

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ATryn, 1750 RÜ infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 1750 RÜ* alfa-antitrombiini**.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 175 RÜ alfa-antitrombiini.

ATryni spetsiifiline aktiivsus on umbes 7 RÜ/mg proteiini kohta.

* ravimi tugevuse (RÜ) määramisel on kasutatud Euroopa Farmakopöa kromogeensustesti.

** inimese antitrombiini rekombinantne vorm, mida toodetakse rekombinantse DNA-tehnoloogia (rDNA) abil transgeensete kitsede piimast.

Teadaolevat toimet omav abiaine

See ravim sisaldab 38 mg (1,65 mmol) naatriumi 10 ml viaali kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber

Pulber on valge või peaaegu valge.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

ATryni kasutamine on näidustatud venoosse trombemboolia profülaktikaks kaasasündinud antitrombiini puudulikkusega täiskasvanud patsientide kirurgilises ravis. Seda manustatakse tavaliselt koos hepariini või madalmolekulaarse hepariiniga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada kaasasündinud antitrombiini puudulikkusega patsientide ravi kogemustega arsti järelevalve all.

Annustamine

Alfa-antitrombiini ja plasmast pärineva antitrombiini farmakokineetika erinevustest lähtuvalt tuleb ravi läbi viia vastavalt allpoolloetletud spetsiifilistele annustamissoovitustele. Kaasasündinud antitrombiini puudulikkuse ravis määratakse raviannus ja ravi kestus individuaalselt, arvestades trombembooliate esinemist patsiendi perekonnaanamneesis, tegelikke riskitegureid ja laboratoorseid analüüse.

Manustatavaid alfa-antitrombiini ühikuid väljendatakse rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis ühilduvad hetkel MTO antitrombiini kontsentradi kohta kehtivate standarditega. Antitrombiini (AT) aktiivsust plasmas väljendatakse kas protsendina (võrdluses inimese plasma sama väärtusega) või rahvusvahelistes ühikutes (võrdluses plasma antitrombiini rahvusvahelise standardiga). Antitrombiini aktiivsuse üks rahvusvaheline ühik (RÜ) on võrdne antitrombiini kogusega ühes milliliitris terve inimese plasmas. Vajamineva alfa-antitrombiini annuse arvutamisel võetakse aluseks plasma antitrombiini aktiivsus enne ravi ning patsiendi kehakaal.

Alfa-antitrombiinravi eesmärk on suurendada ning hoida ravi ajal antitrombiini aktiivsus vahemikus 80...120% normist (0,8...1,2 RÜ/ml).

Ravi algab boolusannusega, mille manustamise eesmärgiks on antitrombiini aktiivsuse tõstmine patsiendi väärtuseni 100%. Boolusannuse arvutamisel arvestatakse patsiendi kehakaalu ja ravieelset antitrombiini aktiivsust.

Vajamineva boolusannuse määramisel kasutatakse järgnevat valemit:

Boolusannus (RÜ) = [(100 – patsiendi ravieelne AT aktiivsus %-ides) / 2,28] x kehakaal kg-des

Kongenitaalse antitrombiini puudulikkusega kirurgilist ravi vajavatel haigetel (algne AT aktiivsus 50%, kehakaal 75 kg) on kliinilistes riskisituatsioonides tavaliseks boolusannusiks 20...25 RÜ/kg kehakaalu kohta. Boolusannus tuleb manustada 15 minuti jooksul infusioonina ning seejärel koheselt jätkata säilitusravi infusiooniga.

Kirurgilist ravi vajavatel patsientidel määratakse püsiinfusioonina manustatav säilitusannus järgneva valemi alusel:

Säilitusannus (RÜ/tunnis) = [(100 – patsiendi ravieelne AT aktiivsus %-ides) / 10,22] x kehakaal kg-des

Tavaline, kongenitaalse antitrombiini puudulikkusega kirurgilist ravi vajavatel haigetel kliinilistes riskisituatsioonides kasutatav, säilitusannus on 1...5 RÜ/kg/h. Teatud situatsioonides (ulatuslik kirurgiline operatsioon, samaaegne hepariini kasutamine) võivad tegelikud annused olla suuremad. Vt allpool ravi jälgimise ja annuse kohandamise soovitusi. Ravi tuleb jätkata, kuni venoosse trombemoolia risk on vähenenud ja/või kuni on tõestatud efektiivse hüübimist pärssiva järeleprotsessi käivitumine.

