

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ATryn 1750 IU prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 1750 IU* antithrombinum alfa**.

Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku 175 IU antithrombinum alfa.

Specifická aktivita přípravku ATryn je asi 7 IU/mg proteinu.

* účinnost (IU) se určuje pomocí chromogenního stanovení podle Evropského lékopisu.

** rekombinantní forma lidského antithrombinu, která se vyrábí technologií rekombinantní DNA v mléce transgenních koz (rDNA).

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 38 mg (1,65 mmol) sodíku v jedné 10ml injekční lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Prášek je bílý až téměř bílý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

ATryn je indikován k profylaxi žilního tromboembolismu při operaci dospělých pacientů s vrozeným deficitem antithrombinu. Normálně se podává ve spojení s heparinem nebo heparinem o nízké molekulové hmotnosti.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu je nutné zahájit pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů s vrozeným deficitem antithrombinu.

Dávkování

Vzhledem k rozdílům ve farmakokinetice antithrombinu alfa a antithrombinu vyrobeného z plazmy je při léčbě přípravkem ATryn nutné dodržovat konkrétní doporučení pro dávku popsána dále. Při léčbě vrozeného deficitu antithrombinu je nutné dávku a trvání léčby individuálně upravit pro jednotlivé pacienty. Přitom je nutné brát v úvahu rodinnou anamnézu tromboembolických příhod, současné faktory klinických rizik a laboratorní hodnocení.

Počet podávaných jednotek antithrombinu alfa je vyjádřen v mezinárodních jednotkách (IU), což odpovídá současnému standardu Světové zdravotnické organizace pro koncentrát antithrombinu. Aktivita antithrombinu (AT) v plazmě je vyjádřena jako procento (vzhledem k lidské plazmě) nebo v mezinárodních

jednotkách (vzhledem k mezinárodnímu standardu pro antithrombin v plazmě). Jedna mezinárodní jednotka (IU) aktivity antithrombinu je ekvivalentní tomuto množství antithrombinu v jednom ml normální lidské plazmy. Výpočet požadované dávky antithrombinu alfa je založen na aktivitě antithrombinu v plazmě před léčbou a na tělesné hmotnosti.

Terapeutickým cílem léčby antithrombinem alfa je zvýšit a udržovat normální aktivitu antithrombinu mezi 80 – 120 % (0,8 – 1,2 IU/ml) po dobu trvání léčby.

Počáteční léčba začíná podáním nasycovací dávky, jejímž cílem je dosažení 100% úrovně aktivity antithrombinu. Počáteční nasycovací dávka je založena na tělesné hmotnosti a na úrovni aktivity antithrombinu před léčbou.

Požadovaná nasycovací dávka se stanoví podle následujícího vzorce:

Nasycovací dávka (IU) = [(100 – aktivita AT pacienta před léčbou v %) /2,28] x tělesná hmotnost v kg

Obvyklá nasycovací dávka u chirurgických pacientů (výchozí aktivita AT 50 %, tělesná hmotnost 75 kg) s vrozeným deficitem antithrombinu v rizikových klinických situacích je 20-25 IU/kg tělesné hmotnosti. Nasycovací dávku je nutné podat jako 15 minutovou infúzi, po níž je okamžitě aplikována udržovací infúze.

Požadovaná udržovací dávka pro chirurgické pacienty je podávána jako kontinuální infúze a stanoví se dle dále uvedeného vzorce:

Udržovací dávka (IU/hodinu) = [(100 – aktivita AT pacienta před léčbou v %) /10,22] x tělesná hmotnost v kg

Obvyklá udržovací dávka u chirurgických pacientů s vrozeným deficitem antithrombinu v rizikových klinických situacích činí 4-5 IU/kg/h. Během vysilujících stavů (např. těžký chirurgický zákrok, konkomitantní podávání heparinu) může být aktuální dávka vyšší. Viz doporučení pro monitorování lékových hladin a úpravu dávkování. V léčbě se musí pokračovat, dokud nedojde ke snížení rizika vzniku žilního tromboembolismu, a/nebo dokud nebyla navozena účinná následná antikoagulace.

