

Antithrombin III Baxalta

R F

Shire Sweden

Pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning
(Vitt till svagt gult frystorkat pulver)

Fysiologiskt antikoagulans

Aktiv substans:

Antitrombin III, humant

ATC-kod:

B01AB02

Läkemedel från Shire Sweden omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2017-10-10

Indikationer

Patienter med ärftlig antitrombinbrist:

- Profylax av djup ventrombos och tromboembolism i kliniska risksituationer (särskilt under kirurgi eller i samband med förlossning), vid behov tillsammans med heparin.

- Terapeutiskt vid djup ventrombos och tromboembolism, vid behov tillsammans med heparin.

Förvärvad antitrombinbrist som vid heparinresistens associerad med låga antitrombinnivåer t.ex. vid operation med stöd av hjärtlung-maskin.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Känd heparininducerad trombocytopeni i anamnesen.

Dosering

Behandling bör inledas i samråd med en läkare som har erfarenhet av behandling av patienter med antitrombinbrist. Vid medfödd brist skall

dosen anpassas till varje patient med avseende på tromboemboliska komplikationer i familjen, faktiska kliniska riskfaktorer och utvärdering av laborietester. Dosen och behandlingens längd vid substitutionsbehandling av förvärvad brist beror på antitrombinnivån i plasma, eventuella tecken på ökad förbrukning, den underliggande sjukdomen och hur allvarligt det kliniska tillståndet är. Mängden och hur ofta läkemedlet ska ges är individuellt och ska alltid baseras på klinisk effekt och utvärdering av laboratoriesvar.

Antalet enheter antitrombin som ges uttrycks i Internationella Enheter (IE), som refererar till WHO's nuvarande standard för antitrombin. Antitrombinaktivitet i plasma uttrycks antingen i procent (relativt till normal plasma) eller i Internationella Enheter (relativt till den internationella standarden för antitrombin i

plasma). En Internationell Enhet (IE) antitrombinaktivitet motsvarar antitrombin i den mängd som finns i 1 ml normal human plasma. Beräkningen av erforderlig dos av antitrombin bygger på den empiriska erfarenheten att 1 Internationell Enhet (IE) antitrombin per kg kroppsvikt ökar antitrombinaktiviteten i plasma med ca 2%. Den initiala dosen bestäms med hjälp av följande ekvation:

Erforderliga enheter = kroppsvikt (kg) x (önskad nivå - uppmätt antitrombinaktivitet [%]) x 0,5

Den önskade nivån för antitrombinaktivitet beror på det kliniska tillståndet. Vid antitrombinsubstitution ska dosen vara tillräcklig för att nå avsedd antitrombinaktivitet och upprätthålla en effektiv nivå. Dosen ska fastställas och behandlingen övervakas baserat på mätning av antitrombinaktivitet, som ska utföras minst två gånger dagligen till dess att patientens nivåer stabiliserats, och därefter en gång dagligen, helst strax innan nästa infusion påbörjas. Vid förändring av dosen ska både tecken på ökad antitrombinnedbrytning enligt laborietest och klinisk utveckling beaktas.

Antitrombinaktiviteten skall hållas över 80% under behandlingen, såvida inte kliniska omständigheter indikerar en annan effektiv antitrombinnivå.

Den initiala dosen vid medfödd brist är ofta 30-50 IE/kg. Därefter ska dos, administreringsintervall liksom behandlingens längd anpassas till biologiska data och kliniskt tillstånd.

Pediatrik population

Det finns inte tillräckligt med dokumentation för att rekommendera att ANTITHROMBIN III BAXALTA ges till barn under 6 års ålder.

Säkerhet och effekt vid användning av Antithrombin III till barn har inte fastställts i kliniska studier.

Administreringsätt

Lös upp det frystorkade pulvret enligt anvisningar i bruksanvisningen.

Produkten ska ges intravenöst. Den maximala administrerings hastigheten är 5 ml/min.

Varningar och försiktighet

Vid förvärvad antitrombinbrist bör antitrombin endast ges i samråd med koagulationskunnig läkare.

Liksom för alla intravenöst tillförda läkemedel som innehåller protein finns en risk för allergiska överkänslighetsreaktioner.

Överkänslighet och anafylaktiska reaktioner (inklusive chock) har rapporterats i samband med användning av Antithrombin III Baxalta. Patienterna måste därför övervakas noga under infusionsperioden. Patienterna ska informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner inklusive hudutslag, nässelfeber, tryck över bröstet, andningssvårigheter, hypotension och anafylaxi. Om dessa symptom uppstår efter administrering ska de kontakta sin läkare.