Ravi jälgimine ja annuse kohandamine

Annuse kohandamisel lähtutakse antitrombiini aktiivsuse laboratoorse määramise tulemustest. Ravivastus võib olla patsiendile erinev, saavutades erinevaid *in vivo* paranemise tasemeid ja poolväärtusaegu. Ravi alguses ja kohe pärast kirurgilisi operatsioone võib olla vajalik sage antitrombiini aktiivsuse määramine.

Säilitusannuse infusiooni alustamise järel tuleb vere AT aktiivsust määrata 45 minuti möödumisel boolusannuse manustamisest. Kui AT aktiivsus jääb vahemikku 80% kuni 120% (0,8...1,2 RÜ/ml), ei ole annuse muutmine vajalik. Kui AT aktiivsus on vähem kui 80%, tuleb säilitusannuse infusiooni kiirust suurendada 50% võrra. Kui AT aktiivsus on suurem kui 120% tuleb infusiooni kiirust vähendada 30%. AT aktiivsust tuleb kontrollida 30 minutit pärast infusioonikiiruse muutmist või iga 4 tunni järel, kui AT aktiivsuse väärtus jääb soovitud vahemikku. Seejärel tuleb antitrombiini aktiivsust kontrollida 1...2 korda päevas ning korrigeerida annuseid vastavalt tulemustele. Kui kliinilised andmed ei viita teistsugusele küllaldasele efektiivsusele, tuleb ravi jooksul antitrombiini aktiivsus hoida üle 80%.

Kirurgiline protseduur võib mõjutada AT aktiivsust. Seetõttu on pärast kirurgilisi protseduure vajalik läbi viia täiendav AT aktiivsuse kontroll. Kui aktiivsus on vähem kui 80%, võib patsiendile kiireks AT

aktiivsuse taastamiseks manustada boolusannuse antitrombiini infusioonina 15 minuti jooksul. Boolusannuse arvutamisel ülalmainitud valemi abil võib kasutada kirurgilise protseduuri järgselt mõõdetud AT aktiivsust.

Lapsed

ATryn'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat pole tõestatud. Andmed puuduvad. Antitrombiini tasemed lastel, eriti vastündinutel, võivad erineda täiskasvanute tasemetest.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Boolusannus tuleb manustada 15 minuti jooksul infusioonina ning seejärel koheselt jätkata säilitusravi infusiooniga.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või ravimi ükskõik millise lõigis 6.1 loetletud abiaine suhtes.

Ülitundlikkus kitsepiima valkude või kitsepiima koostisosade suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid

Nagu ka teiste intravenoosselt kasutatavate valgutoodete puhul, on võimalik allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide teke. Kogu infusiooni aja jooksul peab patsiente hoolikalt jälgima ning olema tähelepanelik kõikvõimalike sümptomite tekke suhtes. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varajastest sümptomitest, sealhulgas nahalööbele, generaliseerunud urtikaariale, õhupuudustundele, hingeldusele, hüpotensioonile ja anafülaktila iseloomulikest tunnustest. Nende sümptomite manustamisjärgse tekke korral peab patsient pöörduma oma arsti poole. Šoki korral peab rakendama standardset ravi.

Selle ravimiga ravi saavaid patsiente tuleb jälgida võimalike kliiniliste immunoloogiliste reaktsioonide suhtes. Tuleb jälgida antikehade seisundit ja sellest teatada.

Kordusravi kogemus selle ravimiga on väga piiratud. Sellistel juhtudel on eriti tähtis põhjalik järelvalve immuunreaktsioonide suhtes.

Rasedus

ATryn'i farmakomeetiliste omaduste erinevuse tõttu rasedatel ja mitterasedatel patsientidel ei ole võimalik anda soovitusi annustamise kohta rasedus- või sünnitusperioodil.

Kaasraviga antikoagulantide kasutamine

Kliiniline ja bioloogiline jälgimine juhul, kui antitrombiini kasutatakse koos hepariiniga, madal- molekularse hepariiniga või teiste antikoagulantidega, mis potentseerivad antitrombiini antikoagulantset toimet:

