. lub 1000 j.m. antytrombiny pochodzącej z ludzkiego osocza
Po odtworzeniu w 10 ml (500 j.m.) lub 20 ml (1000 j.m.) wody do wstrzykiwań produkt zawiera około 50 j.m./ml antytrombiny ludzkiej.

Moc leku (w j.m.) określana jest przy użyciu metody chromogennej zgodnej z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista leku Anbinex wynosi co najmniej 5 j.m./mg białka.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

Fiolka zawiera białą, hygroskopijną, kruchą substancję stałą lub proszek, ampułko-strzykawka zawiera wodę do wstrzykiwań (rozpuszczalnik).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pacjenci z wrodzonym niedoborem antytrombiny:

- a) Zapobieganie zakrzepicy żył głębokich oraz komplikacjom zakrzepowo-zatorowym w sytuacjach klinicznych o podwyższonym ryzyku (szczególnie podczas zabiegów chirurgicznych i okresie okołoporodowym) w połączeniu z heparyną, o ile istnieją wskazania do jej podawania.
- b) Zapobieganie rozwojowi zakrzepicy żył głębokich lub komplikacjom zakrzepowo-zatorowym w połączeniu z heparyną jeśli jest to wskazane.

Nabyty niedobór antytrombiny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Rozpoczęcie leczenia powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z niedoborem antytrombiny

Dawkowanie

We wrodzonym niedoborze antytrombiny dawkowanie i czas trwania leczenia powinno być dostosowane indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od wyniku wywiadu rodzinnego uwzględniającego incydenty zakrzepowo-zatorowe, aktualnie występujące czynniki ryzyka klinicznego oraz wyniki badań laboratoryjnych.

Dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego w nabytym niedoborze antytrombiny zależy od poziomu antytrombiny w osoczu, obecności objawów wzrastającego zużycia, choroby podstawowej

oraz ciężkości objawów klinicznych. Wielkość dawek i częstotliwość ich podawania należy zawsze dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta, zgodnie z wynikami badań lekarskich i laboratoryjnych.

Podawaną dawkę antytrombiny wyraża się w jednostkach międzynarodowych (j.m.) zgodnie z aktualnymi normami WHO. Aktywność antytrombiny w osoczu może być wyrażona w % (w stosunku do aktywności w normalnym osoczu) lub w jednostkach międzynarodowych (zgodnie z międzynarodowym standardem dla antytrombiny osoczowej).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) antytrombiny odpowiada przeciętnej ilości antytrombiny w jednym ml normalnego osocza ludzkiego. Obliczanie potrzebnej dawki antytrombiny, opiera się na obserwacji empirycznej, że podanie 1 j.m. antytrombiny na kg masy ciała powoduje wzrost aktywności antytrombiny w osoczu o około 1,1 % do 1,6 %.

Dawkę początkową oblicza się na podstawie następującego wzoru:

Wymagana liczba jednostek = masa ciała (kg) x (100 – wyjściowa aktywność antytrombiny (w procentach) x 0,8

W początkowej fazie leczenia należy ustalić pożądany poziom aktywności antytrombiny w zależności od sytuacji klinicznej. Po ustaleniu wskazań do stosowania antytrombiny należy podać taką dawkę aby uzyskać pożądany poziom aktywności antytrombiny, a następnie podtrzymywać poziom zapewniający skuteczność leczenia. Dawka powinna być obliczana i monitorowana laboratoryjnymi oznaczeniami aktywności antytrombiny osoczu. Oznaczenia powinny być przeprowadzane co najmniej dwa razy dziennie, a gdy stan pacjenta stabilizuje się – raz dziennie; zawsze tuż przed kolejnym podaniem leku. Należy pamiętać o tym, że w przypadku ciężkich stanów klinicznych, takich jak zespół rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego, okres półtrwania antytrombiny może być znacznie skrócony. Korekcje wielkości dawki należy dokonywać biorąc pod uwagę zarówno szybkość zużycia antytrombiny określaną na podstawie oznaczeń laboratoryjnych, jak i w oparciu o przebieg kliniczny. Aktywność antytrombiny należy utrzymywać powyżej 80% normy przez cały okres leczenia lub odpowiednio dostosować, gdy objawy kliniczne wskazują, że inny poziom może być bardziej skuteczny.

