



ATENATIV 500 ky, 1 000 ky ja 1 500 ky
infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi infuusiokuiva-aine pullo sisältää: 500 ky, 1 000 ky ja 1 500 ky humaani antitrombiini III:a

Apuaineet, ks. 6.1.

LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Valmisteen kuvaus.

Infuusiokuiva-aine: valkoinen tai hieman kellertävä, homogeeninen, steriili, kylmäkuivattu jauhe, joka sisältää ihmisen plasmasta saatua antitrombiinia ja albumiinia.

Valmis liuos: valmis liuos sisältää 50 ky antitrombiinia ml:ssa, ja sen pH on 6,5 - 7,5. Liuos on kirkas tai hieman opaloiva.

KLIINISET TIEDOT

Käyttöaiheet

Antitrombiinin puutteen korvaushoitoon.

Perinnöllistä antitrombiinin puutetta sairastaville tromboosin ja keuhkoembolian ehkäisemiseksi kirurgisten toimenpiteiden, raskauden ja synnytyksen aikana sekä terapeuttisesti tromboosissa, keuhkoemboliassa ja disseminoituneessa intravaskulaarisessa koagulaatiossa.

Atenativia käytetään verenhiyytymisjärjestelmän normalisoimiseen potilailla, joilla on hankinnainen antitrombiinin puute, vakava hyytymishäiriö, esimerkiksi disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, tai raskauskomplikaatioita. Atenativ helpottaa perussairauden hoitoa. Sitä voidaan antaa harkinnan mukaan plasmafereesin yhteydessä potilaille, joilla antitrombiinin pitoisuus on alle 80 %.

Annostus ja antotapa

Kuiva-aine liuotetaan vahvuutensa mukaan 10, 20 tai 30 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä. Valmiin liuoksen pH on 6,5 - 7,5, ja siinä on 50 ky antitrombiinia/ml. Atenativ, joka on liuotettu 10, 20 tai 30 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, voidaan sekoittaa infuusiota varten 9 mg/ml:n

keittosuolaliuokseen tai 50 mg/ml:n glukoosiliuokseen.

Infuusioneste annetaan laskimoon. Suositeltu infuusionopeus aikuisille on 50 ky/min. Infuusionopeus ei saa olla yli 100 ky/min.

Annostus on yksilöllinen. Antitrombiinin puutetta sairastava hoidetaan yksilöllisesti yhteistyössä verenhiyytymisjärjestelmään perehtyneen lääkärin kanssa.

Atenativ-hoidossa plasman antitrombiinipitoisuus pyritään suurentamaan 100 %:iin ja säilyttämään normaalina, vähintään 80 %:na.

Kun plasman antitrombiinipitoisuus on määritetty, tarvittavan antitrombiini (AT) -annoksen yksiköt lasketaan seuraavasti: [toivottu AT-pitoisuus prosentteina – mitattu AT-pitoisuus prosentteina] x paino. Yleensä tarvittava aloitusannos on noin 50 ky painokiloa kohti. Tämän jälkeen annos määräytyy plasman antitrombiinipitoisuuden perusteella; yleensä tarvittava annos on noin 30 ky painokiloa kohti vuorokaudessa. Kun verenhiyytymistekijöiden ja hyytymistä estävien aineiden kulutus on lisääntynyt, kuten akuutissa disseminoituneessa intravaskulaarisessa koagulaatiossa, vuorokausiannosta on suurennettava ja annostelua ja näytteenottoa tihennettävä. Tällöin antitrombiiniaktiivisuus on määritettävä 4 - 6 tunnin välein.

Perinnöllinen antitrombiini III:n puute

Hoito

Atenativ-hoitoa jatketaan vähintään viikon ajan, ja se yhdistetään tavanomaiseen antikoagulanttihoitoon.

Estohoito

Leikkaukset. Ensimmäinen annos annetaan juuri ennen leikkausta ja seuraava 12 tunnin kuluttua. Tämän jälkeen annostus määräytyy potilaan plasman antitrombiinipitoisuuden perusteella. Hoidon kesto on yksilöllinen ja riippuu toimenpiteen suuruudesta.