- Antikoagulandi annuse sobivaks kohandamiseks ning liigse hüpokoagulatiivsuse vältimiseks tuleb regulaarselt lühikeste ajavahemike järel hinnata antikoagulatsiooni ulatust (APTT ning vajadusel anti-faktor Xa aktiivsus), eriti antitrombiini kasutamise esimeste minutite/tundide jooksul.
- Individuaalse annuse reguleerimiseks tuleb iga päev mõõta antitrombiini taset. Pikaajalise ravi korral

fraksioneerimata hepariiniga tuleb arvestada ka antitrombiini väärtuste vähenemise võimalusega.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab 1,65 mmol (või 37,9 mg) naatriumi viaali kohta. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevatel patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Antitrombiini asendamine tema antikoagulantset aktiivsust potentseerivate antikoagulantide (näiteks hepariin, madalmolekulaarne hepariin) kasutamise ajal võib suurendada verejooksu riski. Samal ajal üllalootetud antikoagulantide kasutamine võib muutunud antitrombiini metabolismi kaudu muutuda rekombinantse antitrombiini poolväärtusaega. Seetõttu on oluline kliiniliselt ja bioloogiliselt jälgida verejooksu riskiga patsiente, kellele üheaegselt manustatakse antitrombiini ja hepariini, madalmolekulaarset hepariini või teisi antitrombiini antikoagulantset aktiivsust potentseerivaid antikoagulante.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kliinilised andmed alfa-antitrombiini kasutamise kohta rasedatel on piiratud. Olemasolevad andmed ei viita kahjulikele toimetele ema või loote suhtes. Rottidel läbiviidud loomkatsed ei näidanud kahjulikke toimeid sünnituse, embrüo/loote ja järglaste postnataalse arengule. Arvestades selle ravimi farmakokineetiliste omaduste erinevust rasedatel võrreldes mitte-rasedate patsientidega, ei ole hetkel võimalik anda soovitusi ravimi annustamise kohta rasedusajal (vt lõik 4.4). Seepärast ei tohiks alfa-antitrombiini rasedatel naistel kasutada.

Imetamine

Ei ole teada, kas alfa-antitrombiin või tema metaboliidid erituvad rinnapiima. Ohtu imikule ei saa välistada. Otsuse tegemisel, kas katkestada imetamine või katkestada/vältida ravi ATryn'iga, tuleb kaaluda imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Andmed alfa-antitrombiini võimaliku mõju kohta meeste ja naiste fertiilsusele puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonimehanismid

Pole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutu profiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed on pearinglus, peavalu, verejooks, verevalud, verejooks veenipunktsiooni kohal, protseduurijärgne verejooks ja sekretsioon haavast. Kliinilistes uuringutes esinenud kõige tõsisemad kõrvaltoimed on verejooks ja protseduurijärgne verejooks.

Kõrvaltoimete tabel

Antitrombiini kaasasündinud puudulikkusega patsientidel (n=35) läbi viidud kliinilises uuringus leiti ATryn'i raviga seoses üks kerge kõrvaltoime – manustamiskoha sügelus.

Teistes kliinilistes uuringutes, mis viidi läbi antitrombiini omandatud puudulikkusega kardiokirurgia patsientidel (n=118) ja tervetel vabatahtlikel (N=102), kirjeldatud ATryn-raviga seostatavad kõrvaltoimed, mida leiti rohkem kui üks kord, on organsüsteemi klassida kaupa üles loetletud alltoodud tabelis.

Kõrvaltoimed on allpool esitatud organsüsteemi klasside kaupa ja absoluutsagedustena. Sagedused on määratletud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

MedDRA-organsüsteemi klassid	Sageduskategooria	Kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus Peavalu
Vaskulaarsed häired	Sage	Hemorraagia
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Veenipunktsiooni koha hemorraagia
	Aeg-ajalt	Kuumatunne Infusioonikoha erüteem Infusioonikoha valu Infusioonikoha lööve Veenipunktsiooni koha nahaalune hematoom
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Protseduurijärgne hemorraagia Haavaeritis

Kuni 90. ATryn-ravile järgneva päeva jooksul ei tuvastatud antikehade esinemist alfa-antitrombiini vastu.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterautiline grupp: Antitrombootilised ained: hepariini grupp, ATC-kood: B01AB02.

Toime mehhanism

Antitrombiin (58 kD) on 432 aminohappest koosnev glükoproteiin, mis kuulub serpiinide (seriini proteaasi inhibiitorite) perekonda. Tegemist on ühe kõige tähtsama naturaalse veres leiduva koagulatsiooni inhibiitoriga. Enim inhibeerib antitrombiin trombiini ja faktorit Xa, kuid toimib ka kontaktaktivatsiooni faktoritesse, sisemisse süsteemi ja faktori VIIa/koefaktori kompleksi. Hepariin suurendab tugevalt antitrombiini aktiivsust ja hepariini antikoagulantsed toimed sõltuvad antitrombiini juuresolekust.