W leczeniu wrodzonego niedoboru początkowa dawka wynosi 30 – 50 j.m/kg masy ciała.

Następnie, wielkość dawki, częstotliwość podawania i długość okresu leczenia zależy od wyników badań i stanu klinicznego pacjenta

Stosowanie u dzieci

Nie zaleca się stosowania leku u dzieci poniżej 6 roku życia, gdyż doświadczenie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie wiekowej jest ograniczone.

Sposób podawania

Rozpuścić preparat zgodnie z zaleceniami (patrz punkt 6.6). Produkt podawać powoli dożylnie. Szybkość podawania nie powinna przekraczać 0,08 ml/kg/min.

4.3 Przeciwwskazania

Zaleca się zachowanie ostrożności u chorych o znanej nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tak jak w przypadku innych produktów podawanych dożylnie, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Podczas infuzji pacjent powinien być ściśle monitorowany z powodu ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych. Pacjent powinien być poinformowany o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, włączając w to wysypkę, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świstów, podciśnienia i objawów anafilaksji. W przypadku wystąpienia tych objawów, należy powiadomić o tym lekarza.

W przypadku wystąpienia wstrząsu należy zastosować aktualnie zalecane leczenie przeciwwstrząsowe.

Nie można całkowicie wykluczyć prawdopodobieństwa przeniesienia czynników zakaźnych przez podanie preparatów otrzymany z krwi lub osocza ludzkiego. Dotyczy to również czynników zakaźnych i patogenów dotychczas nieznanymi.

Ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych może być ograniczone przez:

- dokonywanie właściwej selekcji dawców na podstawie wywiadu lekarskiego oraz badań przesiewowych pojedynczych donacji i pul osocza w kierunku obecności HBsAg oraz przeciwciał przeciw antygenom wirusów HIV i HCV.
- badanie puli osocza w kierunku obecności materiału genetycznego wirusa HCV
- zastosowania podczas produkcji zwalidowanych przy użyciu wirusów modelowych metod inaktywacji/usuwania wirusów. Procesy te uważa się za skuteczne wobec wirusów HIV, HCV, HBV oraz bezotoczkowego wirusa HAV.

Skuteczność metod unieczynniania i usuwania wirusów bezotoczkowych jak np. parwowirus B19 oraz innych czynników zakaźnych może być ograniczona. Zakażenie parwowirusem B19 może być szczególnie groźne u kobiet w ciąży (zakażenie płodu) oraz u osób z obniżoną odpornością lub zwiększoną erytropoezą (np. w anemii hemolitycznej).

U pacjentów otrzymujących regularnie antytrombinę ludzką, należy rozważyć zastosowanie odpowiednich szczepień (przeciwko wirusowi zapalenia wątroby A i B).

Dla dobra pacjentów zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi leku Anbinex odnotować nazwisko pacjenta i numer serii produktu, aby móc powiązać pacjenta z serią leku.

Kliniczne i biologiczne metody monitorowania leczenia, gdy antytronbinę stosuje się w skojarzeniu z heparyną;

- W celu dostosowania dawki heparyny w taki sposób aby zapobiec nadmiernemu zmniejszeniu krzepliwości, należy kontrolować regularnie i w krótkich okresach czasu parametry układu krzepnięcia (APPT, i odpowiednio aktywność anty-FXa). Dotyczy to szczególnie pierwszych minut i godzin stosowania antytrombiny.
- Należy codziennie dokonywać oznaczeń poziomu antytrombiny w celu ustalenia pojedynczej dawki ze względu na możliwość znacznego obniżenia poziomu antytrombiny wskutek jednoczesnego długotrwałego stosowania niefrakcjonowanej heparyny,

Dzieci i młodzież

Dane z badań klinicznych i z systematycznych przeglądów dotyczących stosowania antytrombiny 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 lekami i inne rodzaje interakcji

Heparyna: Podawanie antytrombiny równocześnie z terapeutycznymi dawkami heparyny zwiększa ryzyko krwawień. Efekt stosowania antytrombiny jest znacznie potęgowany przez heparynę. Równoczesne podawanie heparyny może znacznie zwiększyć zużycie i skrócić okres półtrwania antytrombiny. Jednoczesne podawanie heparyny pacjentom ze zwiększonym ryzykiem krwawień powinno być starannie monitorowane pod względem klinicznym i biologicznym.