Raskaus ja synnytys. Perinnöllistä antitrombiinin puutetta sairastavalle aloitetaan ihonalainen hepariinihoito heti raskauden toteamisen jälkeen.

Plasman antitrombiinipitoisuutta seurataan koko raskauden ajan jollakin antitrombiinitestillä.

Hepariinia annetaan aluksi 12 500 ky kaksi kertaa päivässä. Plasman hepariinipitoisuutta seurataan hepariinitestillä tai vaihtoehtoisesti määrittämällä APTT-aika. Näyte otetaan juuri ennen injeksiota eli 12 tuntia edellisen hepariini-injektion jälkeen. Plasman hepariinipitoisuuden tulisi olla 0,10 - 0,20 ky/ml tai APTT-ajan pidentynyt 5 - 10 sekuntia. Edellä mainitut testit tehdään kerran viikossa raskausviikoilla 1 – 4, joka toinen tai kolmas viikko 20:een raskausviikkoon saakka, joka toinen viikko viikoilla 20 - 28 ja joka viikko kahden viimeisen kuukauden aikana. Trombosyytit lasketaan kerran kuukaudessa ja aina ennen synnytystä. Pitkäaikaiseen hepariinihoitoon liittyvä osteoporoosin vaara on huomioitava.

Päivää ennen suunniteltua synnytystä hepariiniannosta pienennetään siten, että potilas saa 5 000 ky hepariinia ihon alle kahdesti päivässä; samalla annetaan 50 ky Atenativia painokiloa kohti. Synnytyksen aikana ja jälkeen plasman antitrombiinipitoisuuden on oltava yli 80 prosenttiyksikköä, kunnes suun kautta aloitettava antikoagulanttihoito on saavuttanut terapeutin tason. Tarvittava annos on yleensä 30 ky Atenativia painokiloa kohti vuorokaudessa. Antikoagulantilla annettavaa estohoitoa tulisi jatkaa 8 - 12 viikkoa synnytyksen jälkeen.

Hankinnainen antitrombiinin puute

Hoito

Atenativilla hoidetaan hankinnaista antitrombiinin puutetta, disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota ja muita vakavia hyytymishäiriöitä (esim. sepsiksen, trauman, maksasairauden tai raskauskomplikaatioiden yhteydessä). Hoidolla pyritään nopeuttamaan verenhytytymisjärjestelmän toiminnan normalisoitumista.

Hoidon tavoitteena on suurentaa veren antitrombiinipitoisuus normaaliksi ja ylläpitää vähintään 80 %:n pitoisuus koko hoidon ajan. Antitrombiinipitoisuus määritetään aluksi vähintään kaksi kertaa vuorokaudessa, myöhemmin kerran vuorokaudessa jollakin antitrombiinitestillä. Atenativ annostellaan yksilöllisesti. Hoitoa jatketaan, kunnes hytytymisarvot ovat normalisoituneet.

Sepsis-potilaita, joilla on disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio tai hankinnainen antitrombiinin puute, on aiemmin hoidettu jääplasmalla ja hepariinilla. Hepariinin merkitys Atenativilla hoidetun sepsiksen yhteydessä on asetettu kyseenalaiseksi.

Antitrombiinihoito vahvistaa hepariinin antikoagulanttivaikutusta potilaalla, jonka antitrombiinipitoisuus on ollut pieni. Jos hepariinia ja Atenativia annetaan samanaikaisesti, on otettava

huomioon vuotovaaran suureneminen ja seurattava tarkoin hepariinin pitoisuutta tai APT-aikaa. Hepariiniannos pidetään kohtuullisena: aluksi infusoidaan laskimoon 10 - 20 ky/kg:n kyllästysannos ja sen jälkeen 100 - 200 ky/kg vuorokaudessa jatkuvana laskimoinfusiona.

Hepariinin annossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaan maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt tai hän on iäkäs. Hepariinia ei pidä käyttää vaikeassa hypertensiossa ja trombosytopeniassa.

Plasmafereesi. Atenativ-hoidolla normalisoidaan antitrombiinipitoisuus ennen plasmafereesiä.

Vasta-aiheet

Tunnettuja vasta-aiheita ei ole.

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava potilaalla, jonka tiedetään olevan allerginen jollekin valmisteen aineosista.

