

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Anbinex
50 IU/ml, prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka : Antithrombinum III

Anbinex se dodává jako lyofilizovaný prášek, který obsahuje nominálně antithrombinum získaný z lidské plazmy 500 IU nebo 1000 IU v jedné injekční lahvičce.

Přípravek obsahuje přibližně 500 IU/10 ml nebo 1000 IU/20 ml antithrombinum získaný z lidské plazmy, když je rekonstituován s 10 ml nebo 20 ml sterilní vody na injekci.

Účinnost (IU) se určuje pomocí chromogenního stanovení podle Evropského lékopisu. Specifická aktivita Anbinex je alespoň 5 IU/mg proteinu.

Anbinex 500 IU obsahuje 1,45 mmol (33,35 mg) sodíku na 10 ml (injekční stříkačka).
Anbinex 1000 IU obsahuje 2,90 mmol (66,7 mg) sodíku na 20 ml (injekční stříkačka).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Injekční lahvička obsahuje prášek pro injekční roztok: bílá, hygroskopická pevná látka nebo prášek.

Injekční stříkačka obsahuje rozpouštědlo: bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

- Vrozený nedostatek antitrombinu:
 - a) Profylaxe hluboké žilní trombózy a tromboembolismu v klinicky rizikové situaci (především při operaci nebo v období okolo porodu), v kombinaci s heparinem, pokud je indikován
 - b) Prevence rozvoje hluboké žilní trombózy nebo tromboembolismu v kombinaci s heparinem, pokud je indikován
- Získaný nedostatek antitrombinu

4.2. Dávkování a způsob podání

Léčbu je nutné zahájit pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů s deficitem

antitrombinu.

Dávkování

Při léčbě vrozeného deficitu antitrombinu je nutné dávkování a trvání léčby individuálně upravit pro jednotlivé pacienty. Při tom je nutné brát v úvahu rodinnou anamnézu tromboembolických příhod, současné faktory klinických rizik a laboratorní hodnocení.

Dávkování a doba substituční terapie získaného deficitu závisí na hladině antitrombinu v plazmě, na rychlosti odbourávání, na výchozím onemocnění a na vážnosti klinického stavu. Množství, jaké se má podávat a frekvence aplikace by vždy měla být založena na klinické účinnosti a na laboratorním posouzení každého případu individuálně.

Počet podávaných jednotek antitrombinu je vyjádřen v mezinárodních jednotkách (IU), což odpovídá současnému standardu Světové zdravotnické organizace pro antitrombin. Aktivita antitrombinu v plazmě je vyjádřena buď v procentech (vzhledem k normální lidské plazmě), nebo v mezinárodních jednotkách (vzhledem k mezinárodnímu standardu pro obsah antitrombinu v plazmě).

Jedna mezinárodní jednotka (IU) aktivity antitrombinu je ekvivalentní tomuto množství antitrombinu v jednom ml normální lidské plazmy. Výpočet požadované dávky antitrombinu je založen na empirickém zjištění, že jedna mezinárodní jednotka (IU) antitrombinu na 1 kg tělesné hmotnosti zvýší antitrombinovou aktivitu plazmy přibližně o 1,1 % až 1,6 %.

Počáteční dávka se určí pomocí následujícího vzorce:

Požadovaný počet jednotek = tělesná hmotnost (kg) x (100 – bazální antitrombinová aktivita [%]) x 0,8

Počáteční dávka, pokud jde o aktivitu antitrombinu, závisí na klinické situaci. Při potvrzení vhodnosti substituce antitrombinu, by dávkování mělo být dostatečné k dosažení cílové aktivity antitrombinu a k udržení její účinné úrovně. Dávkování je nutno upravit na základě laboratorních měření aktivity antitrombinu, která by se měla provádět alespoň dvakrát denně dokud nebude pacient ve stabilizovaném stavu. Potom postačí jednou denně, nejlépe těsně před další infuzí. O úpravě dávkování by se mělo uvažovat jak na základě příznaků zvýšené přeměny antitrombinu, zjištěných na základě laboratorních testů, tak i na základě klinického průběhu. Úroveň hladiny antitrombinu musí být udržována vyšší než 80% po dobu trvání léčby, pokud klinické údaje neindikují jinou účinnou hladinu.

