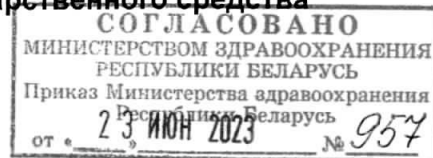


**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**



**Торговое название:** Атенатив

**МНН:** Антитромбин III

**Общая характеристика:** порошок или аморфная масса белого или почти белого цвета, гигроскопичен.

**Состав:**

Атенатив представляет собой порошок и растворитель для приготовления раствора для инфузий, содержащий 500 МЕ или 1000 МЕ лиофилизированного антитромбина, полученного из человеческой плазмы, во флаконе.

Лекарственное средство содержит 50 МЕ/мл антитромбина, полученного из человеческой плазмы, при растворении с прилагаемым раствором (вода для инъекций), 10 мл (500 МЕ), 20 мл (1000 МЕ).

Активность (МЕ) определяется хромогенным методом согласно Европейской Фармакопеи. Специфическая активность Атенатива составляет приблизительно 2.8 МЕ/мг белка.

В 1 флаконе содержится:

Активный ингредиент: Антитромбин III - 500 МЕ

Вспомогательные вещества: натрия хлорид - 90,0 мг, альбумин человеческий - 100,0 мг, N-ацетилтриптофан - 2,0 мг, каприловая кислота - 1,5 мг

Растворитель: вода для инъекций 10 мл.

Активный ингредиент: Антитромбин III - 1000 МЕ

Вспомогательные вещества: натрия хлорид - 180,0 мг, альбумин человеческий - 200,0 мг, N-ацетилтриптофан - 4,0 мг, каприловая кислота - 3,0 мг

Растворитель: вода для инъекций 20 мл.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок и растворитель для приготовления раствора для внутривенных инфузий 50 МЕ/мл.

**Код АТС:** B01AB02

**Фармакологические свойства**

**Фармакотерапевтическая группа:** Антитромботические агенты, группа гепарина

**Фармакодинамические свойства**

Антитромбин - гликопротеин, состоящий из 432 аминокислот, со средним молекулярным весом 58 килодальтон - принадлежит к супер-семейству серпина (ингибитор серин-протеазы). Представляет собой один из наиболее важных естественных ингибиторов свертываемости крови. Наиболее сильно ингибируемыми факторами являются тромбин и фактор Ха, но также и факторы контактной активации, внутренней системы и комплекс фактор VIIa/фактор тканей. Активность антитромбина сильно повышается гепарином, а антикоагуляционные эффекты гепарина зависят от присутствия антитромбина. Антитромбин содержит две функционально важные области. Первая содержит реакционный центр и представляет место, где происходит расщепление протеиназ, таких как тромбин, что является необходимым условием для образования стабильного комплекса протеиназа-ингибитор. Второй областью является область связывания гликозаминогликана, ответственная за взаимодействие с гепарином и родственными веществами, которое ускоряет ингибирование тромбина. Комплексы ингибитора с энзимом коагуляции удаляются ретикуло-эндотелиальной системой. Активность антитромбина у взрослых составляет 80-120 %, а у новорожденных - примерно 40-60 %.

Существует несколько небольших исследований коагулопатии потребления (ДВС-синдром), сепсиса, преэклампсии, терапии L-аспарагиназой острого лимфобластного лейкоза, веноокклюзионной болезни, хирургического вмешательства при использовании аппарата искусственного кровообращения, при которых введение антитромбина показало положительные эффекты на коагуляционные параметры. Доказательных эффектов инвалидизации и смертности не было задокументировано в этих случаях. В так называемом исследовании Киберсепт (Cybersept study), которое включало более 2300 пациентов с сепсисом, не было различий в смертности у леченных антитромбином в сравнении с плацебо.

#### **Фармакокинетические свойства**

Фармакокинетические исследования, проведенные с антитромбином, показали, что его среднее время полувыведения составляет примерно 3 дня. Время полувыведения может уменьшиться до приблизительно 1.5 дней в случае одновременного лечения гепарином.