Monitorování lékových hladin a úprava dávkování

Dávku je nutné upravit na základě laboratorních měření aktivity antithrombinu. Odezva se může u jednotlivých pacientů lišit a může dosahovat různých úrovní recovery in vivo a různých poločasů. Při zahájení léčby a těsně po chirurgickém zákroku může být nutné časté hodnocení aktivity antithrombinu a úprava dávkování.

Po zahájení infúze udržovací dávky je nutné odebrat krev pro stanovení úrovně aktivity AT 45 minut po zahájení podávání infúze nasycovací dávky. V případě, že se aktivita AT pohybuje v rozmezí 80 % až 120 % (0,8 - 1,2 IU/ml), není nutné upravovat dávkování. V případě, že je aktivita AT nižší než 80 %, zvyšte rychlost udržovací infúze o 50 %. V případě, že je aktivita AT vyšší než 120 %, snižte rychlost infúze o 30 %. Zkontrolujte úroveň aktivity AT 30 minut po jakékoli změně rychlosti infúze nebo čtyři hodiny po té, co se hodnota pohybuje v cílovém rozmezí. Dále je nutné aktivitu antithrombinu kontrolovat jednou až dvakrát denně a dávku upravit odpovídajícím způsobem. Úroveň hladiny antithrombinu musí být udržována vyšší než 80 % po dobu trvání léčby, pokud klinické údaje neindikují jinou účinnou hladinu.

Je možné, že chirurgický výkon ovlivní úroveň aktivity AT. Proto je po operaci nutné provést další kontrolu úrovně aktivity AT. V případě, že je úroveň aktivity AT nižší než 80 %, lze podat 15 minutovou infúzi bolusu AT, aby se rychle obnovila úroveň aktivity AT. Dávku lze vypočítat tak, že použijete aktivitu AT po chirurgickém zákroku ve vzorci pro výpočet nasycovací dávky uvedeném výše.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku ATryn u dětí a mladistvých (<18 let) nebyla dopsud stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje. Hladina antithrombinu u dětí se může lišit od hladiny u dospělých, a to především u novorozenců.

Způsob podání:

K intravenóznímu podání.

Nasycovací dávku je nutné podat jako 15minutovou infúzi, po níž je okamžitě aplikována udržovací infúze.

Pokyny pro rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku viz bod 6.1.

Hypersenzitivita na kozí proteiny nebo mléčné složky kozího původu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

Stejně jako u jiných intravenózních proteinoých přípravků jsou možné hypersenzitivní reakce alergického typu. Během aplikace infúze je pacienty nutné přísně monitorovat a pečlivě sledovat, zda se u nich neprojeví jakékoli příznaky. Pacienty je nutné informovat o časných známkách hypersenzitivních reakcí včetně vyrážky, generalizované kopřivky, pocitu tlaku na prsou, sípotu, hypotenze a anafylaxe. Pokud se tyto symptomy projeví po podání, je nutné, aby se pacienti obrátili na svého lékaře. V případě šoku je nutné aplikovat standardní lékařský postup.

U pacientů léčených tímto léčivým přípravkem je třeba sledovat možné klinické imunitní reakce. Je třeba sledovat a dokládat stav protilátek.

Zkušenosti s opakovanou léčbou tímto léčivým přípravkem jsou velmi omezené. V těchto situacích je důležitý zejména přísný dohled s ohledem na imunologické reakce.

Těhotenství

Vzhledem k rozdílům ve farmakokinetických vlastnostech přípravku ATryn u těhotných a netěhotných pacientek nelze doporučit dávkování v těhotenství nebo peripartálním období.