Počáteční dávka u vrozeného deficitu je 30 - 50 IU/kg.

Dále by se mělo dávkování a frekvence podávání stejně jako trvání terapie přizpůsobit biologickým datům a klinické situaci.

Pediatrická populace

Anbinex se nedoporučuje podávat dětem do 6 let vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti.

Způsob podání

Nařeďte přípravek tak, jak je popsáno v bodu 6.6. Přípravek se podává intravenózně.

Rychlost podání nesmí překročit 0,08 ml/kg/min

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Zvláštní upozornění o pomocných látkách jsou uvedeny v bodě 4.4.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Mohou nastat projevy přecitlivělosti alergického typu, podobně jako při intravenózní aplikaci jakéhokoli bílkovinného produktu. Pacienti musí být pozorně sledováni a pečlivě pozorováni, aby byly zjištěny jakékoli symptomy, projevující se v období podávání infuze. Pacienti by měli být informováni o počátečních příznacích reakce přecitlivělosti včetně kopřivky postihující celé tělo, napětí na hrudi, dušnosti, nízkého krevního tlaku a anafylaxe. Jestliže se tyto symptomy projeví, měli by se pacienti obrátit na svého lékaře.

V případě šoku by mělo být poskytnuto standardní lékařské ošetření.

Standardní opatření zabráňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují pečlivý výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a účinné výrobní kroky, při nichž jsou inaktivovány nebo odstraněny viry. Přes všechna tato opatření při přípravě léků vyráběných z lidské krve nebo plazmy nelze možnost přenosu infekčních agens zcela vyloučit. To platí i pro jakékoli neznámé nebo nově vznikající viry a jiné patogeny.

Provedená opatření jsou považována za efektivní pro viry s obalem, jakým jsou HIV, HBV a HCV, a pro viry HAV bez obalu. Přijatá opatření mohou být účinná jen omezeně v případě virů bez obalu jakým je parvovirus B19. Infekce způsobená parvovirem B19 může být závažná pro těhotné ženy (fetální infekce) a pro pacienty s imunodeficitem, nebo se zvýšenou erytropoézou (např. hemolytická anemie).

Důrazně se doporučuje, aby se vždy, když bude pacientovi Anbinex podán, zaznamenal název a číslo šarže výrobku, aby bylo možno vysledovat souvislost mezi pacientem a výrobní šarží.

Doporučuje se očkování proti hepatitidě A a B u pacientů léčených antitrombinem z lidské plazmy.

Klinické a biologické sledování situace při současném podání antitrombinu s heparinem:

- aby bylo možno stanovit dávkování heparinu a zabránit nadměrnému snížení srážlivosti, měly by se pravidelně, v krátkých intervalech, provádět kontroly úrovně koagulace (APPT a vhodná anti-FXa aktivita), především v prvních minutách / hodinách po aplikaci antitrombinu.
- každý den je třeba měřit hladinu antitrombinu, aby mohla být stanovena individuální dávka, protože existuje riziko snížení hladiny antitrombinu v důsledku déle trvající léčby nefrakcionovaným heparinem.

Anbinex 500 IU obsahuje 1,45 mmol (33,35 mg) sodíku na 10 ml (injekční stříkačka).

Anbinex 1000 IU obsahuje 2,90 mmol (66,7 mg) sodíku na 20 ml (injekční stříkačka).

Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Pediatrická populace

Údaje z klinických studií a systematických revizí ohledně použití antitrombinu k léčbě předčasně narozených dětí v neschválené indikaci syndromu dechové tísně novorozence (Infant Respiratory Distress Syndrome, IRDS) svědčí o zvýšeném riziku intrakraniálního krvácení a mortality při nepřítomnosti prokázaného příznivého účinku.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Heparin: substituce antitrombinu v průběhu podávání heparinu v terapeutických dávkách zvyšuje riziko krvácení. Účinek antitrombinu silně roste vlivem heparinu. Poločas rozpadu antitrombinu se může silně zkrátit při současné aplikaci heparinu v důsledku zrychlené přeměny antitrombinu.

Proto je nutno klinicky i biologicky monitorovat současné podávání heparinu a antitrombinu u těch pacientů, kteří mají zvýšené riziko krvácení.

4.6. Těhotenství a kojení

Zkušenosti týkající se bezpečnosti produktů obsahujících lidský antitrombin pro těhotné ženy jsou omezené.

Anbinex by se měl podávat těhotným a kojícím ženám s deficitem antitrombinu pouze v jasně indikovaných případech, s přihlédnutím k tomu, že těhotenství přináší zvýšené riziko tromboembolických událostí u těchto pacientek.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Anbinex nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Při podávání přípravku byly vzácně pozorované příznaky přecitlivělosti organismu nebo alergických reakcí (angioedém, bolest v místě zavedení infúze, zimnice, zčervenání, kopřivka, bolest hlavy, vyrážka, hypotenze, letargie, neklid, tachykardie, tlak na hrudi, mravenčení, zvracení, těžké dýchání), které se mohou v některých případech rozvinout do podoby těžké anafylaxe (včetně šoku).

Vzácně se vyskytla zvýšená teplota.

Informace o virové bezpečnosti viz bod 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antikoagulancia, antitrombotica: ATC kód: B01AB02.

Antitrombin, glykoprotein s molekulovou hmotností 58 kD, který obsahuje 432 aminokyselin, patří do skupiny serpinů (inhibitorů serin proteázy). Je jedním z nejdůležitějších přirozených inhibitorů koagulace krve. Nejsilněji inhibované faktory jsou trombin a faktor Xa, ale i faktory kontaktní aktivace, faktory vnitřního systému a komplex faktor VIIa/tkáňový faktor. Aktivita antitrombinu je výrazně zvýšena heparinem a antikoagulační účinky heparinu jsou závislé na přítomnosti antitrombinu.

Antitrombin obsahuje dvě funkčně důležité domény. První obsahuje reakční centrum a poskytuje místo štěpení pro proteinázy, jako je trombin, což je předpoklad vytvoření stabilního komplexu proteináza-inhibitor. Druhé je doména vážící glykosaminoglykany zodpovídající za interakci s heparinem a příbuznými látkami, která zrychluje inhibici trombinu. Komplexy inhibitor-koagulační enzym jsou odbourávány retikulo-endoteliálním systémem.

Aktivita antitrombinu u dospělých je 80 - 120% a úroveň u novorozenců činí asi 40 - 60% .

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické studie antitrombinu ukázaly biologický poločas přibližně 3 dny. Při současné léčbě heparinem může být snížen na přibližně 1,5 dne. Ke snížení na hodiny může dojít v případě jeho velké spotřeby.

Výsledky získané nezávislým typem analýzy při klinických zkouškách přípravku Anbinex u pacientů s vrozeným deficitem antitrombinu byly:

- Recovery $1,3 \pm 0,2$ v rozmezí 1,1 až 1,6% - stanoveno funkční analýzou
- Plocha pod křivkou (AUC) = 66.461 ± 15.445 IU h/l.
- Konečný poločas = $98,1 \pm 45,0$ h based - stanoveno funkční analýzou
- Střední pobytový čas (MRT) = $121,7 \pm 52,1$ h.
- Clearance = $0,931 \pm 0,214$ ml/h/kg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Antitrombin je normální složkou lidské plazmy.