#### **Доклинические данные по безопасности**

Атенатив содержит следовые количества трибутилфосфата и октоксинола, используемые в производственном процессе для инактивации вирусов. В неклинических исследованиях эффект данных примесей был обнаружен только при введениях, превышающих максимальную человеческую дозу введения, демонстрируя малую клиническую значимость.

#### **Показания к применению**

- Пациенты с врожденным дефицитом антитромбина.
  - а) Профилактика глубокого тромбоза вен и тромбозэмболии в ситуациях клинического риска (в особенности во время хирургических операций или в предродовой период), в сочетании с гепарином, если для этого есть показания.
  - б) Лечение глубокого тромбоза вен и тромбозэмболии, в сочетании с гепарином, если для этого есть показания.

Приобретенный дефицит антитромбина, в случае гепарин резистентности, связанной с низкими уровнями антитромбина, такой как во время операции в условиях искусственного кровообращения.

#### **Способ применения и дозировка**

Лечение должно инициироваться под руководством врача, имеющего опыт лечения пациентов с дефицитом антитромбина.

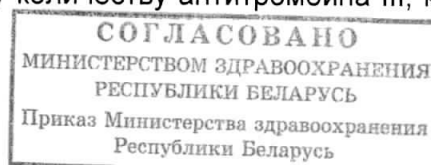
#### Дозировка

Для врожденного дефицита дозировка должна быть индивидуализирована для каждого пациента, принимая во внимание семейную историю в отношении тромбозэмболических явлений, существующих клинических факторов риска, а также оценку лабораторных данных.

Для приобретенного дефицита, дозировка и продолжительность заместительной терапии зависит от уровня антитромбина в плазме, наличия показаний для повышенного использования антитромбина, степени тяжести заболевания и клинического состояния. В индивидуальных случаях, объем введения и частота должны всегда основываться на медицинской оценке врача и лабораторных данных.

Количество единиц антитромбина выражается в Международных Единицах (МЕ), основывающихся на существующем стандарте ВОЗ для антитромбина. Активность антитромбина в плазме указывается либо в процентах (в отношении к нормальной плазме крови) или в МЕ (пропорционально к международному стандарту антитромбина в плазме крови).

Одна единица антитромбина III соответствует тому количеству антитромбина III, которое присутствует в 1 мл нормальной плазмы человека.



Расчет необходимой дозировки антитромбина основывается на эмпирическом исследовании, что 1 МЕ антитромбина на кг веса тела повышает активность антитромбина в плазме крови примерно на 1 % (0.01 МЕ/мл).

Начальная доза вычисляется по следующей формуле:

**Количество единиц (доза) = вес тела (кг) × (желаемый уровень – измеренный уровень активности антитромбина [МЕ/мл]) × 100**

Альтернативно

**Количество единиц (доза) = вес тела (кг) × (желаемый уровень [%] – измеренный уровень активности антитромбина [%]) × 1**

Желаемый уровень зависит от клинической ситуации. Для заместительной терапии антитромбином дозировка должна быть достаточной для достижения намеренного уровня активности антитромбина и поддержания его на эффективном уровне. Дозировка должна определяться и контролироваться на основании измерений активности антитромбина, которые должны выполняться по меньшей мере два раза в сутки - до тех пор, пока пациент не стабилизируется, а затем ежедневно, предпочтительно непосредственно перед следующим вливанием. При корректировке дозировки необходимо принимать во внимание показания увеличенного метаболизма антитромбина согласно лабораторному контролю и клиническому прогрессированию. Активность антитромбина должна быть выше 80 % во время всего периода лечения при условии, что нет клинических ситуаций, указывающих на поддержание иного уровня.

Обычно начальная дозировка 30 – 50 МЕ/кг веса тела указывается для случаев врожденного дефицита.

После этого, дозировка, интервал между введениями и продолжительность лечения должны быть адаптированы к биологическим данным и клиническому состоянию.

Дозировка и частота введения для детей должна основываться на том же расчете на основании веса тела, как и для взрослых.

#### Метод введения

Раствор вводится внутривенно медленно.