Injektio/infusio on keskeytettävä heti, jos potilaalla ilmenee allergisia tai anafylaktisia reaktioita. Sokki hoidetaan voimassa olevien ohjeiden mukaan.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Hepariini vaikuttaa antitrombiini III:n tehoon huomattavasti. Tämä saattaa pienentää antitrombiini III:n puoliintumisaikaa merkittävästi. Verenvuotovaara suurenee, jos potilaalle annetaan hepariinia, silloin kun antitrombiini III:n pitoisuus on normalisoitumassa. Hepariinin samanaikaista antoa potilaalle, jonka verenvuotovaara on suurentunut, on harkittava erittäin tarkoin. Jos hepariinia päätetään käyttää, potilaalle on syytä antaa pieni annos normaalia hepariinia. Hyytymistekijöiden, erityisesti antifaktori Xa:n aktivoituneen muodon tai APT-ajan, vaikutusta sekä antitrombiini III:n pitoisuutta (aktiivisuutta) on seurattava tarkoin.

Raskaus ja imetys

Ihmisen plasmasta saatavan antitrombiini III:n käytön turvallisuutta raskausaikana ei ole varmistettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

Eläinkokeista saadut tiedot ovat riittämättömät, jotta valmisteen käyttö voitaisiin todeta turvalliseksi lisääntymiskyvyn, sikiön kehityksen, raskauden kulun ja peri- ja postnataalisin kehityksen suhteen.

Antitrombiini III:a voidaan käyttää raskaus- ja imetysaikana, jos sitä pidetään välttämättömänä.

Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Antitrombiini III:n ei ole todettu vaikuttavan ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita.

Haittavaikutukset

Atenativ on S/D-käsitelty (ks. kohta 5.1) ja pastöroitu, mutta hepatiittitartunnan vaara ei ole täysin poissuljettu.

Erityisesti huomattavaa: Joillakin vaikeaa disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota sairastavilla on todettu vasodilataatiota.

Atenativ voimistaa antitrombiinin puutetta sairastavalla hepariinin antikoagulanttivaikutusta. Verenvuotovaaran välttämiseksi suositellaan hepariiniannoksen pienentämistä, kun antitrombiinihoito aloitetaan.

Antitrombiinin puutetta sairastavalle on kerrottava raskauteen liittyvästä tromboosivaarasta ja sairauden perinnöllisyydestä.

Jos vanhemmat sairastavat perinnöllistä antitrombiinin puutetta, lapsen veren antitrombiinipitoisuus on määritettävä heti syntymän jälkeen. Normaalisti vastasyntyneen veren antitrombiinipitoisuus on 50 % aktiivisen antitrombiinin pitoisuudesta normaalin ihmisen plasmassa. Seurannasta ja mahdollisesta Atenativ-hoidosta on keskusteltava erikoislääkärin kanssa.

Yliannostus

Yliannostuksesta johtuvia komplikaatioita ei ole raportoitu.

FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitrombiini

Antitrombiini III on glykoproteiini, jonka molekyylipaino on 58 000. Se on muodostunut peptidiketjusta, jossa on kolme rikkisiltaa. Antitrombiini III on tärkein veren hyytymistä estävä tekijä, ja se on identtinen hepariinin kofaktori I:n kanssa, jota ilman hepariinilla ei ole antikoagulanttivaikutusta. Antitrombiini estää trombiinin lisäksi myös tekijöiden IX, X, XI ja XII aktivoituneita muotoja, ts. kaikkia aktivoituneita hyytymisentsyymejä.

Atenativ valmistetaan alkuperältään pohjoismaisesta ihmisen plasmasta ja puhdistetaan hepariini-Sepharose-geelillä affiniteettikromatografian avulla. Jokaisesta valmistukseen käytetystä plasmayksiköstä varmistetaan, ettei se sisällä hepatiitti-B-pinta-antigeenia (HBsAg) tai hepatiitti C:n, HIV-1- ja HIV-

2-antigeenejä. Lisäksi jokaisesta plasmayksiköstä määritetään ALAT-arvo. Virustartunnan vaaran pienentämiseksi edelleen plasman käsittelyyn kuuluu myös viruksen kemiallinen inaktivointi TNBP- ja Triton X-100 (S/D) -käsittelyillä sekä Atenativin lämpökäsittely 60°C:ssa 10 tunnin ajan. Teoriassa virustartunnan riskiä ei voida kuitenkaan täysin poissulkea.

