

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АТгуп 1750 IU прах за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа номинално 1750 IU\* антитромбин алфа\*\*.

След разтваряне 1 ml разтвор съдържа 175 IU антитромбин алфа.

Специфичната активност на АТгуп е приблизително 7 IU/mg белтък.

\* активност (IU), определена по хромогенен метод съгласно Европейската фармакопея.

\*\* рекомбинантен човешки антитромбин, произвеждан в млякото на трансгенни кози чрез рекомбинантна ДНК технология (rDNA).

### Помощно вещество с известно действие

Това лекарство съдържа 38 mg (1,65 mmol) натрий на флакон 10 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор  
Прахът е бял до почти бял.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

АТгуп е показан за профилактика на венозна тромбоемболия при хирургични операции при възрастни пациенти с вроден дефицит на антитромбин. Обикновено той се прилага заедно с хепарин, или с нискомолекулен хепарин.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар, който има опит в лечението на пациенти с вроден дефицит на антитромбин.

#### Дозировка

Поради разлика във фармакокинетиката между антитромбин алфа и плазмения антитромбин, при лечението трябва да се спазват конкретните препоръки за дозите, описани по-долу. При лечение на вроден дефицит на антитромбин, дозата и продължителността на лечението трябва да се определят индивидуално за всеки пациент, като се отчита фамилната анамнеза за тромбоемболични събития, реално съществуващите клинични рискови фактори и лабораторните резултати.

Броят на прилаганите единици антитромбин алфа се изразява в Международни единици (IU), което съответства на актуалния стандарт на СЗО за антитромбинов концентрат. Активността на антитромбина (АТ) в плазмата се изразява в процент (спрямо човешка плазма) или в Международни единици (според Международния Стандарт за антитромбин в плазма). Една международна единица (IU) антитромбинова активност е еквивалентна на количеството антитромбин, което се съдържа в един милилитър от нормалната човешка плазма. Изчисляването на необходимата доза на антитромбин алфа става въз основа на данните за антитромбиновата активност преди лечението и на телесното тегло.

Терапевтичната цел на лечението с антитромбин алфа е антитромбиновата активност да се повиши и да се задържи на стойности между 80-120 % от нормалната (0,8 - 1,2 IU/ml) в периода на лечение.

Началното лечение започва с натоварваща доза, с която се цели нивото на антитромбиновата активност да достигне 100%. Началната натоварваща доза зависи от телесното тегло на пациента и от стойностите на антитромбиновата активност преди започване на лечението.

Необходимата натоварваща доза се определя по следната формула:

**Натоварваща доза (IU) = [(100- стойностите в % на АТ активност у пациента преди започване на лечението)/2,28] x телесното тегло в kg.**

Обичайната натоварваща доза при пациенти за хирургично лечение (с изходна АТ активност 50%, и телесното тегло 75kg), които страдат от вроден дефицит на антитромбин, в случай на клиничен риск е 20-25 IU/kg телесното тегло. Натоварващата доза трябва да се приложи под формата на инфузия с продължителност 15 минути и непосредствено след това да се започне инфузия на поддържащата доза.

Необходимата поддържаща доза при пациенти за хирургично лечение се прилага под формата на постоянна инфузия и се определя по следната формула:

**Поддържаща доза (IU/час) = [(100- стойностите в % на АТ активност у пациента преди започване на лечението)/10,22] x телесното тегло в kg.**

Обичайната поддържаща доза при пациенти за хирургично лечение, които страдат от вроден дефицит на антитромбин, в случай на клиничен риск е 4-5 IU/kg/h. При консумативни състояния (например големи оперативни интервенции, едновременно приложение на хепарин) реално необходимата доза може да е по-висока. Вижте по-долу препоръките за мониториране при лечение и адаптиране на дозата. Лечението трябва да продължи до намаляване на риска от венозна тромбемболия и/или когато бъде установена ефективна последваща антикоагулация.

#### Мониториране при лечение и адаптиране на дозата

Дозата трябва да се коригира въз основа на лабораторните резултати за антитромбиновата активност. Степента на повлияване може да варира при отделни пациенти, при които се достига различна степен на възстановяване *in vivo* и различни стойности на полуживот. В началото на лечението и непосредствено след операцията може да се наложи често измерване на антитромбиновата активност и адаптиране на дозата.

