

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Антитромбин III человеческий, 500 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Антитромбин III человеческий, 1000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

1 международная единица (МЕ) антитромбина III (согласно стандартам ВОЗ) соответствует активности антитромбина III в 1 мл свежей нормальной плазмы человека.

Активность антитромбина III (МЕ) определяется относительно международного стандарта ВОЗ для концентратов антитромбина III.

Производитель гарантирует, что плазма крови человека для фракционирования, используемая для производства препарата Антитромбин III человеческий, соответствует всем требованиям действующей статьи Евр. Фарм. и проходит 2-х стадийный контроль индивидуальной порции плазмы и контроль пулированной плазмы.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: антитромбин III

Антитромбин III человеческий, 500 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 500 МЕ антитромбина III человеческого (приблизительно 50 МЕ/мл антитромбина III при восстановлении 10 мл воды для инъекций).

Антитромбин III человеческий, 1000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 1000 МЕ антитромбина III человеческого (приблизительно 50 МЕ/мл антитромбина III при восстановлении 20 мл воды для инъекций).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

500 МЕ/10 мл

Препарат содержит 37,7 мг (расчетное значение) натрия в одном флаконе.

1000 МЕ/20 мл

Препарат содержит 75,5 мг (расчетное значение) натрия в одном флаконе.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Лиофилизат: рыхлая твердая масса или порошок бледно-желтого цвета или бледно-зеленого цвета.

Растворитель (вода для инъекций): Прозрачная бесцветная жидкость.

Восстановленный раствор: Прозрачный или слегка опалесцирующий раствор желтого цвета, практически свободный от видимых частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Применение препарата Антитромбин III человеческий показано пациентам, имеющим врожденную или приобретенную недостаточность антитромбина, с активностью антитромбина в плазме менее 70 % от нормальной с целью профилактики и лечения тромботических и тромбоэмболических осложнений. Введение антитромбина также показано в следующих случаях:

- хирургические процедуры или беременность и роды у пациентов с врожденной недостаточностью антитромбина III;
- недостаточный ответ или отсутствие ответа на гепарин;
- тромбоз или риск его развития у пациентов с нефротическим синдромом;
- тромбоз или риск его развития у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника;
- хирургическое вмешательство или кровотечение у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, особенно у пациентов, получающих лечение концентратами факторов свертывания.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение следует начинать под контролем врача, имеющего опыт лечения пациентов с недостаточностью антитромбина.

Режим дозирования

При врожденной недостаточности дозу следует подбирать для каждого пациента индивидуально, принимая во внимание семейный анамнез в отношении тромбоэмболических состояний, существующие клинические факторы риска, результаты лабораторных исследований и содержание антитромбина III в плазме.

В случаях приобретенной недостаточности дозы и продолжительность заместительной терапии зависят от активности антитромбина в плазме, наличия признаков повышенного

метаболизма антитромбина, а также от основного заболевания и степени тяжести клинического состояния.

Доза и частота введения всегда должны основываться на клинической эффективности и результатах лабораторных исследований в каждом конкретном случае.

Количество единиц вводимого антитромбина выражается в международных единицах (МЕ), которые рассчитываются по отношению к действующему стандарту ВОЗ для антитромбина. Активность антитромбина в плазме выражают либо в процентах (по отношению к нормальной плазме человека), либо в международных единицах (по отношению к международному стандарту антитромбина в плазме).

1 международная единица (МЕ) активности антитромбина эквивалентна активности антитромбина в одном миллилитре нормальной человеческой плазмы. Расчет необходимой дозы антитромбина основан на эмпирических данных о том, что 1 международная единица (МЕ) антитромбина на килограмм массы тела повышает активность антитромбина в плазме примерно на 2 %.

Начальная доза рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{Необходимая доза (МЕ)} = \text{масса тела (кг)} \times (\text{целевой уровень} - \text{исходный уровень активности [\%]}) \times 0,5$$

Начальная целевая активность антитромбина зависит от клинической ситуации. Если установлено показание заместительной терапии, доза должна быть достаточной для достижения целевой активности антитромбина, а также для поддержания его эффективной концентрации. Доза должна определяться и контролироваться на основании лабораторных измерений активности антитромбина, которая должна определяться, по крайней мере, дважды в день, предпочтительно непосредственно перед следующим введением. Коррекцию дозы проводят с учетом лабораторных проявлений повышенного метаболизма антитромбина и клинического течения заболевания. Активность антитромбина должна поддерживаться на уровне выше 80 % на всем протяжении курса лечения, если только клинические особенности не будут указывать на необходимость поддержания другого эффективного уровня.

Обычно начальная доза при врожденной недостаточности составляет 30–50 МЕ/кг.