Užívání konkomitantních antikoagulancií

Klinický a biologický dohled, je-li antithrombin používán společně s heparinem, heparinem o nízké molekulové hmotnosti nebo dalšími antikoagulanciemi, které mohou zesílit antikoagulační aktivitu antithrombinu:

- Aby bylo možné vhodně upravit dávku antikoagulantu a zabránit nadměrné hypokoagulabilitě, je nutné provádět kontroly rozsahu antikoagulace (APTT, a tam, kde je to vhodné aktivity antifaktoru Xa), a to pravidelně, v krátkých intervalech a zvláště v prvních minutách/hodinách po zahájení použití antithrombinu.
- Hladiny antithrombinu musí být měřeny denně, aby bylo možné upravit individuální dávku. Je nutné vzít v úvahu riziko snížení hladin antithrombinu v důsledku dlouhé léčby nefrakcionovaným heparinem.

Obsah sodíku

Tento přípravek obsahuje 1,65 mmol (nebo 37,9 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce.

Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Náhrada antithrombinu během podávání antikoagulantů, které zesilují antikoagulační aktivitu antithrombinu (např. heparin, heparin o nízké molekulové hmotnosti), může zvyšovat riziko krvácení. Poločas rekombinantního antithrombinu se může změnit konkomitantní léčbou těmito antikoagulanty v důsledku

změny obratu antithrombinu. Současné podávání antithrombinu s heparinem, heparinem o nízké molekulové hmotnosti nebo jinými antikoagulanty, které zvyšují antikoagulační aktivitu antithrombinů u pacienta se zvýšeným rizikem krvácení, je tedy nutné klinicky a biologicky monitorovat.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití antithrombinu alfa u těhotných žen jsou k dispozici omezené klinické údaje. Dostupné údaje nenaznačují, že má přípravek škodlivý účinek na matku nebo dítě. Studie provedené na potkanech nenaznačily škodlivé účinky na porod, embryonální/fetální a postnatální vývoj. Vzhledem k rozdílům ve farmakokinetických vlastnostech tohoto léčivého přípravku, však u těhotných a netěhotných pacientek nelze v tomto okamžiku doporučit dávkování v těhotenství (viz bod 4.4). Antithrombin alfa proto nemá být podáván těhotným ženám.

Kojení

Není známo, zdali je antithrombin alfa nebo jeho metabolity vylučovány do lidského mateřského mléka. Nelze vyloučit riziko u kojenců. Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo ukončit léčbu přípravkem ATryn, přičemž je nutno uvážit výhody kojení pro dítě a výhody léčby pro ženu.

Fertilita

K dispozici nejsou žádné informace týkající se možných účinků antithrombinu alfa na fertilitu muže nebo ženy.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních jsou závratě, bolest hlavy, krvácení, nauzea, krvácení v místě vpichu, krvácení po provedení výkonu a sekrece z rány. Nejzávažnější hlášené nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních jsou krvácení a krvácení po provedení výkonu.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V klinických hodnoceních, jichž se účastnili pacienti s vrozeným deficitem antithrombinu (n = 35), byl v souvislosti s léčbou přípravkem ATryn hlášen jeden mírný nežádoucí účinek „svědění v místě aplikace“.

Nežádoucí účinky zjištěné v dalších klinických studiích s pacienty se získaným deficitem antithrombinu, kteří podstoupili chirurgický zákrok na srdci (n = 118) a zdravými dobrovolníky (n = 102), které souvisejí s léčbou přípravkem ATryn a které byly hlášeny více než jednou, jsou uvedeny v následující tabulce v členění dle třídy orgánových systémů. Nežádoucí účinky jsou uvedeny v následující tabulce v členění dle třídy orgánových systémů a četnosti. Četnost je definována jako: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému	Časté	Závratě, Bolest hlavy
Cévní poruchy	Časté	Krvácení
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Krvácení v místě vpichu

	Méně časté	Pocit horka Erytém v místě infúze Bolest v místě infúze Vyrážka v místě infúze Podlitina v místě vpichu
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Krvácení po provedení výkonu Sekrece z rány

Až do 90 dnů po léčbě přípravkem ATryn nebyly zjištěny žádné protilátky proti antithrombinu alfa.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antithrombotická agens: skupina heparinů. ATC kód: B01AB02.