След включване на инфузията с поддържащата доза на 45-та минута, считано от началото на прилагане на натоварващата доза, трябва да се взема кръв за определяне на АТ активността. В случай че нивото на АТ активност е между 80% и 120%, (0,8 - 1,2 IU/ml) няма нужда от адаптиране на дозата. В случай че нивото на АТ активност е по-ниско от 80%, увеличете с 50% скоростта на поддържащата инфузия. В случай че нивото на АТ активност е по-високо от 120%, намалете с 30% скоростта на поддържащата инфузия. Проверявайте нивото на АТ активност на 30-та минута след всяка промяна на скоростта на инфузията или на 4-ия час след получаване на стойности, попадащи в желаните граници. След това антитромбиновата активност трябва да се следи 1-2 пъти дневно и да се прави

съответно адаптиране на дозата. Нивото на антитромбиновата активност трябва да се поддържа над 80% през периода на лечението, освен ако клиничните данни не налагат да се избере друго ефективно ниво.

Възможно е хирургичната намеса да повлияе върху нивото на АТ активността. Поради това, след операцията трябва да се направи допълнително определяне на нивото на АТ активност. В случай че нивото на активност е под 80%, за бързо възстановяване на нивото на АТ активност може да се приложи 15-минутна болус инфузия на АТ. Дозата може да се изчисли като в горната формулата за натоварваща доза се използва АТ активността след операцията.

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на АТгуп при деца и юноши (на възраст <18 години) все още не са установени. Липсват данни. Антитромбиновите нива при педиатричната популация, особено при новородените, може да бъдат различни от нивата при възрастни.

#### Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Натоварващата доза трябва да се приложи под формата на инфузия с продължителност 15 минути, последвана непосредствено след това от инфузия на поддържащата доза.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, посочени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към кози белтъци или към съставките на козето мляко.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Реакции на свръхчувствителност

Подобно на други продукти за интравенозно приложение, съдържащи протеини, и в този случай са възможни реакции на свръхчувствителност от алергичен тип. Пациентите трябва грижливо да се следят и внимателно да се наблюдават за поява на някакви симптоми през цялото време, докато трае инфузията. Пациентите трябва да са информирани за ранните признаци на реакциите на свръхчувствителност, които включват копривна треска, генерализирана уртикария, стягане в гръдния кош, хрипове, хипотония и анафилаксия. Ако такива симптоми се появят след приложението на продукта, пациентите трябва да се свържат с лекаря. В случай на шок трябва да се прилага стандартното медицинско лечение.

При пациенти, лекувани с това лекарство, трябва да се следи за възможни клинично-имунологични реакции. Трябва да се следи и да се докладва профилът на антителата.

Опитът при многократно лечение с това лекарство е съвсем ограничен. Непосредственото активно наблюдение по отношение на имунологични реакции има изключително важно значение при тези случаи.

#### Бременност

Поради разлика във фармакокинетичните характеристики на АТгуп при бременни спрямо такива пациентки, които не са бременни, не могат да се посочат препоръки за дозиране по време на бременност и в периода около раждането.

#### Приложение на съпътстващи антикоагуланти

Клинично и лабораторно наблюдение в случаи, когато антитромбинът се използва едновременно с хепарин, с нискомолекулен хепарин или с други антикоагуланти, които потенцират

антикоагулантната активност на антитромбина:

- За да може правилно да се прецизира дозата на антикоагуланта и за да се избегне тежка хипокоагулация, трябва редовно, на кратки интервали и особено в първите минути/часове след започване на прилагането на антитромбин, да се извършва контрол на степента на антикоагулация (АРТТ и ако е подходящо - активност на анти-фактор Ха).
- Нивата на антитромбина трябва да се измерват всеки ден, за да се прецизира индивидуалната доза. Трябва да се има предвид рискът от спадане на нивото на антитромбина при продължително лечение с нефракциониран хепарин.

#### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 1,65 mmol (или 37,9 mg) натрий на флакон. Да бъде взето под внимание от пациенти, които са на диета с контролиран прием на натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Заместителната терапия с антитромбин по време на приложението на антикоагуланти, които потенцират антикоагулантната активност на антитромбина (напр. хепарин, нискомолекулен хепарин), може да доведе до повишен риск от кръвоизливи. Времето на полуживот на рекомбинантния антитромбин може да се промени при едновременно прилагане на такива антикоагуланти в резултат от променен метаболизъм на антитромбина. Затова едновременното приложение на антитромбина с хепарин, с нискомолекулен хепарин или с други антикоагуланти, които потенцират антикоагулантната активност на антитромбина, при пациенти с повишен риск от кръвоизливи, трябва да се мониторира чрез клинични и биологични методи.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Съществуват ограничени клинични данни за употребата на антитромбин алфа при бременни жени. Съществуващите данни не предполагат неблагоприятно влияние върху майката и новороденото дете. Проучванията върху животни, проведени при плъхове, не показват вредни ефекти върху раждането, ембрионалното/феталното развитие и постнаталното развитие. Въпреки това, поради разликата във фармакокинетичните характеристики на това лекарство при бременни спрямо такива пациентки, които не са бременни, в настоящия момент не могат да се дадат препоръки за дозиране по време на бременност (вж. точка 4.4). Следователно антитромбин алфа не трябва да се прилага при бременни жени.

#### Кърмене

Не е известно дали антитромбин алфа или метаболитите му се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с АТгуп, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### Фертилитет

Липсва информация за възможните ефекти на антитромбин алфа върху фертилитета при мъже и жени.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не е приложимо.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции, наблюдавани в клинични изпитвания, са замайване, главоболие, кръвоизлив, гадене, кръвоизлив на мястото на венепункция, постпроцедурен кръвоизлив и секреция от раната.

Най-сериозните съобщавани нежелани реакции, наблюдавани при клинични изпитвания, са кръвоизлив и постпроцедурен кръвоизлив.

### Табличен списък на нежелани реакции

При клинични изпитвания, в които участват пациенти с вроден дефицит на антитромбин (n=35), един лек по степен нежелан ефект – „сърбеж на мястото на въвеждане” е съобщен като свързан с лечението с АТгуп.

При други клинични изпитвания, в които участват пациенти с придобит антитромбинов дефицит, подложени на сърдечни операции (n=118), и здрави доброволци (n=102), нежеланите лекарствени реакции, които се съобщават като свързани с лечението с АТгуп, и които са били наблюдавани повече от веднъж, са изброени в следната таблица по системо-органи класове.

Нежеланите лекарствени реакции са представени по-долу по системо-органи класове и абсолютна честота. В зависимост от честотата те се определят като: чести ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ) и нечести ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ).

Системо-органи клас по MedDRA	Категория според честотата	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване главоболие
Съдови нарушения	Чести	Кръвоизлив
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Кръвоизлив на мястото на венепункция
	Нечести	Чувство на горещина Еритема на мястото на инфузията Болка на мястото на инфузията Обрив на мястото на инфузията Кръвонасядане на мястото на венепункцията
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Постпроцедурен кръвоизлив Секреция от раната

Антитела срещу антитромбин алфа не се откриват до 90-ия ден от началото на лечението с АТгуп.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, хепаринова група, АТС код: B01AB02

#### Механизъм на действие

Антитромбин е гликопротеин с маса 58 kD и 432 аминокиселинни остатъка, който принадлежи към суперфамилията на серпините (инхибитори на сериновите протеази). Той е един от най-важните естествени инхибитори на кръвосъсирването. Най-силно се инхибират факторите тромбин и фактор Ха, но също така и контактните фактори, вътрешния път на активиране на коагулацията и фактор VIIa/тъканно факторната система. Активността на антитромбина значително се увеличава при наличие на хепарин, а антикоагулантният ефект на хепарина зависи от присъствието на антитромбин.

Антитромбин съдържа два функционално значими домена. Първият домен съдържа активния център и осигурява мястото на разцепване под въздействие на протеази, като например тромбин, което е предпоставка за образуването на стабилен протеазо-инхибиторен комплекс. Вторият представлява гликозаминогликан-свързващ домен, който е отговорен за взаимодействието с хепарин и сродни вещества, което ускорява инхибирането на тромбина. Комплексите инхибитор-коагулационен ензим се отстраняват чрез ретикуло-ендотелната система.

