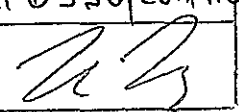


## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**  
**АНТИТРОМБИН III ИМУНО**  
Антитромбин III Концентрат, Човешки  
Топлинно обработен

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-0390/20.11.02г.	
Пр. № 13/5.11.02 СКОТЕБАП-В	

**ANTITHROMBIN III IMMUNO**  
**Antithrombin III Concentrate, Human**  
**Heat treated**

### **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

След разтваряне на лиофилизиращия прах със съответното количество вода за инжекции, 1 ml от разтвора съдържа:

Лекарствено вещество:

ANTITHROMBIN III	50 I.U.*
Protein	20 – 50 mg

Помощни вещества:

Glucose	10 mg
Sodium Chloride	9 mg
Sodium Citrate • 2 H <sub>2</sub> O	1 mg
Tris(hydroxymethyl)aminomethane	1 mg

\* 1 I.U. Антитромбин III (спрямо референтен препарат на СЗО) съответства на активността на Антитромбин III в 1 ml прясна нормална човешка плазма.

### **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Праш и разтворител за разтвор за инфузия.

АНТИТРОМБИН III ИМУНО се предлага в опаковки от 500 I.U. и 1000 I.U., които се разтварят съответно в 10ml и 20ml вода за инжекции. Всяка опаковка съдържа набор за разтваряне и инжектиране/вливане.

Готовият разтвор е предназначен за интравенозно приложение.



## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

Дефицитът на антитромбин III може да бъде вроден или може да бъде придобит в хода на протичането на много клинични заболявания. Придобитият дефицит на антитромбин III може да се дължи или на повишена консумация или загуба на белтък, или на дефектна синтеза на антитромбин III.

Приложението на АНТИТРОМБИН III ИМУНО е показано при пациенти с плазмено ниво на антитромбин III под 70% от нормата, за профилактика и лечение на тромботични и тромбоемболични нарушения. Инфузиите на антитромбин III са особено важни при следните клинични състояния:

- хирургически интервенции, или бременност и раждане при пациенти с вроден дефицит на антитромбин III;
- неадекватен или липсващ отговор при лечение с хепарин;
- наличие на или риск от дисеминирана интравазална коагулация (ДИК) – напр. при множествени травми, септични усложнения, шок, прееклампсия и други състояния, свързани с остра консумативна коагулопатия;
- съществуваща тромбоза или риск от тромбоза при пациенти с нефротичен синдром или възпалителни заболявания на червата;
- хирургическа интервенция или кръвоизлив при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, особено ако пациентите са лекувани с концентрат на кръвосъсирващ фактор.

### 4.2. Дозировка и начин на употреба

#### 4.2.1. Дозировка

Дозировката на АНТИТРОМБИН III ИМУНО зависи от причината и степента на дефицит на антитромбин III. За точно изчисляване на дозата трябва да бъде определена активността на антитромбин III. Нормалната стойност на активност на антитромбин III в човешка плазма е между 80 и 120% и понижаването на активността под 70% от нормата води до повишен риск от тромбози. Индивидуалните дози трябва да бъдат достатъчно високи, за да се осигури



поддържане на плазмено ниво на антитромбин III най - малко 70% от нормата между отделните инфузии.

Като правило, и при пациентите с вроден дефицит на антитромбин III биологичното време на полуживот е приблизително 3 дни. При придобития дефицит на антитромбин III това време на полуживот е значително скъсено, а в случаи на остра консумация на антитромбин III (ДИК) може да бъде скъсен и до няколко часа.

Продължителността на лечението варира в отделните случаи. По принцип, приложението на АНТИТРОМБИН III ИМУНО може да бъде прекъснато след нормализиране на лабораторните параметри и/или ремисия на клиничните симптоми. Необходимо е по - нататъшно продължително мониториране на плазменото ниво на антитромбин III през определени регулярни интервали от време.

За определяне на плазменото ниво на антитромбин III на пациента преди и по време на лечение с АНТИТРОМБИН III ИМУНО се препоръчва измерване на биологичната активност на антитромбин III, напр. с хромогенни субстрати (амидолитичен метод).