Antitrombiin sisaldab kahte funktsionaalselt olulist alaühikut. Esimene neist sisaldab reaktiivset tsentrit ja

pakub seostumispunkti proteaasidele nagu näiteks trombiinile, mis on stabiilse proteinaasi inhibiitori kompleksi tekke eeltingimuseks. Teise tsentri näol on tegemist glükoosaminoglükaani siduva alaühikuga, mis vastutab koostoime eest hepariiniga ning sarnaste ainetega ning kiirendab trombiini inhibeerimist. Retikuloendoteliaalsüsteem eemaldab tekkinud inhibiitori-koagulatsiooni ensüümi kompleksid.

Normaalne antitrombiini aktiivsus on täiskasvanutel 80...120% (0,8...1,2 RÜ/ml) ja vastündinutel umbes 40...60% (0,4...0,6 RÜ/ml).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Formaalsetes kliinilistes katsetes, kus kasutati korduvaid Duplex-ultraheliuuringuid, tõestati kõrge kliinilise riskiga situatsioonides alfa-antitrombiini efektiivsust trombembooliliste tüsistuste preventsionis neljateistkümnel kongenitaalse antitrombiini puudulikkusega patsiendil. Mõningaid täiendavaid andmeid on laekunud ka mitmelt patsiendilt, kes osalesid ühes erilubade alusel kasutamise programmis.

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada täielikku informatsiooni selle ravimi kohta. Euroopa Ravimiamet vaatleb igal aastal üle uue informatsiooni selle ravimi kohta ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet uuendatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused.

Pärast ATryn'i intravenooset manustamist (intravenoosne boolusannus 50 RÜ/kg või 100 RÜ/kg kehakaalu kohta) kongenitaalse antitrombiini puudulikkuse kuid tromboosi kliiniliste sümptomiteta patsientidele ilma samaaegse hepariini manustamiseta, saavutati täiendav paranemine $2,07 \pm 1,54\%$ RÜ/kg kehakaalu kohta (keskmine \pm SD). ATryn'i farmakokineetika populatsiooniuuringus saadi järgnevad tulemused (keskmine \pm SD):

- Kontsentratsioonikõveraallane pindala (AUC): $587,89 \pm 1,63$ (% x h)
- Distributsiooni poolväärtusaeg: $1,74 \pm 1,28$ h, eliminatsiooni poolväärtusaeg: $10,16 \pm 1,28$ h.
- Keskmine organismis püsimise aeg: $8,57 \pm 1,24$ h
- Kliirens: $0,665 \pm 0,0493$ l/h (keskmine \pm SE)

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse konventsionaalsed mittekliinilised uuringud ei ole näidanud spetsiifilist kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSÜTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glütsiin
Naatriumtsitraat
Naatriankloriid

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid: 4 aastat.

Mikrobioloogilisest seisukohast tuleks ravimpreparaat kasutada kohe pärast manustamiskõlblikuks muutmist. Siiski on tõestatud, et keemiline ja füüsikaline stabiilsus säilib pärast manustamiskõlblikuks muutmist kuni 3 tundi ja pärast lahjendamist 8 tundi temperatuuril kuni 25 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber (I tüüpi) klaasviaalis, mis on varustatud lisakorgiga (silikoniseeritud bromobutüülkummi) ja suletud sulguri (alumiinium) ja eemaldatava kattega (plastik).

Paki suurused 1, 10 või 25 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimpreparaadi hävitamiseks

See ravim on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine

Viaalid tuleb enne ravimi valmis segamist soojendada temperatuurini kuni 25 °C. Pulber tuleb lahustada 10 ml süsteveega, süstides seda seina mööda viaali ning vahu tekkimiseks õrnalt segades (mitte raputades).

Enne manustamist peab lahustatud ravimit vaatama lahustumata osade ja/või värvi muutuste suhtes. Lahus peab olema selge või kergelt opalesseeruv. Lahus peab olema kollakas, selge kuni kergelt hägune.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb kasutada kohe ja mitte hiljem kui 3 tundi pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ravimi lahjendamiseks mugavamaks manustamiseks vajaliku kontsentratsioonini võib lahusele lisada 9 mg/ml füsioloogilist lahust (0,9%).