Нормалната, антитромбинова активност при възрастни е 80 - 120% (0,8 - 1,2 UI/ml), а нивото ѝ при новородени е около 40 - 60% (0,4 - 0,6 UI/ml).

#### Клинична ефикасност и безопасност

При официално клинично изпитване чрез използване на серийни дуплекс-ултразвукови изследвания е доказано, че антитромбин алфа е ефикасен за предотвратяване на тромбоемболични инциденти при четиринайсет пациенти с вроден дефицит на антитромбин в условията на високо рискови клинични ситуации. Получени са и някои допълнителни данни при определен брой пациенти в програмата с милосърдна цел.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“.

Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП съответно ще се актуализира.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение на АТгуп (интравенозна болус доза от 50 IU/kg или 100 IU/kg телесно тегло) при пациенти с вроден дефицит на антитромбин, които нямат клинични симптоми на тромбоза и не прилагат хепарин, нарастването на активността е  $2,07 \pm 1,54$  %/IU/kg телесно тегло (ср. стойност  $\pm$  стандартно отклонение) Популационните фармакокинетични параметри на АТгуп, получени при същото проучване, са следните (средна стойност  $\pm$  стандартно отклонение) :

- Площ под кривата:  $587,88 \pm 1,63$  (% x h)
- Полуживот на разпределение:  $1,74 \pm 1,28$  h, елиминационен полуживот:  $10,16 \pm 1,28$  h
- Средно време на престой (MRT):  $8,57 \pm 1,24$  h
- Клирънс:  $0,665 \pm 0,0493$  l/h (ср.ст  $\pm$  Станд. откл.)

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Глицин  
Натриев цитрат  
Натриев хлорид

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

Неразпечатани флакони: 4 години.

След разтваряне, от микробиологична гледна точка, този лекарствен продукт трябва да се използва незабавно. Въпреки това, химична и физична стабилност е доказана за 3 часа след приготвяне и 8 часа след разреждане при температура, не по-висока от 25°C.

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

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Прах в стъклен флакон (тип I) със запушалка (силиконизирана бромобутилова гума), затворен с обкатка (алуминиева) и отчупващо се капаче (пластмасова).

Опаковки от 1, 10 или 25 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Това лекарство е предназначено само за еднократна употреба.

#### Разтваряне/разреждане

Преди разтваряне флаконите трябва да се темперират при температура не по-висока от 25 °C. Прахът трябва да се разтвори с 10 ml вода за инжекции (ВИ), която се инжектира по вътрешната страна на флакона, а след това флаконът леко се върти между дланите (без да се разклаща), за да се избегне образуване на пяна.

Преди прилагането му разтвореният продукт трябва да се огледа за видими частици и/или промяна на цвета. Разтворът трябва да е бледожълт, бистър до слабо опалесциращ. Не използвайте разтвори, които са мътни или имат утайка.

Приготвеният разтвор трябва да се използва незабавно и не по-късно от 3 часа след разтваряне.

За разреждане до подходяща за приложение концентрация може да се добави натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.



### Прилагане

След пълно разтваряне продуктът може да се изтегли в стерилна спринцовка за еднократна употреба. Разтвореният продукт трябва да се приложи чрез интравенозна инфузия, като се ползва стерилна спринцовка за еднократна употреба, или инфузионен сак, снабден с вграден филтър с размер на порите 0,22 µm. Съдържанието на спринцовките трябва да се приложи незабавно и не по-късно от 3 часа след разтваряне. Ако е приготвен в инфузионни сакове, разреженият разтвор трябва да се приложи незабавно и не по-късно от 8 часа след разреждането му. Съвместимостта с PVC инфузионни системи с вградени филтри е установена.

### Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies  
3 Avenue des Tropiques  
ZA de Courtaboeuf  
91940 Les Ulis  
Франция

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/355/001-003

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 юли 2006 г.  
Дата на последно подновяване: 15 юли 2016 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Therapure Biopharma Inc.  
2585 Meadowpine Blvd.  
Mississauga, Ontario, Канада L5N 8H9

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

LFB-BIOTECHNOLOGIES  
3 Avenue des Tropiques  
ZA de Courtaboeuf  
91940 Les Ulis  
Франция

MedImmune Pharma BV  
Lagelandseweg 78  
6545 CG Nijmegen, Нидерландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на АТгруп във всяка държава-членка, ПРУ трябва да се съгласи относно съдържанието и формата на обучителната програма, включително средства за комуникация, форми на разпространение и всякакви други аспекти на програмата, заедно с Националния компетентен орган.

Обучителния материал за медицинските специалисти е насочен към повишаване на осведомеността относно въпроси за потенциалната ефикасност в резултат на употребата на АТгруп извън разрешените показания.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава-членка, където АТгруп се продава, всички медицински специалисти, от които се очаква да предписват и използват АТгруп, имат достъп до/разполагат със следния обучителен пакет:

- Обучителен материал за лекаря (ръководство)
- Кратката характеристика на продукта

Обучителният материал за лекаря трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Информация за текущо регистрирани показания и популация, включително, че продуктът не е показан за педиатрична популация.
- Информация относно възникнали проблеми с ефикасността, свързани с употребата на АТгруп извън разрешените показания, особено сред педиатричната популация.

#### **Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

Това е разрешаване за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

<b>Описание</b>	<b>Срок</b>
<p>Протокол GTC AT HD 012-04: многоцентрово, мултинационално проучване за оценка на безопасността и ефикасността на антитромбин алфа при пациенти с наследствен антитромбинов (АТ) дефицит в ситуации с висок риск от тромбоза.</p> <p>Резултатите от завършеното проучване GTC AT HD 012-04 и по-специално резултатите от изследванията при бременни жени, лекувани по време на периода около раждането, са подадени.</p> <p>Ще бъде подадено заявление за промяна на разрешението за употреба с цел разширяване на показанията и приложение при бременни жени.</p>	31/03/2020
<p>Постмаркетингово проследяване</p> <p>а) Преди пускане на пазара в която и да е от държавите членки на ЕС, притежателят на разрешението за употреба ще създаде програма за постмаркетингово наблюдение, за да събира следната информация относно пациентите с вроден дефицит на антитромбин, които се лекуват с АТгруп</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Демографски данни</li> <li>• Показание</li> <li>• Дозировка</li> <li>• Продължителност на лечението</li> <li>• Предходно лечение с АТгруп</li> <li>• Употреба на антикоагуланти</li> <li>• Нежелани лекарствени реакции, включително липса на ефикасност</li> </ul>	31/03/2018

Описание	Срок
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Развитие на антитела</li> </ul> <p>Лекарите трябва да бъдат насърчавани да включват пациенти в програмата за наблюдение, като резултатите от наблюдението трябва да се предоставят в актуализирания EU-RMP или към момента на годишната преоценка, в зависимост от това, коя от двете дати е по-ранна.</p> <p>б) Преди пускане на пазара в която и да е от държавите членки на ЕС, притежателят на разрешението за употреба ще създаде програма за имунологично наблюдение и ще осигури на лекарите извършване на изследванията за антитела насочени срещу АТгуп. Посочените изследвания за антитела ще бъдат предоставяни при поискване направено от лекаря, а също и когато притежателят на разрешението за употреба получи доклад с данни за подозирана възможна имунна реакция, или липса на ефикасност.</p> <p>в) Притежателят на разрешението за употреба трябва да гарантира, че материалите, които се предоставят на лекарите, дават информация за програмата за постмаркетингово наблюдение и за програмата за имунологично наблюдение.</p> <p>Това постмаркетингово наблюдение ще продължи докато бъдат включени 40 пациенти.</p>	

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ (1, 10 ИЛИ 25 ФЛАКОНА)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

АТгуп 1750 IU прах за инфузионен разтвор  
антитромбин алфа (rDNA)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон съдържа номинално 1750 IU антитромбин алфа\*. След разтваряне 1 ml разтвор съдържа 175 IU антитромбин алфа.