Testování toxicity jedné dávky je málo spolehlivé a neumožňuje odhadnout toxickou nebo smrtelnou dávku.

Opakované testování toxicity na zvířatech je neproveditelné vzhledem k tvorbě protilátek.

Na zvířecích modelech nebyly popsány žádné příznaky akutní toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Mannitol
Chlorid sodný
Dihydrát natrium-citrátu
Voda na injekci (rozpouštědlo)

6.2. Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. Vzhledem k tomu, že může dojít k selhání léčby v důsledku adsorbce liského antitrombinu na vnitřní povrchy aplikačního zařízení, smí být použito pouze příložené příslušenství pro rekonstituci a aplikaci.

6.3. Doba použitelnosti

Doba použitelnosti neotevřeného přípravku jsou 3 roky.

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po rekonstituci byla prokázána po dobu 12 hod při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit okamžitě. Pokud není

použit okamžitě, je doba a podmínky uchovávání přípravku po rekonstituci před použitím na zodpovědnosti uživatele a neměla by normálně být delší než 24 hodin při teplotě 2 – 8 °C, pokud nebyla rekonstituce provedena za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Chraňte před mrazem.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Anbinex, 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok (10 ml vody na injekci)

Anbinex, 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok (20 ml vody na injekci)

Anbinex je dodáván v injekční lahvičce z bezbarvého skla (třídy II) obsahující 500 IU nebo 1000 IU lidského antitrombinu III (prášek), lahvička je uzavřená zátkou z bromobutylové pryže a pružným lemem garantujícím neporušenost obalu.

Rozpouštědlo je dodáváno v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) se zátkou z bromobutylové pryže, obsahující 10 ml (500 IU) nebo 20 ml (1000 IU) vody na injekci.

Příslušenství dodávané s přípravkem Anbinex sloužící k rekonstituci: adaptér lahvičky a mikrofiltr.

Jedno balení obsahuje: 1 lahvičku s lyofilizátem, 1 předplněnou injekční stříkačku s vodou na injekci a příslušenstvím pro rekonstituci.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava roztoku:

1. Injekční lahvičku s práškem a injekční stříkačku zahřejte maximálně na 30 °C.
2. Na injekční stříkačku s rozpouštědlem nasadte píst.
3. Z balení vyjměte filtr. Z konce injekční stříkačky sejměte krytku a nasadte filtr.
4. Z balení vyjměte adaptér injekční lahvičky a nasadte ho na filtr se stříkačkou.
5. Z injekční lahvičky s práškem sejměte klobouček a zátku injekční lahvičky otřete přiloženým antiseptickým tampónem.
6. Zátku injekční lahvičky propíchněte jehlou adaptéru.
7. Roztok z injekční stříkačky přeneste kompletně do lahvičky s práškem.
8. Injekční lahvičkou jemně míchejte, až se přípravek dokonale rozpustí.
9. Oddělte injekční stříkačku/filtr od nádobky/adaptéru. Do injekční stříkačky nasajte přibližně stejné množství vzduchu jako je objem roztoku. Injekční stříkačku/filtr znovu spojte s nádobkou/adaptérem a vytlačte vzduch.
10. Obráťte injekční lahvičku a roztok natáhněte do injekční stříkačky.
11. Připravte místo vpichu. Injekční stříkačku oddělte od filtru s adaptérem a přípravek aplikujte.
Rychlost intravenózní aplikace nesmí překročit 0,08 ml/kg/min.

Rekonstituovaný roztok by se měl před aplikací vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice a zda nejsou patrné změny barvy. Roztok by měl být čirý, nebo nepatrně opalizující. Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené, nebo mají usazeniny.

Nespotřebovaný přípravek se nesmí uchovávat pro pozdější použití.

Aplikační soupravy opakovaně nepoužívejte.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona- Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

75/221/90-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10.09.1990 / 09.07.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 3. 2017

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SUKL) - www.sukl.cz