Впоследствии дозу, интервал между введениями и длительность лечения необходимо корректировать с учетом результатов биохимических исследований и клинической ситуации.

Дети

Применение антитромбина III у детей младше 6 лет изучено недостаточно. В связи с этим, не рекомендуется применение антитромбина III детям младше 6 лет.

Способ применения

Препарат вводится внутривенно. Максимальная скорость введения составляет 5 мл/мин. Инструкцию по восстановлению/разведению лекарственного препарата см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе.

Относительным противопоказанием является детский возраст младше шести лет в связи с отсутствием данных контролируемых клинических исследований для этой возрастной группы.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Как и в случае любых внутривенных белковых препаратов, возможно развитие реакций гиперчувствительности аллергического типа. Необходимо вести тщательное наблюдение за развитием любых симптомов у пациентов на протяжении всего периода инфузии. Пациенты должны быть проинформированы о ранних признаках реакций гиперчувствительности, включая сыпь, генерализованную крапивницу, стеснение в груди, свистящее дыхание, снижение артериального давления и анафилаксию. При возникновении этих симптомов после введения препарата пациенты должны обратиться к лечащему врачу.

В случае шока необходимо провести противошоковую терапию согласно действующим медицинским стандартам.

Стандартные меры по предотвращению инфекций, связанных с использованием лекарственных препаратов, производимых из крови или плазмы крови человека, включают отбор доноров, скрининг индивидуальных порций донорской плазмы и пулов плазмы на предмет выявления специфических маркеров инфекций, а также включения эффективных производственных стадий для инактивации/удаления вирусов. Несмотря на это, при применении лекарственных препаратов, изготовленных из крови или плазмы крови человека, возможность передачи инфекционных агентов не может быть полностью исключена. Это также относится к неизвестным или новым вирусам и другим патогенным организмам.

Принимаемые меры считаются эффективными в отношении оболочечных вирусов, таких как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита В и вирус гепатита С. Принимаемые меры могут быть недостаточными в отношении безоболочечных вирусов, таких как парвовирус В19. Инфекция парвовируса В19 может представлять серьезную опасность для беременных женщин (инфицирование плода) и для лиц, страдающих иммунодефицитом или увеличенным эритропоэзом (например, гемолитической анемией).

Пациентам, которые регулярно или повторно получают препараты антитромбина, полученные из плазмы человека, рекомендуется вакцинация против гепатитов А и В.

Настоятельно рекомендуется при каждом применении препарата Антитромбин III человеческий регистрировать название и номер серии препарата, вводимого каждому конкретному пациенту.

Гепарин

Клиническое наблюдение и контроль биохимических показателей при совместном применении антитромбина и гепарина:

- для коррекции дозы гепарина и во избежание избыточного снижения свертываемости необходимо регулярно, с частыми интервалами контролировать степень антикоагуляции (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и при необходимости анти-FXa-активность), особенно в первые минуты и часы после начала применения антитромбина.
- необходимо ежедневно измерять уровни антитромбина для коррекции индивидуальной дозы, поскольку существует риск чрезмерного потребления антитромбина при длительном лечении нефракционированным гепарином.

Дети

Безопасность и эффективность антитромбина III у детей младше 6 лет в собственных клинических исследованиях еще не изучены.

Применение растворов антитромбина III у недоношенных детей по неутвержденному показанию синдром дыхательного расстройства у новорожденного (или респираторный дистресс-синдром новорожденного (РДСН)) в соответствии с актуальной информацией об опыте клинического применения антитромбина III предполагает повышенный риск внутричерепных кровотечений и смертности при отсутствии продемонстрированного положительного эффекта.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Гепарин

Заместительная терапия антитромбином при совместном применении гепарина в терапевтических дозах увеличивает риск кровотечения. Действие антитромбина значительно усиливается гепарином. Период полувыведения антитромбина может существенно уменьшаться при совместном применении с гепарином вследствие ускоренного метаболизма антитромбина. Поэтому совместное применение антитромбина и гепарина у пациента с повышенным риском кровотечения должно контролироваться клинически и биохимически.

Данный лекарственный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Данные о безопасности применения препаратов антитромбина человека при беременности ограничены.

Безопасность препарата Антитромбин III человеческий при применении у беременных или кормящих женщин в контролируемых клинических исследованиях не установлена.