\* рекомбинантен човешки антитромбин

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества:

Глицин

Натриев хлорид

Натриев цитрат

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инфузионен разтвор (1750 IU)

1 флакон

10 флакона

25 флакона

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies  
3 Avenue des Tropiques  
ZA de Courtaboeuf  
91940 Les Ulis  
Франция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/355/001  
EU/1/06/355/002  
EU/1/06/355/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакона

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

АТгуп 1750 IU прах за инфузионен разтвор  
антитромбин алфа (rDNA)  
За интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1750 IU антитромбин алфа

**6. ДРУГО**

Да се съхранява в хладилник.

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies, Les Ulis, Франция

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### АТгуп 1750 IU прах за инфузионен разтвор антитромбин алфа (antithrombin alfa) (rDNA)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашата лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява АТгуп и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате АТгуп
3. Как да използвате АТгуп
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате АТгуп
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява АТгуп и за какво се използва

АТгуп съдържа антитромбин алфа, който е подобен на естествения човешки антитромбин. В организма антитромбин блокира тромбина, вещество, което играе главна роля в процеса на съсирване на кръвта.

Ако имате вроден дефицит на антитромбин, нивото на антитромбина в кръвта Ви е по-ниско от нормалното. Това може да доведе до повишена склонност към образуване на съсиреци в кръвоносните съдове. Това може да стане в кръвоносните съдове на краката (дълбока венозна тромбоза) или в други кръвоносни съдове в тялото Ви (тромбоемболия). При големи хирургични операции тази склонност към образуване на съсиреци е дори по-голяма. Ето защо в такива ситуации е много важно нивото на антитромбина в кръвта Ви да се поддържа в достатъчно високи граници.

Това лекарство се използва при пациенти, които имат „вроден дефицит на антитромбин“ (наследствено ниски нива на белтъка антитромбин). То се използва при пациенти, подложени на хирургична операция, за да се предотвратят проблемите, свързани с образуването на кръвни съсиреци в кръвоносните съдове. То обикновено се дава съвместно с хепарин или с нискомолекулен хепарин (друго лекарство, което помага да се предотврати образуването на кръвни съсиреци).

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате АТгуп

##### Не използвайте АТгуп

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към антитромбин алфа или към някоя от останалите съставки на АТгуп
- ако сте алергични към кози продукти, тъй като антитромбин алфа се произвежда в млякото на трансгенни кози чрез рекомбинантна ДНК технология (rDNA).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Ако получите копривна треска, надигнат сърбящ обрив или уртикария по цялата кожа, стягане в гърдите, хрипове (затруднено дишане), трябва веднага да се свържете с Вашия лекар, тъй като това може да представляват симптоми на тежка алергична реакция. За да се провери дали сте развили алергична реакция, може да Ви вземат кръв за изследване преди и известно време след като Ви е приложено лечението с АТгуп.

### **Деца и юноши**

Няма информация за употребата на АТгуп при пациенти на възраст под 18 години. Това лекарство не трябва да се използва, ако сте на по-малко от 18 години.

### **Други лекарства и АТгуп**

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Когато АТгуп се прилага едновременно с хепарин (противосъсирващо лекарство) или с някои други противосъсирващи лекарства, това може да доведе до повишен риск от кръвоизливи. Ето защо Вашият лекар внимателно ще проследява лечението с това лекарство, когато се прилага едновременно с такива противосъсирващи лекарства.

### **Бременност и кърмене**

АТгуп не е показан за прилагане при бременни жени. Не е известно дали присъства в кърмата.

Поради това не се препоръчва да кърмите по време на лечението с това лекарство.

### **АТгуп съдържа натрий**

Този лекарствен продукт съдържа 1,65 mmol (или 37,9 mg) натрий на флакон. Да бъде взето под внимание от пациенти, които са на диета с контролиран прием на натрий.

## **3. Как да използвате АТгуп**

Вашето лечение ще започне под наблюдението на лекар, който има опит в грижите за пациенти с вроден дефицит на антитромбин.

Лицето, което е поело медицинското Ви обслужване, ще приготви разтвор на антитромбин алфа, който ще Ви бъде приложен във вената. За да Ви предпази от образуването на кръвни съсиреци, прилагането на лекарството ще продължи дотогава, докато Вашият лекар установи, че вече е безопасно лечението да бъде спряно.