#### **4.2.2. Препоръки при определяне на дозата**

##### **1. Дисеминирана интравазална коагулация (ДИК)**

Дозировката на АНТИТРОМБИН III ИМУНО се основава на определянето на активността на антитромбин III преди началото на лечението, както и след това, на интервали приблизително от 4 до 6 часа. Началната доза трябва да бъде достатъчно висока, за да се повиши плазменото ниво до нормални граници (80% -100%).

Допълнителни дози са необходими, когато активността на антитромбин III се задържа под 70%.

При пациенти с остра, бърза консумация на антитромбин III, дозата се определя като се използва следната формула:

**1 I.U. AT III/kg телесно тегло = повишаване плазменото ниво на AT III с 1%**



Когато се използва АНТИТРОМБИН Ш ИМУНО в комбинация с хепарин, трябва да се има предвид, че антикоагулантният ефект на хепарина се усилва от антитромбин Ш (виж също раздела “Лекарствени взаимодействия”).

## 2. Други състояния с дефицит на антиромбин Ш

Като правило, при възрастни лица се препоръчва да се прилага начална доза от 1500 I.U. и поддържаща доза половината от началната доза, през 8 до 24 часови интервали. Дозата трябва да бъде съобразена с индивидуалните нужди на пациентите, които се преценяват чрез определяне на активността на антиромбин Ш в плазмата през определени интервали. При отсъствие на остра консумация на антиромбин Ш изчисленията относно дозата се правят с помощта на следната формула:

**1 I.U. АТ Ш/kg телесно тегло = повишава плазменото ниво на АТ Ш с 2%**

### 4.2.3. Начин на употреба

Леофилизираният прах се разтваря според указанията в точка 6.6 и разтворът се инжектира или инфузира бавно интравенозно. Максималната скорост на приложение е 5 ml/min.

### 4.3. Противопоказания

Прилага се внимателно при пациенти с известна алергична реакция към съставките на продукта.

### 4.4. Специални предпазни мерки при употреба и специални предупреждения за употреба

#### 4.4.1 Специални предпазни мерки

При пациенти с хеморагична диатеза, комбинираното използване на антиромбин Ш и хепарин ще повиши риска от кръвоизливи. Когато се използва антиромбин Ш в комбинация с хепарин трябва да се има предвид повишаването на антикоагулантния ефект, когато се изчислява дозата на хепарина. Допълнително внимание трябва да се отдели на факта, че пациенти с тромбоцитопения могат да са с дефицит на тромбоцитен фактор 4, който е свързан с намалена неутрализация на хепарин и в следствие да доведе до повишена тенденция към кръвоизливи. Като правило се препоръчва редовно мониториране на АРТТ (активирано, парциално



тромбопластиново време) и съответно коригиране на дозата на хепарина при всяко комбинирано лечение с хепарин.

При пациенти с дефицит на антиромбин III се препоръчват подходящи имунизации.

#### 4.4.2 Специални предупреждения:

АНТИТРОМБИН III ИМУНО се произвежда от човешка плазма. Когато се прилагат лекарствени препарати, произведени от човешка кръв или плазма, не могат да бъдат напълно изключени инфекциозни заболявания, дължащи се на предаването на инфекциозни причинители. Това се отнася и за патогени с неизвестен досега произход. Рискът от предаване на инфекциозни причинители може обаче да бъде значително редуциран чрез:

- Селекция на донорите чрез провеждане на медицинско интервю и скрининг на индивидуалните дарявания, както и на плазменния пул за HbsAg и антитела към HIV и HCV.
- Тестуване на плазмените пулове за геномен материал на HIV-1, HIV-2, HBV и HCV
- Вирус инактивиращи/отстраняващи процедури, включени в производствения процес, които са валидирани с помощта на таргетни и/или моделни вируси. Тези процедури са доказали ефективност при HIV-1, HIV-2, HAV, HBV и HCV.

Трябва да се отбележи, че вирус инактивиращите/отстраняващи процедури може да имат по-ограничена стойност спрямо вирусите без липидна обвивка какъвто е parvovirus B19.

Parvovirus B19 може да причини сериозна инфекция при бременни жени (увреждане на плода), както и при лица с имунодефицитни състояния или повишено образуване на червени кръвни клетки (напр. хемолитична анемия).

Подходяща имунизация (хепатит А и В) е препоръчителна при пациенти, които получават плазмени концентрати на антиромбин III.