Manustamine

Pärast täielikku lahustumist võib ravimi lahuse tõmmata steriilsesse ühekordselt kasutatavasse süstlasse. Valmis ravim intravenoosseks manustamiseks võib kasutada steriilset ühekordset süstalt või 0,22 mikrometri poorisuurusega sisefiltriga infusioonikotti. Süstalde sisu tuleb manustada kohe ja mitte hiljem kui 3 tundi pärast manustamiskõlblikuks muutmist. Infusioonikottidesse valmistatud lahjendatud lahus tuleb manustada kohe ja mitte hiljem kui 8 tundi pärast lahjendamist. Sobivus sisefiltriga raskemetallioonide ja aminüülkloriidist infusioonisüsteemidega on tõestatud.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/355/001-003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28/07/2006
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15/07/2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISEL EST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJALJUTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen, Holland

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa 1: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne ATryni turule toomist igas liikmesriigis lepib müügiloa hoidja riigi pädeva ametiasutusega kokku teavitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas teavitamiskanaliid, teabe levitamise viisid ja programmi muud aspektid.

Tervishoiutöötajate teabematerjali eesmärk on tõsta teadlikkust ATryni müügiloas mittelubatud kasutamiskiisidest tulenevate võimalike efektiivsusprobleemide kohta.

Müügiloa hoidja tagab igas liikmesriigis, kus ATryni turustatakse, ATryni eeldatavalt välja kirjutama ja kasutama hakkavate kõikide tervishoiutöötajate varustamise järgmise teabepaketiga:

- Arsti teabematerjal (juhend)
- Ravimi omaduste kokkuvõte

Arsti teabematerjal sisaldab järgmisi põhielemente:

- Teave praegu registreeritud näidustuste ja populatsiooni kohta, sealhulgas asjaolu, et ravim ei ole näidustatud lastele.
- Teave ATryni müügiloas mittelubatud kasutamiskiisidega seotud efektiivsusprobleemide kohta, eelkõige lastel.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 126/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Tähtaeg
<p>Protokoll GTC AT HD 012-04: Mulatsentriline rahvusvaheline uuring alfa-antitrombiini ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks päriliku antitrombiini (AT) puudulikkusega patsientidel kõrge tromboosiriskiga olukordades.</p> <p>On esitatud lõppenud uuringu GTC AT HD 012-04 ja eelkõige peripartaalsel perioodil ravitud rasedatega tehtud uuringute tulemused. Ravimi näidustuse ja rasedatel annustamise laiendamise eesmärgil esitatakse ettepanek müügiloas muudatuse tegemiseks.</p>	31/03/2020
<p>Turustamisjärgne järelevalve</p> <p>a) Enne turustamist mistahes EL liikmesriigis moodustab müügiloa hoidja turustamisjärgse järelevalve programmi järgmise teabe kogumiseks ATryni'iga ravitud kaasatõendatud AT puudulikkusega patsientide kohta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demograafia • Näidustus • Annustamine • Ravi kestus • Eelnev ravi ATryni'iga • Antikoagulantide kasutamine • Ravimi kõrvaltoimed, sh ebaefektiivsus • Antikehade moodustumine <p>Arste tuleb julgustada patsiente järelevalveprogrammi kaasama ning järelevalve</p>	31/03/2018

tulemused tuleb esitada EU-RMP kaasajastamise ajal või iga-aastase läbivaatuse ajal olenevalt sellest, kumb neist varem kätte jõuab.

b) Enne turustamise alustamist mistahes EL liikmesriigis moodustab müügiloa hoidja immunoloogilise järelevalve programmi ja tagab arstidele võimaluse ATryn'i vastaste antikehade testimiseks. See antikehade test tuleb teostada arsti nõudel ning kui müügiloa hoidjat teavitatakse võimalikust immuunreaktsioonist või ebaefektiivsusest.

c) Müügiloa hoidja tagab, et arstidele edastatavad materjalid sisaldavad teavet turustamisjärgse järelevalve ja immunoloogilise järelevalve programmi kohta.

Turustamisjärgset järelevalvet teostatakse kuni 40 patsiendi registreerimiseni.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

A. PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND (1, 10 VÕI 25 VIAALI)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ATryn, 1750 RÜ infusioonilahuse pulber
alfa-antitrombiin (rDNA)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab nominaalselt 1750 RÜ alfa-antitrombiini*. Pärast manustamiskõlblikkuse muutmist sisaldab 1 ml lahust 175 RÜ alfa-antitrombiini.