Учитывая, что беременность несет повышенный риск тромбоэмболических явлений, Антитромбин III человеческий может вводиться беременным или кормящим женщинам только по жизненным показаниям.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Антитромбин III человеческий не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Как и при введении других препаратов плазмы, редко могут возникать реакции гиперчувствительности или аллергические реакции, которые могут включать ангионевротический отек, жжение или покалывание в месте введения, озноб, лихорадку, покраснение кожных покровов, приливы крови к коже лица, крапивницу, сыпь, головную боль, снижение артериального давления, вялость, сонливость, тошноту, беспокойство, тахикардию, стеснение в груди, шум или звон в ушах, ощущение покалывания в теле, рвоту, свистящее дыхание. В некоторых случаях реакции могут прогрессировать до тяжелой анафилаксии, включая шок.

Слабовыраженные реакции могут быть купированы введением антигистаминных препаратов, тяжелые реакции с развитием артериальной гипотензии требуют проведения общепринятых экстренных противошоковых мероприятий.

При проведении клинических исследований нежелательных реакций отмечено не было.

Табличное резюме нежелательных реакций

Приведенные далее нежелательные эффекты основаны на постмаркетинговом опыте для данного типа препаратов. Частота побочных эффектов оценивалась, исходя из следующих критериев: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$) и очень редкие ($< 1/10000$).

Нижеперечисленные нежелательные эффекты отражают типы реакций, которые могут отмечаться при применении антитромбина. Их частота составляет $<1/10000$, т.е. очень редкие.

Таблица 3. Частота нежелательных реакций по системам и органам

Системно-органный класс	Нежелательная реакция
	Очень редко
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
	головная боль, беспокойство, ощущение покалывания в теле, тремор
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
	тахикардия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
	покраснение кожных покровов, снижение артериального давления, приливы крови к коже лица
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
	свистящее дыхание
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
	тошнота, рвота
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
	чувство жжения и покалывания в области введения, сообщалось о развитии лихорадки
<i>Нарушения со стороны системы кроветворения</i>	
	гепарин-индуцированная тромбоцитопения с антителами (тип II), наблюдалось количество тромбоцитов менее 100000/мкл или снижение количества тромбоцитов на 50 % от исходного показателя.

Безопасность в отношении передачи инфекционных агентов описана в разделе 4.4.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы передозировки антитромбина не описаны.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; группа гепарина

Код АТХ: B01AB02

Механизм действия

Антитромбин III (антитромбин), представляющий собой гликопротеин с молекулярной массой 58 кДа и содержащий 432 аминокислотных остатка, принадлежит к суперсемейству серпинов (ингибиторов сериновых протеаз). Он является одним из наиболее важных естественных ингибиторов свертывания крови. В наибольшей степени ингибирует такие факторы как тромбин и фактор Ха, а также факторы контактной активации внутреннего механизма системы свертывания и комплекс фактор VIIa/тканевой фактор. Активность антитромбина значительно усиливается в присутствии гепарина, а антикоагулянтное действие гепарина зависит от присутствия антитромбина.

Антитромбин содержит два функционально важных домена. Первый домен содержит активный центр и участок расщепления протеиназ, таких как тромбин, что является необходимым условием образования стабильного комплекса протеиназа-ингибитор. Второй является гликозаминогликан-связывающим доменом, ответственным за взаимодействие с гепарином и родственными соединениями, что ускоряет ингибирование тромбина. Комплексы ингибиторов и факторов свертывания удаляются через ретикуло-эндотелиальную систему.

Активность антитромбина у взрослых в норме варьируется в диапазоне 80–120 %.

Дети

У новорожденных уровни активности антитромбина составляют около 40–60 %.

5.2. Фармакокинетические свойства

По данным фармакокинетических исследований средний период полувыведения антитромбина составляет приблизительно 3 дня. При сопутствующем лечении гепарином период полувыведения антитромбина может снижаться до приблизительно 1,5 дней.

5.3. Данные доклинической безопасности

Антитромбин человеческий представляет собой естественный компонент человеческой плазмы. Исследования токсичности однократной дозы на животных моделях обладают недостаточной значимостью для ситуации, наблюдаемой у пациентов. Исследования токсичности многократных доз на животных невозможны по причине образования антител против чужеродного (человеческого) белка.

Нет данных, доказывающих эмбриофетальную токсичность или канцерогенный или мутагенный потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат:

Декстроза моногидрат

Натрия хлорид

Тринатрия цитрата дигидрат

Трис(гидроксиметил)аминометан

Растворитель:

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами, за исключением прилагаемого растворителя – вода для инъекций.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Лиофилизат – 3 года.

Растворитель 10 мл – 5 лет.

Растворитель 20 мл – 4 года.

Срок годности комплекта определяется по наименьшему сроку годности одного из компонентов.

Восстановленный раствор – препарат должен быть использован немедленно после восстановления раствора.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать!