Скорость введения для взрослых не должна превышать 300 МЕ/мин.

Препарат должен быть введен в период, не превышающий 12 часов.

#### **Побочное действие**

Повышенная чувствительность или аллергические реакции (которые могут включать ангионевротический отек, чувство жжения и покалывания в месте введения, озноб, приливы, генерализованную крапивницу, головную боль, сыпь, гипотонию, летаргию, тошноту, беспокойство, тахикардию, чувство сдавливания в груди, пощипывание, рвоту, затруднение дыхания) наблюдались нечасто, однако в редких случаях они могут вызвать тяжелую анафилаксию (включая шок). В редких случаях наблюдалась лихорадка.

#### Сообщение подозреваемых нежелательных реакций

Сообщение подозреваемых нежелательных реакций важно после регистрации лекарственного средства. Оно позволяет вести непрерывный мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Просим профессионалов здравоохранения сообщать любые подозреваемые нежелательные реакции.

#### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к антитромбину III и/или другим компонентам препарата.

**Передозировка**

Сообщений о симптомах передозировки антитромбина не имеется.

**Меры предосторожности**

Как и при использовании любого внутривенного препарата, содержащего протеины, возможны реакции гиперчувствительности аллергического типа. За пациентами необходимо осуществлять тщательный мониторинг и вести внимательное наблюдение на предмет появления любых симптомов на протяжении всего периода инфузии. Пациенты должны быть проинформированы о ранних признаках реакций гиперчувствительности, таких как сыпь, генерализованная крапивница, стеснение в груди, затруднение дыхания, гипотензия и анафилаксия.

Если случаются аллергические или анафилактические реакции, то инъекцию/инфузию следует немедленно прекратить. Необходимо следовать указаниям, содержащимся в действующих инструкциях по лечению шока.

При введении лекарственных препаратов, изготовленных из крови или плазмы человека, невозможно полностью исключить заболевания, которые могут возникнуть вследствие передачи инфекционных возбудителей. Это относится также и к возбудителям неизвестной природы. Однако, риск передачи инфекционных возбудителей понижен принятием следующих мер:

- отбор доноров в процессе медицинского опроса, а также скрининг донорских порций и объединенной плазмы на предмет наличия HBsAg и антител к ВИЧ и HCV;
- тестирование объединенной плазмы на наличие геномного материала HCV;
- процедуры инаktivации/удаления вирусов, включенные в производственный процесс и валидированные с использованием модельных вирусов. Эти процедуры признаны эффективными против ВИЧ, HCV, HBV и HAV.

Процедуры инаktivации/удаления вирусов могут иметь ограниченную эффективность против некоторых безоболочечных вирусов, таких как парвовирус B19.

Следует рассмотреть необходимость надлежащей вакцинации (против гепатитов А и В) для пациентов с врожденным дефицитом, которым регулярно вводят концентраты антитромбина, получаемые из плазмы.

В интересах пациентов рекомендуется, по мере возможности, при каждом введении Атенатива производить регистрацию наименования и номера партии продукта.

Клиническое и биологическое наблюдение, когда антитромбин применяется вместе с гепарином:

- для того, чтобы откорректировать дозировку гепарина, и чтобы избежать чрезмерной гипокоагулируемости, следует регулярно осуществлять контроль степени антикоагуляции (аРТТ и, где необходимо, активность анти-FXa) - через небольшие интервалы в особенности в первые минуты/часы после начала введения антитромбина.
- выполнять ежедневное измерение уровней антитромбина - для того, чтобы откорректировать индивидуальную дозу, поскольку существует риск снижения уровня антитромбина вследствие длительного лечения не-фракционированным гепарином.

Данное лекарственное средство содержит 6.3 – 10.5 ммоль (или 144.9 – 241.5 мг) натрия на дозу (30 – 50 МЕ/кг). Следует учитывать вышесказанное пациентам, находящимся на контролируемой натриевой диете.