Chock behandlas i enlighet med gällande riktlinjer.

Detta läkemedel innehåller 0,16 mmol (3,77 mg) natrium per ml efter beredning av injektions-/ infusionsvätska. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma inkluderar urval av givare, test av

individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus samt andra patogener. De åtgärder som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus som HIV, HBV och HCV och mot det icke-höljeförsedda viruset HAV. Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke-höljeförsedda virus som parvovirus B19. Parvovirus B19 infektion kan vara allvarlig för gravida kvinnor (infektion av foster) och för patienter med immunbrist eller ökad produktion av röda blodkroppar (t ex vid hemolytisk anemi). Adekvat vaccinering (hepatit A och B) rekommenderas för patienter som regelbundet/upprepat behandlas med plasmaderiverade antitrombinprodukter. Det rekommenderas bestämt att varje gång ANTITHROMBIN III BAXALTA ges till en patient skall produktnamn och satsnummer noteras för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens satsnummer.

Klinisk och biologisk övervakning när antitrombin ges tillsammans med heparin:

- för att justera heparindosen och för att undvika påtaglig hypo koagulabilitet så ska kontroll av antikoagulationen (APPT och lämplig anti-FXa-aktivitet) utföras regelbundet, med täta intervall och främst under de första minuterna/ timmarna efter initiering av antitrombinanvändning.

- dagliga mätningar av antitrombinnivåer för att justera den individuella dosen, detta på grund av risken för en minskning av antitrombinnivåerna vid långtidsbehandling med icke-fraktionerat heparin.

Pediatrik population

Data från kliniska prövningar och systematiska granskningar avseende användningen av antitrombin III för behandlingen av prematura spädbarn vid den icke godkända indikationen IRDS (Infant Respiratory Distress Syndrome) tyder på en ökad risk för intrakraniell blödning och mortalitet men ingen påvisad nytta.

Interaktioner

Heparin: antitrombinersättning under administrering av heparin i terapeutiska doser ökar risken för blödning. Antitrombins effekt förstärks kraftigt av heparin. Halveringstiden för antitrombin kan minska märkbart vid samtidig heparinbehandling pga ökad antitrombinnedbrytning. En patient som får antitrombin och heparin samtidigt måste pga detta övervakas noggrant kliniskt och biologiskt.

Graviditet

Kategori B:2.

Erfarenheten är begränsad beträffande säkerhet av humana antitrombinprodukter under graviditet. ANTITHROMBIN III BAXALTA ska endast ges till gravida kvinnor med antitrombinbrist då särskilt behov

föreligger, med beaktande av att graviditet innebär en ökad risk för tromboemboliska komplikationer hos dessa patienter.

Amning

Grupp IVa.

ANTITHROMBIN III BAXALTA ska endast ges till ammande kvinnor med antitrombinbrist då särskilt behov föreligger.

Trafik

Inga effekter på förmågan att köra bil eller använda maskiner har observerats.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Det finns inga tillgängliga data om biverkningar från kliniska studier som utförts med Antithrombin III Baxalta.

Överkänslighet och anafylaktiska reaktioner har rapporterats efter att Antithrombin III Baxalta har introducerats på marknaden.

För information om virussäkerhet se avsnitt Varningar och försiktighet.

Lista över biverkningar i tabellform

Följande biverkningar har rapporterats efter att produkten introducerats på marknaden. Biverkningarna visas enligt MedDRA, klassificering av organsystem, och föredragen term efter allvarlighetsgrad, där så är möjligt.

Frekvenserna har utvärderats enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1$

000, <1/100), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem enligt MedDRA	MedDRA föredragen term	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Tremor	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Värmevallning	Ingen känd frekvens

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighets- eller allergiska reaktioner (som kan inkludera angioödem, brännande och stickande känsla på injektions-/infusionsstället, frossa, rodnad, nässelutslag, huvudvärk, hudutslag, hypotension, trötthet, illamående, rastlöshet, takykardi, tryckkänsla över bröstet, stickningar, kräkningar, andningssvårigheter) har förekommit ibland och har i vissa fall övergått till allvarlig anafylaxi (inklusive chock). I sällsynta fall har feber förekommit.

Heparininducerad antikroppsmedierad trombocytopeni (typ II) kan förekomma i sällsynta fall. Trombocytantal lägre än 100 000/ μ l eller en minskning med 50% kan förekomma.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal

uppmannas att rapportera varje misstänkt biverkning till
Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Ingen överdosering med antitrombin har rapporterats.