* inimese antitrombiini rekombinantne vorm

3. ABIAINED

Abiained:
Glütsiin
Naatriumkloriid
Naatriumsitraat

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber (1750 RÜ)

1 viaal

10 viaali

25 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenosseks kasutamiseks.
Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoia laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÖLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTIKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Viaali etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ATryn, 1750 RÜ infusioonilahuse pulber
alfa-antitrombiin (rDNA)
Intravenoosne.

2. MANUSTAMISVIIS

3. ABIAINED

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHTU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1750 RÜ alfa-antitrombiini

6. MUU

Hoida külmkapis

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

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ATryn, 1750 RÜ infusioonilahuse pulber antitrombiin alfa (rDNA)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui mõni teil esinev kõrvaltoime muutub tõsisemaks või kui te märkate kõrvaltoimeid, mida ei ole käesolevas infolehes mainitud, võtke ühendust oma arstiga.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on ATryn ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ATryn'i kasutamist
3. Kuidas ATryn'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ATryn'i säilitada
6. Lisainfo

1. Mis ravim on ATryn ja milleks seda kasutatakse

ATryn sisaldab antitrombiin alfata, mis on sama aine, mis on loomulikule antitrombiinile. Antitrombiin blokeerib organismis trombiini, mis on vere hüübimises keskset tähtsust omav aine.

Kaasasündinud antitrombiini puudulikkuse korral on teie vere antitrombiini hulk normist väiksem. See võib põhjustada suuremat kalduvust trombiide tekkeks teie veresoontes. Trombiidid võivad tekkida teie jalaveenides (süvaveenitromboos) või keha teistes veresoontes (trombemboolia). Ulatusliku kirurgilise operatsiooni korral võib see kalduvus veelgi suurened. Seetõttu on oluline hoida teie vere antitrombiinisaldus nimetatud olukordades piisavalt suurena.

Seda ravimit kasutatakse patsientidel, kellel on kaasasündinud antitrombiini puudulikkus (pärilikult madal antitrombiini nimeline proteiini tase). Seda kasutatakse patsientide operatsioonide korral, et vältida veresoontes trombiidide tekkega seonduvaid probleeme. Seda manustatakse tavaliselt koos hepariiniga või madala molekulmassiga hepariiniga (teise trombiidide teket vältida aitava ravimiga).

2. Mida on vaja teada enne ATryn'i kasutamist

Ärge kasutage ATryn'i

- kui te olete allergiline (ülitundlik) alfa-antitrombiini või ATryn'i teiste koostisosade suhtes.
- kui teil on allergia kitsepiimast valmistatud toodete suhtes, sest alfa-antitrombiini valmistatakse rekombinantse DNA-tehnoloogiaga (rDNA) transgeensete kitsede piimas.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga ATryn

Nahalööbe, sügelevate vorpide või kuplade tekkel nahale ning õhupuudustunde või hingelduse (hingamisraskuse) tekkel pöörduge otsekohe arsti poole, sest nimetatud sümptomid võivad olla tingitud

rasket allergilisest reaktsioonist. Allergilise reaktsiooni määramiseks võidakse teilt võtta vereproov enne ja mõni aeg pärast ATryn'iga ravimist.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Andmed ATryn'i kasutamise kohta alla 18-aastastel patsientidel puuduvad. Seepärast ei tohiks seda ravimit alla 18-aastastel patsientidel kasutada.

Teiste ravimite kasutamine

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

ATryn'i kasutamine koos hepariini (hüübimisvastane ravim) või mõnede teiste hüübimisvastaste ravimitega võib suurendada verejooksu ohtu. Teie arst jälgib nimetatud hüübimisvastaste ravimite kasutamise ajal seetõttu tähelepanelikult selle ravimi kasutamist.

Rasedus ja imetamine

ATryn on vastunäidustatud raseduse ajal. Ei ole teada, kas see eritub rinnapiima. Seetõttu ei ole ravi ajal selle ravimiga rinnaga toitmine soovitatav.

ATryn sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 1,65 mmol (või 37,9 mg) naatriumi viaali kohta. Sellegi tüki arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevatel patsientide puhul.

3. Kuidas ATryn'i kasutada

Teie ravi alustatakse kaasasündinud antitrombiini puudulikkusega patsientide ravis kogenud arsti järelevalve all.

Teie tervishoiuteenuse osutaja valmistab alfa-antitrombiini lahuse ette otseseks infusiooniks veresoonde. Et kaitsta teid trombide tekke eest, jätkatakse ravimi manustamist teile seni, kuni teie arst leiab, et ravi lõpetamine on ohutu.