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

500 МЕ или 1000 МЕ препарата во флаконе прозрачного бесцветного стекла, укупоренном резиновой пробкой и обкатанным алюминиевым колпачком с пластмассовой крышкой типа «флип офф».

10 мл (для 500 МЕ) или 20 мл (для 1000 МЕ) растворителя (вода для инъекций) во флаконе прозрачного бесцветного стекла, укупоренном резиновой пробкой и обкатанным алюминиевым колпачком с пластмассовой крышкой типа «флип офф».

Набор для растворения и введения: игла-фильтр (5 мкм), игла-переходник, воздуховодная игла, одноразовая игла, игла-бабочка.

1 флакон с лиофилизатом, 1 флакон с растворителем, набор для растворения и введения препарата вместе с инструкцией по применению помещают в коробку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Растворяют содержимое флакона с препаратом Антитромбин III человеческий непосредственно перед введением. С этой целью необходимо использовать только прилагаемый набор для растворения и введения. При растворении следует соблюдать правила асептики. Полученный раствор необходимо использовать сразу после растворения, так как препарат не содержит консервантов. Перед введением раствор необходимо визуально исследовать на наличие посторонних включений или изменение цвета. Мутные растворы или растворы с осадком не должны использоваться. Неиспользованный раствор подлежит утилизации в соответствии с установленными правилами.

Приготовление раствора

1. Подогрейте закрытый флакон с растворителем до комнатной температуры (не выше 37 °C).
2. Удалите защитные крышечки с флаконов с лиофилизатом и растворителем (Рис. А) и продезинфицируйте резиновые пробки на обоих флаконах.
3. Проверните и затем снимите защитный колпачок с одного конца прилагаемой иглы-переходника (Рис. Б). Проткните свободным концом иглы пробку флакона с растворителем (Рис. В).
4. Удалите защитный колпачок с другого конца иглы-переходника, не прикасаясь к самой игле.

5. Переверните флакон с растворителем и проткните пробку флакона с лиофилизатом свободным концом иглы (Рис. Г). Растворитель перетечет во флакон с лиофилизатом под действием вакуума.
6. Разъедините флаконы, удалив иглу из флакона с препаратом (Рис. Д). Легкое покачивание или вращение флакона ускорит растворение порошка.
7. После полного растворения препарата для осаждения пены проткните пробку флакона с препаратом (Рис. Е). Затем удалите воздуховодную иглу.

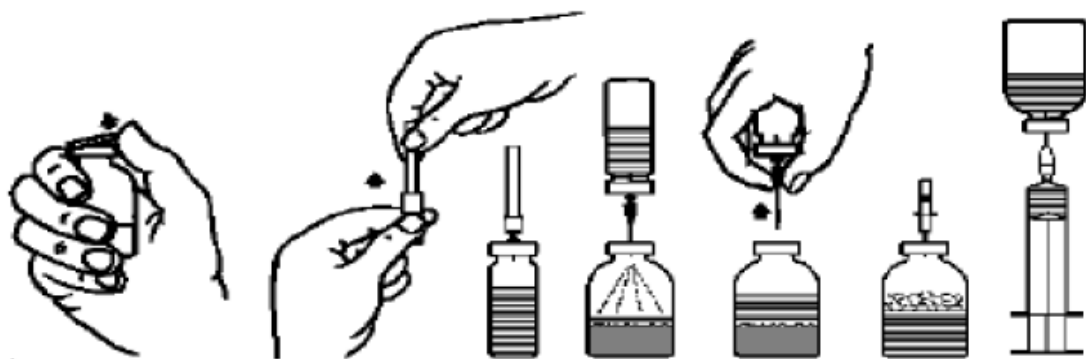


Рис. А

Рис. Б

Рис. В

Рис. Г

Рис. Д

Рис. Е

Рис. Ж

Введение полученного раствора

8. Проверните и затем снимите защитный колпачок с прилагаемой иглы-фильтра и наденьте иглу на стерильный одноразовый шприц. Наберите раствор в шприц (Рис. Ж).
9. Отсоедините иглу-фильтр от шприца и медленно (максимальная скорость введения 5 мл/мин) введите раствор внутривенно, используя прилагаемую одноразовую иглу (или иглу-бабочку).

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Такеда Мануфэкчуринг Австрия АГ

Индустриештрассе 67, 1221 Вена, Австрия

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1

тел. +7 (495) 933-55-11

факс +7 (495) 502-16-25

электронная почта: russia@takeda.com

адрес в Интернете: www.takeda.com/ru-ru/

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002677)-(PG-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 03.07.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Антитромбин III человеческий доступна на сайте в сети Интернет уполномоченного органа государства-члена Союза и в официальной системе Союза <https://eec.eaeunion.org/>