Mechanismus účinku

Antithrombin, glykoprotein s molekulovou hmotností 58 kD, který obsahuje 432 aminokyselin, patří do skupiny serpinů (inhibitorů serin proteázy). Je jedním z nejdůležitějších přirozených inhibitorů koagulace krve. Nejsilněji inhibované faktory jsou trombin a faktor Xa, ale i faktory kontaktní aktivace, faktory vnitřního systému (intrinsic system) a komplex faktor VIIa/tkáňový faktor. Aktivita antithrombinu je výrazně zvýšena heparinem a antikoagulační účinky heparinu jsou závislé na přítomnosti antithrombinu.

Antithrombin obsahuje dvě funkčně důležité domény. První obsahuje reakční centrum a poskytuje místo štěpení pro proteinázy, jako je trombin, což je předpoklad vytvoření stabilního komplexu proteináza-inhibitor. Druhá je doména vážící glykosaminoglykany zodpovídající za interakci s heparinem a příbuznými látkami, která zrychluje inhibici trombinu. Komplexy inhibitor – koagulační enzym jsou odbourávány retikulo-endoteliálním systémem.

Normální aktivita antithrombinu u dospělých je 80 – 120 % (0,8-1,2 IU/ml) a úroveň u novorozenců činí asi 40 – 60 % (0,4-0,6 IU/ml).

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve formální klinické studii, jejíž součástí byla sériová ultrazvuková vyšetření (Duplex), bylo dokázáno, že antithrombin alfa je účinný ve vysoce rizikových klinických situacích při prevenci tromboembolických příhod u čtrnácti pacientů s vrozeným deficitem antithrombinu. Některé další údaje byly získány od řady pacientů v programu výjimečného použití.

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem k vzácnosti onemocnění nebylo možné získat úplné informace o tomto léčivém přípravku. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace, které budou dostupné, a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózním podání přípravku ATryn (intravenózní bolusová dávka 50 IU/kg nebo 100 IU/kg tělesné hmotnosti) pacientům s vrozeným deficitem antithrombinu, u nichž se neprojevovaly klinické příznaky trombózy a jimž nebyl podáván heparin, byl přírůstek recovery (incremental) $2,07 \pm 1,54$ %/IU/kg tělesné hmotnosti (střední hodnota \pm směrodatná odchylka). Farmakokinetické parametry populace pro přípravek ATryn odvozené ze stejné studie (průměrná hodnota + směrodatná odchylka) jsou následující:

- plocha pod křivkou: $587,88 \pm 1,63$ (% x h),
- poločas distribuce: $1,74 \pm 1,28$ h, poločas eliminace: $10,16 \pm 1,28$ h,
- průměrná doba prodlení (MRT): $8,57 \pm 1,24$ h,
- clearance: $0,665 \pm 0,0493$ l/h (průměrná hodnota \pm směrodatná chyba).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycin
Natrium-citrát
Chlorid sodný

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky: 4 roky.

Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Nicméně chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 3 hodin po rekonstituci a 8 hodin po rozředění při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Pokyny pro uchování léčivého přípravku po jeho rekonstituci viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek ve skleněné injekční lahvičce (typu I) se zátkou (silikonizovaná bromobutylová pryž) uzavřené zátkou (hliník) a snímacím víčkem (plast).

Velikost balení: 1, 10 nebo 25 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek je určen pouze na jedno použití.

Rekonstituce/ředění

Injekční lahvičky musejí být před rekonstitucí přeneseny do teploty do 25 °C. Prášek je nutné rekonstituovat 10 ml vody na injekci, která se vstříkne podél boční stěny injekční lahvičky; injekční lahvičkou jemně zatočte (netřepte s ní), abyste zabránili vzniku pěny.

Rekonstituovaný přípravek je nutné před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice a/nebo nedošlo ke změně jeho zbarvení. Roztok musí být nažloutlý, čirý až lehce opalescentní. Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené nebo jsou v nich částice.

Rekonstituovaný roztok je třeba použít okamžitě a ne déle než 3 hodiny po rekonstituci.