Farmakodynamik

Antitrombin är ett aminosyreglykoprotein bestående av 432 aminosyror med molekylvikten 58 kD som tillhör serpinfamiljen (serinproteasinhistorer). Det är en av de viktigaste naturliga hämmarna av blodkoagulationen. De faktorer som inhiberas mest är trombin och faktor Xa, men också faktorer av kontaktaktivering, intrinsic-systemet och faktor VIIa/vävnadsfaktorkomplex (tissue factor, TF). Antitrombins aktivitet förstärks kraftigt av heparin och de antikoagulerande effekterna av heparin är beroende av närvaron av antitrombin. Antitrombin består av två funktionellt viktiga domäner. Den ena består av den reaktiva delen och utgör ett klyvningsställe åt proteinaser såsom trombin, vilket är en förutsättning för att kunna bilda stabila proteinasinhistorer. Den andra delen är en glukosaminoglykan som utgör en bindningsdomän som ansvarar för interaktionen mellan heparin och relaterade substanser och som ökar hämningen av trombin. Inhibitor koagulationenzymkomplexen avlägsnas av det retikuloendoteliala systemet. Den normala antitrombinaktiviteten hos vuxna är 80-120%. Nivåerna hos nyfödda barn är ca 40-60%.

Vid förvärvad antitrombinbrist bör antitrombin endast ges i samråd med

koagulationskunnig läkare. Ett flertal mindre studier föreligger vid t.ex.

konsumtionssyndrom (DIC), sepsis, preeklampsi, L-aspariginas behandling av akut lymfoblastleukemi, venoocklusiv sjukdom, operationer med hjärtlungmaskin, där antitrombintillförsel gett positiva effekter på koagulationsparametrar. Övertygande effekter på morbiditet eller mortalitet har dock inte dokumenterats vid dessa tillstånd.

Farmakokinetik

Farmakokinetiska studier av antitrombin har visat ett medelvärde på ca 3 dagar av den biologiska halveringstiden. Halveringstiden kan minska till ca 1,5 dagar vid samtidig heparinbehandling. Halveringstiden kan minska till timmar vid tillstånd med hög nedbrytning.

Prekliniska uppgifter

Humant antitrombin är en normal beståndsdel i human plasma. Endotoxicitetstest i djurmodeller har endast liten klinisk relevans. Upprepad-dos-toxicitetstest i djur är ej genomförbart p.g.a. bildning av antikroppar mot främmande (humana) proteiner. Antitrombin har inte rapporterats ge upphov till embryofetal toxicitet, cancer eller ökad mutagen risk.

Innehåll

ANTITHROMBIN III BAXALTA föreligger som pulver till injektions- eller infusionsvätska och innehåller nominellt 500 IE respektive 1000 IE humant plasmaderiverat antitrombin per ampull. Produkten innehåller cirka 50 IE/ml (500 IE/10 ml respektive 1000 IE/20 ml) humant plasmaderiverat antitrombin när det bereds med 10 ml respektive 20 ml vatten för injektionsvätskor.

Aktiviteten (IE) är bestämd med kromogent substrat enligt Europeiska farmakopén. Den specifika aktiviteten för ANTITHROMBIN III BAXTER är minst 3 IE /mg protein.

Hjälpämnen: Glukos, natriumklorid, natriumcitratdihydrat, trometamol, vatten för injektionsvätskor. Totalt natrium är 0,16 mmol (3,77 mg) per ml efter beredning av injektions-/infusionsvätska.

Blandbarhet

Antitrombin skall inte blandas med andra läkemedel. Endast de bifogade injektions/infusionshjälpmedlen ska användas.

Hållbarhet, förvaring och hantering

ANTITHROMBIN III BAXALTA skall beredas omedelbart före administrering. Endast de bifogade injektions/infusionshjälpmedlen ska användas. Aseptisk teknik ska användas vid beredning. Lösningen bör användas omgående (då lösningen inte innehåller konserveringsmedel). Lösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen är vanligen klar eller svagt opalescent. Lösning som är grumlig eller innehåller fällning skall ej användas. Eventuellt överbliven lösning skall kasseras enligt lokala riktlinjer. För detaljerad information om beredning av frystorkad substans samt injektion och infusion se bruksanvisningen i förpackningen. Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C) i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning Vitt till
svagt gult frystorkat pulver
500 IE injektionsflaska, 1613:99, F
1000 IE injektionsflaska, 3181:73, F