4.6 Ciąża i laktacja

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających antytrombinę ludzką podczas ciąży jest ograniczone.

Lek Anbinex powinien być stosowany podczas ciąży i w okresie laktacji tylko wtedy, gdy jest to jednoznacznie wskazane. Decyzję należy podjąć po uwzględnieniu faktu, że podczas ciąży istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Anbinex nie ma istotnego wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Rzadko obserwowano nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (obrzęk naczynioruchowy, pieczenie lub uczucie kłucia w miejscu podania, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, uogólniona pokrzywka, ból głowy, wysypka, spadek ciśnienia krwi, letarg, nudności, niepokój, tachykardia, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świąd, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach prowadziły do rozwoju ciężkiej anafilaksji (włączając w to wstrząs).

W rzadkich przypadkach obserwowano gorączkę.

Informacje dotyczące zabezpieczeń przed przeniesieniem czynników zakaźnych (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Nie obserwowano objawów przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, kod ATC: B01A B02

Antytrombina to składająca się z 432 aminokwasów glikoproteina o m.cz. 58 kD, należąca do rodziny serpin (białek inaktywujących proteazy serynowe). Jest jednym z głównych naturalnych inhibitorów układu krzepnięcia krwi. Przede wszystkim, hamuje czynność trombiny i czynnika Xa, a także czynników kontaktu, system wewnątrzpochodny oraz kompleks czynnik VIIa/czynnik tkankowy. Aktywność antytrombiny jest znacznie potęgowana przez heparynę, której działanie zależy od obecności antytrombiny.

Antytrombina posiada dwie ważne dla jej funkcji domeny.

W pierwszej dochodzi do inaktywacji trombiny przez antytrombinę co następuje przez utworzenie nieaktywnego kompleksu tych cząsteczek. Druga, stanowi miejsce łączenia się z

glikozaminoglikanami oraz współdziałania z heparyną i substancjami pokrewnymi biorącymi udział w potęgowaniu szybkości inaktywacji trombiny. Powstałe kompleksy enzymów inhibitorów krzepnięcia są następnie usuwane przez układ siateczkowo-śródbłonkowy.

Aktywność antytrombiny we krwi dorosłych wynosi od 80% do 120%, a u noworodków 40 – 60%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania właściwości farmakokinetycznych antytrombiny wykazały, że średni biologiczny okres półtrwania wynosi około 3 dni. Może on ulec zmniejszeniu do około 1,5 dnia podczas jednoczesnego stosowania heparyny. Okres półtrwania może zostać skrócony do kilku godzin w przypadkach wzmożonego zużycia.

W badaniach klinicznych preparatu Anbinex u pacjentów z wrodzonym niedoborem antytrombiny z zastosowaniem niezależnej analizy do oceny wyników, otrzymano następujące wartości parametrów farmakokinetycznych:

Narastający odzysk (Incremental Recovery) $1,3 \pm 0,2$ w granicach od 1,1 do 1,6% w oparciu o analizę funkcji.

Powierzchnia pod krzywą (AUC) = 66461 ± 15445 j.m. h/l.

Końcowy okres półtrwania = $98,1 \pm 45,0$ h w oparciu o analizę funkcji.

Średni czas przebywania (MRT) = $121,7 \pm 52,1$ h.

Klirens = $0,931 \pm 0,214$ ml/h/kg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Antytrombina jest normalnym składnikiem ludzkiego osocza.