Lze přidat izotonický roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), získáte tak koncentraci vhodnou pro podávání.

Podání

Po úplném rozpuštění lze rekonstituovaný přípravek natáhnout do sterilní jednorázové injekční stříkačky. Rekonstituovaný přípravek je nutné podávat intravenózní infúzí pomocí sterilní jednorázové injekční stříkačky nebo infuzního vaku s filtrační vložkou o velikosti pórů 0,22 mikronů. Obsah stříkaček je nutné podávat okamžitě a ne déle než 3 hodiny po rekonstituci. Po rekonstituci je nutné podávat roztok připravený v infuzních vacích okamžitě a ne déle než 8 hodin po naředění. Kompatibilita s infuzními hadičkami z PVC s filtračními vložkami byla prokázána.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/06/355/001-003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. července 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 15. července 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY
/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ
ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A
ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA
VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen, Nizozemsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
 - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku ATryn v každém členském státě se musí držitel rozhodnutí o registraci dohodnout s příslušným národním orgánem na obsahu a formátu vzdělávacího programu, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a dalších aspektů programu.

Cílem vzdělávacích materiálů pro zdravotníky je zvýšit povědomí o možných problémech s účinností vznikajících při použití přípravku ATryn mimo schválenou indikaci.

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, že v každém členském státě, kde je přípravek ATryn registrován, budou mít všichni zdravotničtí pracovníci, kteří mají předepisovat a používat přípravek ATryn, přístup/bude jim poskytnut následující vzdělávací balíček:

- Vzdělávací materiál pro lékaře (pokyny)
- Souhrn údajů o přípravku

Vzdělávací materiál pro lékaře musí obsahovat následující hlavní prvky:

- Informace o indikacích a populaci, pro které je přípravek v současnosti registrován, včetně informace, že přípravek není indikován pro pediatrickou populaci.
- Informace týkající se následných problémů s účinností spojovaných s použitím přípravku ATryn mimo schválenou indikaci, zejména u pediatrické populace.

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle článku 14(8) nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
<p>Protokol GTC AT HD 012-04: Multicentrická, nadnárodní studie posuzující bezpečnost a účinnost antithrombinu alfa u pacientů s vrozenou deficiencí antithrombinu (AT) v situacích představujících vysoké riziko trombózy.</p> <p>Budou předloženy výsledky dokončené studie GTC AT HD 012-04 a zejména výsledky šetření u těhotných pacientek léčených během peripartálního období. Bude předložena změna registrace s cílem rozšířit indikace a dávkování pro těhotné ženy.</p>	31/03/2020
<p>Postmarketingové sledování</p> <p>a) Před uvedením na trh v libovolné členské zemi EU, držitel rozhodnutí o registraci připraví postmarketingový program sledování pro sběr následujících informací o pacientech s vrozeným deficitem AT léčených přípravkem ATryn</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demografie • Indikace • Dávkování a způsob podání • Délka léčby • Před léčbou pomocí přípravku ATryn • Použití antikoagulans • Nežádoucí účinky léčiva včetně nedostatku účinnosti • Tvorba protilátek <p>Lékaři by se měli povzbuzovat k zařazení pacientů do programu sledování a výsledky sledování by se měly poskytovat při aktualizaci EU-RMP (EU Risk Management Plan) nebo v době ročního přehodnocení, v závislosti na tom, co nastane dříve.</p>	31/03/2018

Popis	Termín splnění
<p>b) Před uvedením na trh v libovolné členské zemi EU, držitel rozhodnutí o registraci připraví program imunologického sledování a poskytne lékařům testování protilátek pro anti-ATryn protilátky. Toto testování protilátek se musí poskytnout na požádání lékaře a když držitel rozhodnutí o registraci obdrží zprávu naznačující možnou imunitní reakci nebo nedostatek účinnosti.</p> <p>c) Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že materiál poskytnutý lékařům poskytuje informace o postmarketingovém programu sledování a o programu imunologického sledování.</p> <p>Tento postmarketingový program sledování bude běžet až do té doby, než do něho bude zahrnuto 40 pacientů.</p>	

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (1, 10 NEBO 25 INJEKČNÍCH LAHVIČEK)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ATryn 1 750 IU prášek pro infuzní roztok.
antithrombinum alfa (rDNA)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 1750 IU antithrombinum alfa*. Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku 175 IU antithrombinum alfa.