Kui te kasutate ATryn'i rohkem kui ette nähtud

Kui teil esinevad teatud kõrvaltoimed, rääkige arst teid vastavalt nendele.

Kui te lõpetate ATryn'i kasutamise

Palun arutage ravimi kasutamise lõpetamise võimalust oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka ATryn põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui kogete nõgestõbe, sügelevaid vermeid või kuplasid kogu keha nahal, raskustunnet rindkeres, vilistavat hingamist (hingamisraskusi), peate kohe arsti poole pöörduma, sest need sümptomid võivad viidata raskele allergilisele reaktsioonile.

Uuringutes on teatatud järgmistest ATryn'i kõrvaltoimetest.

Sage (võivad esineda kuni 1 patsiendil 10st):

- infusioonikoha sügelus
- pearinglus
- peavalu

- verejooks (infusioonikohas või pärast operatsiooni)
- iiveldus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 patsiendil 100st):

- kuumatunne
- infusioonikoha reaktsioonid, nt valu, verevalumid ja punetus.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ATryn'i säilitada

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Avamata viaalid:

Hoida külmkapis (2°C - 8°C).

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast Kõlblik kuni/EXP.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus:

Ravim tuleb ära kasutada 8 tunni jooksul pärast lahustamist.

Mikrobioloogilisest seisukohast tuleks ravimpreparaat kasutada kohe pärast manustamiskõlblikuks muutmist. Siiski on tõestatud, et keemiline ja füüsikaline stabiilsus säilib pärast manustamiskõlblikuks muutmist kuni 3 tundi ja pärast lahjendamist 8 tundi temperatuuril kuni 25 °C.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ATryn sisaldab

Toimeaine on alfa-antitrombiin*. 1750 RÜ. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 175 RÜ alfa-antitrombiini.

ATryni spetsiifiline aktiivsus on umbes 7 RÜ/mg proteiini kohta.

* inimese antitrombiini rekombinantne vorm, mida toodetakse rekombinantse DNA-tehnoloogia (rDNA) abil transgeensete kitsede piimast.

Muud koostisosad on glütsiin, naatriumkloriid ja naatriumtsitraat

Kuidas ATryn välja näeb ja pakendi sisu

ATryn turustatakse infusioonilahuse pulbrina (viaalis 1750 RÜ pulbrit).

Pulber on valge kuni peaaegu valge.

Pakendi suurused on 1, 10 või 25 viaali.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

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

Valmistajatehas

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

MedImmune Pharma BV Lagelandseweg 78 6545 CG Nijmegen, Holland

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada täielikku informatsiooni selle ravimi kohta.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal üle ravimi kohta saadud uue informatsiooni ning vajadusel seda infolehte uuendatakse.

Täpne teave selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

See ravim on ette nähtud vaid ühekordseks kasutamiseks.

Manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine

Enne lahuse valmistamist tuleb viaalid soojendada toatemperatuurini 25 °C ning ravim tuleb lahustada 10 ml süstevees, süstides seda seina mööda viaali ning vahu tekke vältimiseks õrnalt keerutades (mitte raputades).

Enne manustamist peab valmistatud lahust vaatlema lahustumata osakeste ja/või värvimuutuste suhtes. Lahus peab olema selge või kergelt opalestseeruv. Lahus peab olema kollakas, selge kuni kergelt hägune.

Viaalid tuleb kasutada kohe ja mitte hiljem kui 3 tundi pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ravimi lahjendamiseks mugavamaks manustamiseks vajaliku kontsentratsioonini võib lahusele lisada 9 mg/ml füsioloogilist lahust (0,9%).

Manustamine

Pärast täielikku lahustumist võib ravimi lahuse tõmmata steriilsesse ühekordselt kasutatavasse süstlasse. Valmis ravimi intravenoosseks manustamiseks võib kasutada steriilset ühekordset süstalt või 0,22 µm kronilise poorisuurusega sisefiltriga infusioonikotti. Süstalde sisu tuleb manustada kohe ja mitte hiljem kui 3 tundi pärast manuskasuskõlblikuks muutmist. Infusioonikottidesse valmistatud lahjendatud lahus tuleb manustada kohe ja mitte hiljem kui 8 tundi pärast lahjendamist. Sobivus sisefiltriga polüvinüülkloriidist infusioonisüsteemidega on tõestatud.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Alfa-antitrombiinravi eesmärkon suurendada ning hoida ravi ajal antitrombiini aktiivsus vahemikus

80...120% (0,8...1,2 RÜ/ml).