Badanie toksyczności po jednorazowej dawce ma niewielkie znaczenie i nie umożliwia oceny toksycznej lub letalnej dawki oraz zależności pomiędzy dawką a osiągniętym efektem.

Badanie toksyczności przewlekłej u zwierząt nie jest możliwe ze względu na tworzenie się przeciwciał.

Nie opisywano objawów toksyczności ostrej u badanych zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

D-Mannitol

Sodu cytrynian

Sodu chlorek.

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak wyników badań dotyczących niezgodności farmaceutycznych, leku nie należy mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po odtworzeniu, chemiczne i fizyczne badania stabilności wskazują na okres trwałości do 12 godzin w temperaturze 25°C. Z punktu widzenia mikrobiologicznego, produkt powinien zostać zużyty natychmiast. Jeśli po odtworzeniu produkt nie został zużyty, może być przechowywany nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, ale tylko wtedy, gdy odpowiedzialność za to weźmie użytkownik a przygotowanie roztworu odbyło się zgodnie z zasadami jałowości.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek w fiolce ze szkła typu II z korkiem z gumy bromobutylovej, po 500 j.m. lub 1000 j.m. antytrombiny ludzkiej, woda do wstrzykiwań (rozpuszczalnik) w ampułko-strzykawce ze szkła typu I z tłokiem z gumy bromobutylovej, po 10 ml (500 j.m.) lub 20 ml (1000 j.m.)
Zestaw do sporządzania roztworu: łącznik mocujący do fiolki i mikrofiltr.

Każde opakowanie zawiera:

1 fiolka z proszkiem.

1 ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem.

Zestaw do sporządzania roztworu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

1. Ogrzać fiolki do temperatury nie wyższej niż 30°C (rycina Nr 1).
2. Umocować tłok w ampułko-strzykawce z rozpuszczalnikiem (rycina Nr 2).
3. Wyjąć filtr z opakowania. Zdjąć plastikową osłonę z końca ampułko-strzykawki i umocować filtr (rycina Nr 3).
4. Wyjąć łącznik mocujący do fiolki i połączyć ampułko-strzykawkę z filtrem (rycina Nr 4).
5. Zdjąć plastikowy kapturek z fiolki i odsłonięty gumowy korek odkazić środkiem dezynfekującym (rycina Nr 5).
6. Przebić korek w fiolce igłą łącznika (rycina Nr 6).
7. Wstrzyknąć cały rozpuszczalnik do fiolki (rycina Nr 7).
8. Delikatnie wstrząsać fiolką aż do rozpuszczenia proszku (rycina Nr 8).
9. Rozłączyć na chwilę ampułko-strzykawkę z filtrem od fiolki z łącznikiem i pociągnąć tłok aby wpuścić powietrze w ilości równej objętości rozpuszczalnika. Połączyć ponownie strzykawkę z przyłączonym filtrem do fiolki z łącznikiem (rycina Nr 9).
10. Odwrócić do góry dnem fiolkę i aspirować roztwór do ampułko-strzykawki (rycina Nr 10).
11. Odłączyć ampułko-strzykawkę od filtra i fiolki i podawać powoli dożylnie z szybkością nie przekraczającą 0,08 ml/kg/min (rycina Nr 11).

Przed podaniem sprawdzić wzrokowo, czy roztwór nie zawiera cząsteczek stałych i czy nie doszło do zmiany jego zabarwienia. Roztwór powinien być przezroczysty i lekko opalizujący.

Nie stosować roztworów, w których występują kłaczkki lub osad.

Nie pozostawiać nieużytego produktu do późniejszego użycia.

Nie używać ponownie zestawu do podawania

Wszelkie pozostałości nieużytego produktu i inne odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

INSTITUTO GRIFOLS, S.A.
Poligono Levante, c/Can Guasch, 2
08150 Parets del Vallés, Barcelona, Hiszpania.

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Anbinex 50 j.m./ml; 500 j.m. - 9405
Anbinex 50 j.m./ml; 1000 j.m. - 9406

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

26.06.2002

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.12.2016