* rekombinantní forma lidského antithrombinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Glycin

Chlorid sodný

Natrium-citrát

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní roztok (1750 IU)

1 injekční lahvička

10 injekčních lahviček

25 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Určeno pouze k jednorázovému použití.

Jakýkoli nepoužitý léčivý přípravek zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ATryn 1 750 IU prášek pro infuzní roztok
antithrombin alfa (rDNA)
Intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1750 IU antithrombinu alfa

6. JINÉ

Uchovávejte v chladničce.

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

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

ATryn 1750 IU prášek pro infuzní roztok
antithrombinum alfa (rDNA)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je ATryn a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete ATryn používat
3. Jak se Atryn používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ATryn uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je ATryn a k čemu se používá

ATryn obsahuje antithrombin alfa, který je podobný přirozeně se vyskytujícímu lidskému antithrombinu. Antithrombin v těle blokuje trombin, což je látka, která hraje hlavní úlohu při srážení krve.

Máte-li vrozený nedostatek antithrombinu, je hladina antithrombinu v krvi nižší než normálně. To může mít za následek zvýšenou tendenci ke srážení krve v cévách. Může to být v cévách nohou (trombóza hlubokých žil) nebo dalších cévách těla (tromboembolické onemocnění). Během těžšího chirurgického zákroku je toto riziko tendence ke srážení krve ještě větší. Proto je důležité, aby byla hladina antithrombinu v krvi v takových situacích udržována na dostatečné úrovni.

Tento léčivý přípravek je podáván pacientům, kteří mají vrozený nedostatek antithrombinu (dědičná nízká hladina proteinu antithrombinu). Podává se při operacích k zabránění výskytu problémů v důsledku tvoření krevních sraženin v cévách. Obvykle se podává ve spojení s heparinem nebo nízkomolekulárním heparinem (další látka, která pomáhá bránit tvorbě krevních sraženin).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Atryn používat

Nepoužívejte ATryn:

- Jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na antithrombin alfa nebo kteroukoli další složku přípravku ATryn.
- Jestliže máte alergii na kozi produkty, jako je antithrombin alfa vyráběný technologií rekombinantní DNA (rDNA) v mléce transgenních koz. .

Upozornění a opatření

Pokud se u vás projeví vyrážka, svědivé podlitiny nebo otoky po celé kůži, pocit tlaku na prsou, sípot (obtížně se vám dýchá), okamžitě se obraťte na svého lékaře, neboť se může jednat o příznaky těžké alergické reakce. Pro účely zjištění, zda u Vás nedošlo ke vzniku alergické reakce, Vám může být před podáním přípravku ATryn a za určitou dobu po jeho podání odebrána a vyšetřena krev.

Děti a dospívající

K dispozici nejsou žádné informace o podávání přípravku ATryn pacientům mladším 18 let. Tento léčivý přípravek Vám proto nemá být podáván, pokud je Vám méně než 18 let.

Další léčivé přípravky a ATryn

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Pokud se ATryn používá společně s heparinem (lék snižující srážlivost krve), nebo s jinými léky snižujícími srážlivost krve, může se zvýšit riziko krvácení. Váš lékař proto bude bedlivě sledovat užívání tohoto léčivého přípravku, pokud bude podáván společně s těmito léky snižujícími srážlivost krve.

Těhotenství a kojení

Přípravek ATryn není indikován pro použití u těhotných žen. Není známo, zda je ATryn přítomen v mateřském mléku. Proto se během léčby přípravkem ATryn nedoporučuje kojení.

ATryn obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje 1,65 mmol (nebo 37,9 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce.

Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

3. Jak se ATryn používá

Vaše léčba bude zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s péčí o pacienty s vrozeným nedostatkem antithrombinu.

Zdravotnické zařízení připraví roztok přípravku ATryn, který vám bude podáván do žíly. Aby u Vás nedošlo k rozvoji tvorby krevních sraženin, bude Vám lék podáván až do doby, kdy lékař rozhodne, že je bezpečné léčbu ukončit.

Jestliže jste použil více ATryn, než jste měl

Lékař Vám poskytne vhodnou léčbu, pokud se u Vás objeví konkrétní nežádoucí účinky.

Jestliže jste přestal používat ATryn

O možnosti ukončení léčby přípravkem ATryn se prosím poradte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek ATryn nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Pokud u Vás dojde ke vzniku kopřivky, svědivých podlitin nebo výronů, tlaku na hrudi, dušnosti (potíže s dýcháním), měl/a byste ihned vyhledat lékaře, jelikož se může jednat o příznaky těžké alergické reakce.

U studií s přípravkem ATryn byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob) jsou:

- svědění v místě infúze
- závratě
- bolest hlavy
- krvácení (v místě infúze nebo po operaci)
- nevolnost

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob) jsou:

- pocit horka
- reakce v místě infúze, jako bolest, podlitiny a zarudnutí

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete

hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku..

5. Jak Atryn uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Neotevřené injekční lahvičky:

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Rekonstituované/rozředěné roztoky:

Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Nicméně chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 3 hodin po rekonstituci a 8 hodin po rozředění při teplotě do 25 °C.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ATryn obsahuje

Léčivou látkou je antithrombinum alfa*: 1750 IU. Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku 175 IU antithrombinu alfa.

Specifická aktivita přípravku ATryn je asi 7 IU/mg proteinu.

* rekombinantní forma lidského antithrombinu, která se vyrábí technologií rekombinantní DNA v mléce transgenních koz (rDNA).

Pomocnými látkami jsou: glycin, chlorid sodný, natrium-citrát.

Jak přípravek ATryn vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek ATryn je dodáván jako prášek pro infuzní roztok (1750 IU prášku v injekční lahvičce)

Prášek je bílý až téměř bílý.

Velikosti balení: 1, 10 nebo 25 injekčních lahviček.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

MedImmune Pharma BV Lagelandseweg 78 6545 CG Nijmegen, Nizozemsko.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Tento léčivý přípravek je určen pouze na jedno použití.

Rekonstituce/ředění

Injekční lahvičky musejí být před rekonstitucí přeneseny do teploty do 25 °C. Prášek je nutné rekonstituovat 10 ml vody na injekci, která se vstříkne podél boční stěny injekční lahvičky a jemně rozvíří (netřepejte s ní), abyste zabránili vzniku pěny.

Rekonstituovaný roztok je nutné před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice a/nebo nedošlo ke změně jeho zabarvení. Roztok musí být nažloutlý, čirý až lehce opalescentní. Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené nebo jsou v nich částice.

Injekční lahvičky je nutné použít okamžitě a ne déle než 3 hodiny po rekonstituci.

Lze přidat isotonický roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), získáte tak koncentraci vhodnou pro podávání.

Podání

Po úplném rozpuštění lze rekonstituovaný přípravek natáhnout do sterilní injekční jednorázové stříkačky. Rekonstituovaný přípravek je nutné podávat intravenózní infuzí pomocí sterilní injekční jednorázové stříkačky nebo infuzního vaku s filtrační vložkou o velikosti pórů 0,22 mikronů. Obsah stříkaček je nutné podávat okamžitě a ne déle než 3 hodiny po rekonstituci. Po rekonstituci je nutné podávat roztok připravený v infuzních vacích okamžitě a ne déle než 8 hodin po naředění. Kompatibilita s infuzními hadičkami z PVC s filtračními vložkami byla prokázána.

Likvidace

Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Terapeutickým cílem léčby antithrombinem alfa je zvýšit a udržovat aktivitu antithrombinu mezi 80 – 120 % (0,8 – 1,2 IU/ml) po dobu trvání léčby.