Farmakokinetiikka

Antitrombiinin biologinen puoliintumisaika on 3 vuorokautta. Heparinihoito ja tietyt hyytymishäiriöt, kuten disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, lyhentävät antitrombiinin puoliintumisaikaa. Antitrombiinin normaali pitoisuus plasmassa on noin 0,15 g/l. Antitrombiinipitoisuudet ilmoitetaan ky/ml plasmatai prosentteina antitrombiinin pitoisuudesta normaalissa ihmisen plasmassa. Yksi ky/ml antitrombiinia vastaa 100 %. Antitrombiinipitoisuus on vastasyntyneillä pienempi kuin aikuisilla. Yksilöllinen vaihtelu on suuri, mutta julkaistujen tutkimusten mukaan pitoisuudet ovat keskimäärin noin 0,5 ky/ml plasmatai.

Perinnöllistä antitrombiinin puutetta sairastavilla pitoisuus on noin 50 % normaaliarvosta (eli 0,5 ky/ml aikuisilla ja 0,3 ky/ml vastasyntyneillä); pitoisuus tosin vaihtelee. Näillä henkilöillä on suuri tromboosivaara etenkin leikkausten, infektioiden, raskauden, ehkäisytablettien käytön ja pitkäaikaisen vuodelevon yhteydessä.

Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Humaani antitrombiini III on olennainen osa ihmisen plasmatai. Yhden annoksen toksisuustesteillä on vain vähän merkitystä, eikä niiden perusteella ole mahdollista arvioida annosten toksisuutta tai letaalisuutta tai annostehon suhdetta. Toistetuilla annoksilla tehtyjä eläinkokeita ei voida soveltaa käytäntöön vasta-ainemuodostuksen vuoksi.

ATC-koodi B01AB02 ei ole todettu sikiötoksisia, onkogeenisia tai mutageenisia vaikutuksia.

Eläinkokeissa ei ole todettu merkkejä akuutista toksisuudesta.

FARMASEUTTISET TIEDOT

Apuaineet

| | |
|---------------------|-----------|
| I. | |
| Albumiini | 100 mg, |
| 200 mg ja 300 mg | |
| Natriumkloridi | 90 mg, |
| 180 mg ja 270 mg | |
| Asetyylitryptofaani | 2 mg, 4 |
| mg ja 6 mg | |
| Natriumkaprylaatti | 1,5 mg, 3 |
| mg ja 4,5 mg | |

II. Liutin: injektioneisiin käytettävä vesi 10 ml, 20 ml ja 30 ml.

Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja yhteensopimattomuuksia.

Kesto aika

3 vuotta.

Säilytys

Atenativ on säilytettävä jääkaapissa (2 - 8°C). Valmisteen säilytys huoneenlämmössä (alle 30°C) kuukauden ajan ei vaikuta sen säilyvyyssikaan. Jokaisessa pakkauksessa on pullo, jossa on 10 ml, 20 ml tai 30 ml injektioneisiin käytettävää vettä. Kun antitrombiini on liuotettu siihen, se on käytettävä 12 tunnin kuluessa.

Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Infuusiokuiva-aine ja liutin:
500 ky + 10 ml injektioneisiin käytettävää vettä,
1 000 ky + 20 ml injektioneisiin käytettävää vettä
1 500 ky + 30 ml injektioneisiin käytettävää vettä.

Atenativ on tyyppin II lasista valmistetussa 50 ml:n tai 100 ml:n injektio-pullossa, jossa on bromobutyylimisuljin ja alumiininen repäisykorkkisinetti.

MYYN TILUVAN HALTIJA

OCTAPHARMA AB
S-112 75 TUKHOLMA

Edustaja Suomessa:

Octapharma Nordic Ab
Myrämäentie 2 B
01600 Vantaa
Puhelin: 09-4730 1161
Fax 09-4730 1169
S-posti: info@octapharma.fi