#### **4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействия**

Ефектът на антитромбин III значително се усилва от хепарин. При пациенти с хеморагична диатеза комбинираната употреба на антитромбин III и хепарин повишава риска от кървене.

Когато се прилага антитромбин III в комбинация с хепариново лечение, трябва да се взема в съображение повишаването на антикоагулантния ефект, когато се изчислява дозата на хепарина. Освен това, трябва да се обърне внимание и на факта, че пациенти с тромбоцитопения могат да имат дефицит на тромбоцитен фактор 4, което е свързано с намалена неутрализация на хепарина и в резултат на това може да доведе до повишена тенденция на кървене.

По правило, редовно мониториране на АРТТ (активираното парциално тромбoplastиново време) и съответно коригиране на хепариновата доза е препоръчително при всяко комбинирана терапия с хепарин.

Дефицитът на антитромбин III в плазмата значително намалява ефекта от приложението на хепарин.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Безопасността на човешкия антитромбин III за приложение при бременни или кърмещи жени не е установена в контролирани клинични проучвания. Експерименталните проучвания при животни са неподходящи за оценка безопасността по отношение на репродукцията, развитието на зародиша или плода, хода на бременността и перинаталното развитие.

Въпреки това плазмен концентрат на антитромбин III може да бъде прилаган, ако има ясни показания за това по време на бременност и кърмене.

#### **4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма данни, че антитромбин III може да наруши способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Както и при други плазмени продукти за венозно приложение, в редки случаи могат да настъпят реакции на свръхчувствителност (напр. повишена температура, уртикариални обриви, гадене, позиви за повръщане, задух, анафилактичен шок).



Ако настъпят реакции на свръхчувствителност по време на приложението на АНТИТРОМБИН III ИМУНО, инфузията трябва да бъде прекратена. Леки реакции на свръхчувствителност могат да бъдат лекувани с антихистаминови препарати, докато овладяването на по – тежки хипотензивни реакции трябва да бъде съобразено със съвременните правила за лечение на шока.

#### 4.9. Предозиране

Досега не са известни симптоми на предозиране с антитромбин III.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботично лекарство средство.  
Антитромбин III АТС код: B01AB02

Антитромбин III е главният инхибитор на кръвосъсирването. Инхибиращото действие се основава на образуването на ковалентни връзки между антитромбин III и активните центрове на сериновите протеази. Тези комплекси инхибитор - коагулационен ензим се отстраняват чрез ретикулоендотелната система. Факторите, които най-силно се инхибират са тромбин и фактор Ха, както и активираните фактори IX, XI и XII. Хепаринът действа като катализатор, ускорявайки реакцията.

Активността на антитромбин III е 80% - 120% при възрастни, а при новородени е установена около половината от тази активност.

Човешкият плазмен антитромбин III концентрат се разпространява и метаболизира в организма по същия начин, както и физиологичният инхибитор антитромбин III.

#### 5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните проучвания на антитромбин III са установили време на полуживот приблизително 3 дни. Времето на полуживот може да бъде намалено приблизително до 1,5 дни при едновременно лечение с хепарин. Времето на полуживот може да бъде намалено до часове при състояния със остра консумация на антитромбин III.



### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Човешкият антитромбин III е нормална съставка на човешката плазма. Тестуването за токсичност на единична доза има малко значение и не позволява установяване на токсични или летални дози, или на взаимовръзката доза - ефект. Изследването за хронична токсичност при животни е неприложимо поради образуването на антитела. Не е установена връзка на антитромбин III с ембрио - фетален, онкогенен или мутагенен потенциал. Няма описани симптоми за остра токсичност при животински модели.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Глюкоза

Натриев хлорид

Натриев цитрат • 2 H<sub>2</sub>O

Трис (хидроксиметил ) аминометан

### **6.2. Физико - химични несъвместимости**

АНТИТРОМБИН III ИМУНО не трябва да се смесва с други лекарствени препарати.

### **6.3. Срок на годност**

АНТИТРОМБИН III ИМУНО има срок на годност 3 години.

След разтваряне, АНТИТРОМБИН III ИМУНО трябва да се използва веднага, тъй като продуктът не съдържа консерванти. Неизползваното количество трябва да бъде унищожено поради риск от бактериално замърсяване.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

АНТИТРОМБИН III ИМУНО трябва да се съхранява при температура от 2°C до 8°C.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.