**Фертильность, беременность и лактация**

Опыт в отношении безопасности продуктов антитромбина человека при его использовании в период беременности ограничен. Атенатив следует вводить беременным и кормящим грудью женщинам с дефицитом антитромбина только в случаях наличия ясных показаний, принимая во внимание тот факт, что беременность создает определенный риск тромбоэмболических явлений у таких пациентов.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и пользоваться механизмами**

Атенатив не влияет или влияет незначительно на способность управлять транспортными средствами и пользоваться механизмами.

**Взаимодействие с другими лекарственными продуктами и другие формы взаимодействия**

Гепарин: восполнение антитромбина во время введения гепарина в терапевтических дозах повышает риск кровотечений. Эффект антитромбина в большой степени усиливается гепарином. Время полужизни антитромбина может значительно уменьшиться при сопутствующем лечении гепарином по причине ускоренного оборота антитромбина. Вследствие этого вопрос об одновременном введении гепарина и антитромбина пациенту с повышенным риском кровотечения следует взвешивать и решать весьма осторожно, и осуществлять такое лечение необходимо в условиях клинического и биологического контроля. Если решено применять гепарин, то следует вводить только стандартный гепарин и в низких дозах.

**Несовместимость**

Данное лекарственное средство не следует смешивать с иными лекарственными средствами.

**Срок годности**

36 месяцев.

Химическая и физическая стабильность разведенного раствора была продемонстрирована в течение 48 часов при +2 - +30°C.

С микробиологической точки зрения лекарственное средство должно быть использовано немедленно. Если лекарственное средство не использовано немедленно, время и условия хранения являются ответственностью пользователя и не должны превышать 24 часа при температуре +2 - +8°C, только если разведение не было выполнено в контролируемых и валидируемых асептических условиях.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Срок годности растворителя**

60 месяцев.

**Условия хранения**

Хранить в холодильнике при температуре в +2 - +8°C. Хранить в наружной упаковке для защиты от света. В течение до 1 месяца разрешается хранить при температуре не выше 25°C, при условии соответствия обозначенному сроку годности, без последующего помещения в холодильник в течение этого периода; если продукт неиспользован после этого, его следует утилизировать.

**Специальные предостережения по утилизации и иному обращению**

Лиофилизированный порошок восстанавливается в стерильной воде для инъекций.

После восстановления Атенатив может быть смешен с изотоническим раствором натрия хлорида (9 мг/мл) и/или изотоническим раствором глюкозы (50 мг/мл) в стеклянных инфузионных флаконах, а также пластиковых контейнерах.

В нормальном состоянии раствор прозрачный или слегка опалесцирующий. Не используйте мутные растворы или содержащие включения.

Время растворения не превышает 5 минут. После восстановления лекарственное средство должно быть использовано как можно скорее и в течение 12 часов.

Утилизируйте любой неиспользованный раствор.

Неиспользуемое лекарственное средство или отходные материалы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

**Условия отпуска**

По рецепту врача.

**Упаковка**

По 500 МЕ лиофилизированного порошка антитромбина III во флаконе (стекло класса II), укупоренном резиновой пробкой, и под обкатку алюминиевым колпачком, покрытым пластмассовой крышкой, или альтернативно алюминиевым колпачком со съемным кольцевидным ключом. В комплект входит растворитель (10 мл) во флаконе (стекло класса I), укупоренном резиновой пробкой, и под обкатку алюминиевым колпачком, покрытым пластмассовой крышкой. По 1 флакону препарата и растворителя в картонной коробке вместе с инструкцией по применению.

По 1000 МЕ лиофилизированного порошка антитромбина III во флаконе (стекло класса II), укупоренном резиновой пробкой, и под обкатку алюминиевым колпачком, покрытым пластмассовой крышкой, или альтернативно алюминиевым колпачком со съемным кольцевидным ключом. В комплект входит растворитель (20 мл) во флаконе (стекло класса I), укупоренном резиновой пробкой, и под обкатку алюминиевым колпачком, покрытым пластмассовой крышкой. По 1 флакону препарата и растворителя в картонной коробке вместе с инструкцией по применению.

**Информация о производителе**

Октафарма АБ  
SE-112 75 Стокгольм  
Швеция