Počáteční léčba začíná podáním nasycovací dávky, jejímž cílem je dosažení 100% úrovně aktivity antithrombinu. Počáteční nasycovací dávka je založena na tělesné hmotnosti a na úrovni aktivity antithrombinu před léčbou.

Požadovaná nasycovací dávka se stanoví podle následujícího vzorce:

Nasycovací dávka (IU) = [(100 – aktivita AT pacienta před léčbou v %) / 2,28] x tělesná hmotnost v kg

Obvyklá nasycovací dávka u chirurgických pacientů (výchozí aktivita AT 50 %, tělesná hmotnost 75 kg) s vrozeným deficitem antithrombinu v rizikových klinických situacích je 20 - 25 IU/kg tělesné hmotnosti. Nasycovací dávku je nutné podat jako 15 minutovou infúzi, po níž je okamžitě aplikována udržovací infúze.

Požadovaná udržovací dávka pro chirurgické pacienty je podávána jako kontinuální infúze a stanoví se dle dále uvedeného vzorce:

Udržovací dávka (IU/hodinu) = [(100 – aktivita AT pacienta před léčbou v %) /10,22] x tělesná hmotnost v kg

Obvyklá udržovací dávka u chirurgických pacientů s vrozeným deficitem antithrombinu v rizikových klinických situacích činí 4 – 5IU./kg/h. Během vysilujících stavů (např. těžký chirurgický zákrok, konkomitantní podávání heparinu) může být aktuální dávka vyšší. Viz doporučení pro monitorování lékových hladin a úpravu dávkování. V léčbě je nutno pokračovat, dokud nedojde ke snížení rizika vzniku žilního tromboembolismu, a/nebo dokud nebude navozena účinná následná antikoagulace.

Monitorování lékových hladin a úprava dávkování

Dávku je nutné upravit na základě laboratorních měření aktivity antithrombinu. Odezva se může u jednotlivých pacientů lišit a může dosahovat různých úrovní recovery in vivo a různých poločasů. Při zahájení léčby a těsně po chirurgickém zákroku může být nutné časté hodnocení aktivity antithrombinu a úprava dávkování.

Po zahájení infúze udržovací dávky je nutné odebrat krev pro stanovení úrovně aktivity AT 45 minut po zahájení podávání infúze nasycovací dávky. V případě, že se aktivita AT pohybuje v rozmezí 80 % až 120 % (0,8 - 1,2 IU/ml), není nutné upravovat dávkování. V případě, že je aktivita AT nižší než 80 %, zvyšte rychlost udržovací infúze o 50 %. V případě, že je aktivita AT vyšší než 120 %, snižte rychlost infúze o 30 %. Zkontrolujte úroveň aktivity AT 30 minut po jakékoli změně rychlosti infúze nebo čtyři hodiny po té, co se hodnota pohybuje v cílovém rozmezí. Dále je nutné aktivitu antithrombinu kontrolovat jednou až dvakrát denně a dávku upravit odpovídajícím způsobem. Úroveň hladiny antithrombinu musí být udržována vyšší než 80 % po dobu trvání léčby, pokud klinické údaje neindikují jinou účinnou hladinu.

Je možné, že chirurgický výkon ovlivní úroveň aktivity AT. Proto po operaci nutné provést další kontrolu úrovně aktivity AT. V případě, že je úroveň aktivity AT nižší než 80 %, lze podat 15 minutovou infúzi bolusu AT, aby se rychle obnovila úroveň aktivity AT. Dávku lze vypočítat tak, že použijete aktivitu AT po chirurgickém zákroku ve vzorci pro výpočet nasycovací dávky uvedeném výše.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku ATryn u dětí a dospívajících (<18 let) nebyla doposud stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje. Hladina antithrombinu u dětí se může lišit od hladiny u dospělých, a to především u novorozenců.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Nasycovací dávku je nutné podat jako 15minutovou infúzi, po níž je okamžitě aplikována udržovací infúze.