### 6.5. Данни за опаковката

Флаконите, съдържащи лиофилизиран прах антитромбин III са стъклени флакони от втори хидролитичен клас.

Флаконите, съдържащи разтворителя (вода за инжекции) са от първи хидролитичен клас.

### 6.6. Инструкции и препоръки при употреба

Препаратът АНТИТРОМБИН III ИМУНО трябва да се разтваря непосредствено преди употреба. Готовият разтвор трябва да се използва колкото е възможно по – бързо (препаратът не съдържа консерванти). Обикновено разтворът е прозрачен или леко опалесцентен. Разтвори, които са мътни или съдържат отлагания, не трябва да се използват. Всеки неизползван разтвор трябва да се унищожава по подходящ за това начин.

#### Разтваряне на лиофилизирания прах

1. Затвореният флакон с разтворителя се затопля (вода за инжекции) на стайна температура (максимално до 37 °C).
2. Капачките на флакона с лиофилизата и този с разтворителя се отстраняват (фиг. 1) и двете каучукови запушалки се дезинфекцират.
3. Защитното капаче на включената в набора трансферна игла се отстранява от единия ѝ край чрез усукване и издърпване. Освободеният край на иглата се вкарва през каучуковата запушалка във флакона с разтворителя (фиг. 2 и фиг.3).
4. Защитното капаче от другия край на трансферната игла се отстранява, като се внимава да не докосне открития стерилен край.
5. Флаконът с разтворителя се обръща над флакона с концентрата и свободният край на трансферната игла се вкарва през каучуковата запушалка на флакона с концентрата (фиг. 4). Разтворителят ще бъде изтеглен във флакона с концентрата с помощта на наличния вакуум.
6. Двата флакона се разделят чрез отстраняване на иглата от флакона с концентрата (фиг. 5). Флаконът с концентрата внимателно се разклаща или леко се завърта с въртеливо движение, за да се ускори процеса на разтваряне.



7. След пълното разтваряне на концентрата се въвежда включената в набора въздушна игла (фиг. 6) и образуваните мехурчета изчезват. Въздушната игла се отстранява.

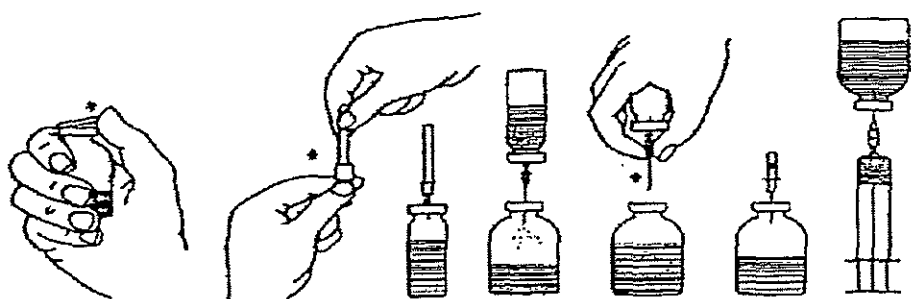
#### Инжектиране:

Защитната капачка на включената в набора филтърна игла се отстранява чрез усукване и издърпване и иглата се поставя върху стерилната еднократна спринцовка. Разтворът се изтегля в спринцовката (фиг.7)

Филтърната игла и спринцовката се разделят една от друга и разтворът се инжектира бавно интравенозно (максимална скорост на вливане 5ml/min), като за целта се използват съдържащите се в набора за приложение еднократна игла (или еднократна система с крилца).

#### Вливане:

Ако препаратът АНТИТРОМБИН III ИМУНО се прилага чрез инфузия, трябва да се използва еднократна система за вливане с подходящ филтър.



Фиг.1 Фиг.2 Фиг.3 Фиг.4 Фиг.5 Фиг.6 Фиг.7

### 7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

**BAXTER AG**

**Industriestrasse 67**

**A -1221 Vienna, Austria**



## **8. ДАТА НА ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ**

16 февруари 1987г.

## **9. РАЗРЕШЕНИЯ ЗА УПОТРЕБА В ДРУГИ СТРАНИ**

Австрия, Аржентина, Бразилия, България, Канада, Хърватска, Чехия, Дания, Германия, Хонг Конг, Унгария, Италия, Холандия, Полша, Румъния, Словакия, Швеция, Югославия, Южна Африка..

## **10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

май 2002 г.