Ravi algab boolusannusega, mille manustamise eesmärgiks on antitrombiini aktiivsuse tõstmine väärtuseni 100%. Boolusannuse arvutamisel arvestatakse patsiendi kehakaalu ja ravieelset antitrombiini aktiivsust.

Vajamineva boolusannuse määramisel kasutatakse järgnevat valemit:

Boolusannus (RÜ) = [(100 – patsiendi ravieelne AT aktiivsus %-ides) / 2,28] x kehakaal kg-des

Kongenitaalse antitrombiini puudulikkusega kirurgilist ravi vajavatel haigetel (algne AT aktiivsus 50%, kehakaal 75 kg) on kliinilistes riskisituatsioonides tavaliseks boolusannuseks 20...25 RÜ/kg kehakaalu kohta. Boolusannus tuleb manustada 15 minuti jooksul infusioonina ning seejärel koheselt jätkata säilitusravi infusiooniga.

Kirurgilist ravi vajavatel patsientidel määratakse püsiinfusioonina manustatav säilitusannus järgneva valemi alusel:

Säilitusannus (RÜ/tunnis) = [(100 – patsiendi ravieelne AT aktiivsus %-ides) / 10,22] x kehakaal kg-des

Tavaline, kongenitaalse antitrombiini puudulikkusega kirurgilist ravi vajavatel haigetel kliinilistes riskisituatsioonides kasutatav, säilitusannus on 4...5 RÜ/kg/h. Teatud situatsioonides (ulatuslik kirurgiline operatsioon, samaaegne hepariini kasutamine) võivad tegelikud annused olla suuremad. Vt allpool ravi jälgimise ja annuse kohandamise soovitusi. Ravi tuleb jätkata kuni venoosse trombemoolia risk on vähenenud ja/või kuni on tõestatud efektiivse hüübimis- ja relprotsessi käivitumine.

Ravi jälgimine ja annuse kohandamine

Annuse kohandamisel lähtutakse antitrombiini aktiivsuse laboratoorse määramise tulemustest. Ravivastus võib olla patsienditi erinev, saavutades erinevad *in vivo* paranemise tasemeid ja poolväärtusaegu. Ravi alguses ja kohe pärast kirurgilisi operatsioone võib olla vajalik sage antitrombiini aktiivsuse määramine. Säilitusannuse infusiooni alustamise järel tuleb vere AT aktiivsust määrata 45 minuti möödumisel boolusannuse manustamisest. Kui AT aktiivsus jääb vahemikku 80% kuni 120% (0,8...1,2 RÜ/ml), ei ole annuse muutmine vajalik. Kui AT aktiivsus on vähem kui 80%, tuleb säilitusannuse infusiooni kiirust suurendada 50% võrra. Kui AT aktiivsus on suurem kui 120% tuleb infusiooni kiirust vähendada 30%. AT aktiivsust tuleb kontrollida 30 minutit pärast infusioonikiiruse muutmist või iga 4 tunni järel, kui AT aktiivsuse väärtus jääb loovitud vahemikku. Seejärel tuleb antitrombiini aktiivsust kontrollida 1...2 korda päevas ning korrigeerida annuseid vastavalt tulemustele. Kui kliinilised andmed ei viita teistsugusele küllaldasele efektiivsusele, tuleb ravi jooksul antitrombiini aktiivsust hoida üle 80%.

Kirurgiline protseduur võib mõjutada AT aktiivsust. Seetõttu on pärast kirurgilisi protseduure vajalik läbi viia täiendav AT aktiivsuse kontroll. Kui aktiivsus on vähem kui 80%, võib patsiendile kiireks AT aktiivsuse taastamiseks manustada boolusannuse antitrombiini infusioonina 15 minuti jooksul. Boolusannuse arvutamisel ülalmainitud valemi abil võib kasutada kirurgilise protseduuri järgselt mõõdetud AT aktiivsust.

ATryn'i

ATryn'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat pole tõestatud. Andmed puuduvad. Antitrombiini tasemed lastel, eriti vastsündinutel, võivad erineda täiskasvanute tasemetest.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Boolusannus tuleb manustada 15 minuti jooksul infusioonina ning seejärel koheselt jätkata säilitusravi infusiooniga.

Ravimil on müügiluba lõppenud