### **Ако сте използвали повече от необходимата доза АТгуп**

Вашият лекар ще Ви приложи необходимото лечение, в случай че се появят някои конкретни нежелани реакции.

### **Ако сте спрели употребата на АТгуп**

Моля, обсъдете възможността да прекъснете лечението си с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако получите копривна треска, надигнат сърбящ обрив или уртикария по цялата кожа, стягане в гърдите, хрипове (затруднено дишане), трябва веднага да се свържете с Вашия лекар, тъй като това може да представляват симптоми на тежка алергична реакция.

В проучвания с АТгуп са съобщавани следните нежелани реакции:

Честите нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души) са:

- сърбеж на мястото на инфузията
- световъртеж
- главоболие
- кръвене (на мястото на инфузията или след операцията)
- гадене

Нечестите странични реакции (може да засегнат до 1 на 100 души) са:

- чувство на горещина
- реакции на мястото на инфузията, например болка, кръвонасядане и зачервяване

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате АТгуп**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

### Неразпечатани флакони:

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху кутията и етикета на флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

### Приготвени/разредени разтвори:

След разтваряне, от микробиологична гледна точка, този лекарствен продукт трябва да се използва незабавно. Въпреки това, химична и физична стабилност е доказана за 3 часа след приготвяне и 8 часа след разреждане, при температура не повече от 25°C.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа АТгуп**

Активната съставка е антитромбин алфа\* 1750 IU. След разтваряне 1 ml разтвор съдържа 175 IU антитромбин алфа.

Специфичната активност на АТгуп е приблизително 7 IU/mg белтък.

\* рекомбинантен човешки антитромбин, произвеждан в млякото на трансгенни кози чрез рекомбинантна ДНК технология (rDNA).

Другите съставки са: глицин, натриев хлорид, натриев цитрат

### **Как изглежда АТгуп и какво съдържа опаковката**

АТгуп се предлага като прах за инфузионен разтвор (1750 IU прах в един флакон.).

Прахът е бял до почти бял.

Опаковки по 1, 10 и 25 флакона.

## **Притежател на разрешението за употреба и производител**

### **Притежател на разрешението за употреба**

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies, 3 Avenue des Tropiques, ZA de Courtaboeuf, 91940 Les Ulis, Франция

### **Производител**

LFB-BIOTECHNOLOGIES, 3 Avenue des Tropiques, ZA de Courtaboeuf, 91940 Les Ulis, Франция

**MedImmune Pharma BV Lagelandseweg 78 6545 CG Nijmegen, Нидерландия**

## **Дата на последно преразглеждане на листовката**

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Това лекарство е предназначено само за еднократна употреба.

### Разтваряне/разреждане

Преди разтваряне флаконите трябва да се темперират при температура не по-висока от 25 °C. Прахът трябва да се разтвори с 10 ml вода за инжекции (ВИ), която се инжектира по вътрешната страна на флакона, а след това флаконът леко се върти между дланите (без да се разклаща), за да се избегне образуване на пяна.

Преди прилагането му приготвеният разтвор трябва да се провери визуално за неразтворени частици и/или промяна на цвета. Разтворът трябва да е бледожълт, бистър до слабо опалесциращ. Не използвайте разтвори, които са мътни или имат утайка.

Флаконите трябва да се използват незабавно и не по-късно от 3 часа след разтваряне.

За разреждане до подходяща за приложение концентрация може да се добави нормален разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

### Прилагане

След пълно разтваряне, разтвореният продукт може да се изтегли в стерилна спринцовка за еднократна употреба. Разтвореният продукт трябва да се приложи чрез интравенозна инфузия, като се ползва стерилна спринцовка за еднократна употреба, или инфузионен сак, снабден с вграден филтър с размер на порите 0,22 µm. Съдържанието на спринцовките трябва да се приложи незабавно и не по-късно от 3 часа след приготвяне. Ако е разреден, разтворът в инфузионните сакове трябва да се въведе незабавно и не по-късно от 8 часа след разреждането му. Съвместимостта с PVC инфузионни системи с вградени филтри е установена.

### Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



Терапевтичната цел на лечението с антитромбин алфа е антитромбиновата активност да се повиши до и да се задържи в стойности между 80 - 120 % (0,8 - 1,2 IU/ml) в периода на лечение.

Началното лечение започва с натоварваща доза, с която се цели нивото на антитромбиновата активност да достигне 100%. Началната натоварваща доза зависи от телесното тегло на пациента и от стойностите на антитромбиновата активност преди започване на лечението.

Необходимата натоварваща доза се определя по следната формула:

**Натоварваща доза (IU) = [(100- стойностите в % на АТ активност у пациента преди започване на лечението)/2,28] x телесното тегло в kg.**

Обичайната натоварваща доза при пациенти за хирургично лечение (с изходна АТ активност 50%, и телесно тегло 75kg), които страдат от вроден антитромбинов дефицит в случай на клиничен риск е 20-25 IU/kg телесно тегло. Натоварващата доза трябва да се приложи под формата на инфузия с продължителност 15 минути и непосредствено след това да се започне инфузия на поддържащата доза.

Необходимата поддържаща доза при пациенти за хирургично лечение се прилага под формата на постоянна инфузия и се определя по следната формула:

**Поддържаща доза (IU/час) = [(100- стойностите в % на АТ активност у пациента преди започване на лечението)/10,22]x телесното тегло в kg.**

Обичайната поддържаща доза при пациенти за хирургично лечение, които страдат от вроден антитромбинов дефицит в случай на клиничен риск е 4-5 IU/kg/h. При консумативни състояния (например масивни операции, едновременно прилагане на хепарин) реално необходимата доза може да е по-висока. Вж. по-долу препоръките в Мониториране при лечението и адаптиране на дозата. Лечението трябва да продължи до намаляване на риска от венозна тромбемболия и/или когато бъде установена ефективна последваща антикоагулация.

### **Мониториране при лечение и адаптиране на дозата**

Дозата трябва да се коригира въз основа на лабораторните резултати за антитромбиновата активност. Степента на повлияване може да варира при отделни пациенти, при които се достига различна степен на възстановяване *in vivo* и различни стойности на полуживот. В началото на лечението и непосредствено след операцията може да се наложи често измерване на антитромбиновата активност и адаптиране на дозата.

След включване на инфузията с поддържащата доза на 45-та минута, считано от началото на прилагане на натоварващата доза, трябва да се взема кръв за определяне на АТ активността. В случай че нивото на АТ активност е между 80% и 120% (0,8 - 1,2 IU/ml), няма нужда от адаптиране на дозата. В случай че нивото на АТ активност е по-ниско от 80%, увеличете с 50% скоростта на вливане на поддържащата инфузия. В случай че нивото на АТ активност е по-ниско от 120%, намалете с 30% скоростта на вливане на поддържащата инфузия. Проверявайте нивото на АТ активност на 30-та минута след всяка промяна на скоростта на вливане на инфузията, или на 4-ия час след получаване на стойности, попадащи в желаните граници. След това антитромбиновата активност трябва да се следи 1-2 пъти дневно и да се прави съответно адаптиране на дозата. Нивото на антитромбиновата активност трябва да се поддържа в стойности над 80% през периода на лечението, освен ако клиничните особености не налагат да се избере друго ефективно ниво.

Възможно е хирургичната намеса да повлияе върху стойностите на АТ активността. Поради това след операцията трябва да се направи допълнително контролно определяне на нивото на АТ активност. В случай че нивото на активност е под 80%, за бързо възстановяване на нивото на АТ активност може

да се приложи 15-минутна болус инфузия на АТ. Дозата може да се изчисли, като стойностите на АТ активността след операцията се заместят във формулата за натоварваща доза, показана по-горе.

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на АТгуп при деца и юноши (на възраст <18 години) все още не са установени. Липсват данни. Антитромбиновите нива при педиатричната популация, особено при новородените, може да бъдат различни от нивата при възрастни.

#### Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Натоварващата доза трябва да се приложи под формата на инфузия с продължителност 15 минути и непосредствено след това да се започне инфузия на поддържащата доза.