

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

ATryn 1750 IU prašak za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica nominalno sadrži 1750 IU* antitrombina alfa**.
Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 175 IU antitrombina alfa.

Specifična aktivnost lijeka ATryn je približno 7 IU/mg proteina.

* jačina (IU) određena pomoću kromogenog testa Europske farmakopeje.

** rekombinantni ljudski antitrombin proizveden u mlijeku transgenskih koza tehnologijom rekombinantne DNK (rDNK).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 38 mg (1,65 mmol) natrija u bočici od 10 ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju
Prašak je bijel do bjelkast.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ATryn je indiciran za profilaksu venske tromboembolije u kirurgiji odraslih bolesnika s urođenim nedostatkom antitrombina. Obično se daje zajedno s heparinom ili heparinom niske molekulske težine.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba početi pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u liječenju bolesnika s urođenim nedostatkom antitrombina.

Doziranje

Zbog razlika u farmakokinetici antitrombina alfa i antitrombina dobivenog iz plazme, liječenje treba pratiti specifične preporuke za doziranje navedene u nastavku. U liječenju urođenog nedostatka antitrombina, dozu i trajanje liječenja treba individualizirati za svakog bolesnika uzimajući u obzir obiteljsku anamnezu s obzirom na tromboembolijske događaje, stvarne čimbenike kliničkog rizika i laboratorijsku procjenu.

Broj jedinica danog antitrombina alfa izražava se u međunarodnim jedinicama (IU), što se odnosi na važeće standarde WHO za koncentrat antitrombina. Aktivnost antitrombina (AT) u plazmi izražena je bilo kao postotak (u odnosu na ljudsku plazmu) ili u međunarodnim jedinicama (u odnosu na

Međunarodni standard za antitrombin u plazmi). Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti antitrombina je ekvivalentna količini antitrombina u jednom ml normalne ljudske plazme. Izračun potrebne doze antitrombina alfa temelji se na aktivnosti antitrombina u plazmi prije liječenja i tjelesnoj težini.

Terapijski cilj liječenja antitrombinom alfa je povećati i održati aktivnost antitrombina na 80-120% od normale (0,8 - 1,2 IU/ml) tijekom cijelog liječenja.

Početno liječenje počinje udarnom dozom koja cilja razinu aktivnosti antitrombina od 100%. Ova početna udarna doza temelji se na tjelesnoj težini i aktivnosti antitrombina prije liječenja.

Potrebna udarna doza određuje se prema sljedećoj formuli:

Udarna doza (IU) = [(100 – razina aktivnosti AT kod bolesnika prije liječenja u %) / 2,28] x tjelesna težina u kg

Uobičajena udarna doza kod kirurških bolesnika (početna aktivnost AT 50%, tjelesna težina 75 kg) s urođenim nedostatkom antitrombina u situacijama kliničkog rizika je 20-25 IU/kg tjelesne težine. Udarnu dozu treba dati kao 15-minutnu infuziju neposredno nakon uvođenja infuzije održavanja.

Potrebna doza održavanja za kirurške bolesnike daje se kao kontinuirana infuzija i određuje se sljedećom formulom:

Doza održavanja (IU/sat) = [(100 – razina aktivnosti AT kod bolesnika prije liječenja u %) / 10,22] x tjelesna težina u kg

Uobičajena doza održavanja kod kirurških bolesnika s urođenim nedostatkom antitrombina u situacijama kliničkog rizika je 4-5 IU/kg/h. U potrošnim stanjima (npr. opsežna operacija, istodobno primanje heparina), stvarna doza može biti viša. Preporuke za terapijsko praćenje i prilagodbu doze pogledati u nastavku. Liječenje treba nastaviti sve dok se rizik od venske tromboembolije ne smanji i/ili ne uspostavi učinkovita daljnja antikoagulacija.

Terapijsko praćenje i prilagodba doze

Dozu treba prilagoditi na osnovi laboratorijskih mjerenja aktivnosti antitrombina. Odgovor se može razlikovati od bolesnika do bolesnika uz postizanje različitih razina *in vivo* povrata i različitih poluvijekova. Česte procjene aktivnosti antitrombina i prilagodbe doze možda će biti potrebne na početku liječenja i neposredno nakon operacije.

Nakon početka infuzije doze održavanja, treba izvaditi krv za određivanje razine aktivnosti AT-a 45 minuta nakon početka davanja infuzije udarne doze. U slučaju da je razina aktivnosti AT-a između 80% i 120% (0,8 - 1,2 IU/ml) ne treba podešavati dozu. U slučaju da je razina aktivnosti AT-a manja od 80%, treba povećati brzinu infuzije održavanja za 50%. U slučaju da je razina aktivnosti AT-a viša od 120%, treba smanjiti brzinu infuzije za 30%. Potrebno je provjeriti razinu aktivnosti AT-a 30 minuta nakon bilo kakve promjene brzine infuzije ili četiri sata nakon postizanja vrijednosti unutar ciljnog raspona. Nakon toga treba provjeravati aktivnost antitrombina 1-2 puta dnevno i sukladno tome prilagođavati dozu. Razina aktivnosti antitrombina treba se održavati iznad 80% tijekom cijelog liječenja, osim ako klinički podaci upućuju na drukčiju učinkovitu razinu.

Moguće je da kirurški zahvat utječe na razinu aktivnosti AT-a. Zato nakon operacije treba obaviti dodatnu provjeru razine aktivnosti AT-a. Ako je razina aktivnosti ispod 80%, može se dati 15-minutna bolus infuzija AT-a kako bi se brzo ponovno uspostavila razina aktivnosti AT-a. Doza se može izračunati koristeći aktivnost AT-a nakon operacije u navedenoj formuli za udarnu dozu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka ATryn u djece i adolescenata (<18 godina) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Pedijatrijske razine antitrombina mogu se razlikovati od razina u odraslih, pogotovo za novorođenčad.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Udarnu dozu treba dati kao 15-minutnu infuziju neposredno nakon uvođenja infuzije održavanja.

Za upute o rekonstituciji razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na proteine kože ili sastojke kozjeg mlijeka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Kao i sa svakim intravenskim proteinskim lijekom, moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa. Bolesnike se mora pomno motriti i pažljivo promatrati za bilo kakve simptome kroz cijelo razdoblje davanja infuzije. Bolesnike treba informirati o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju. Ako se ti simptomi pojave nakon primjene, trebali bi se obratiti svojem liječniku. U slučaju šoka treba primijeniti standardno medicinsko liječenje.

Bolesnike liječene ovim lijekom treba motriti zbog mogućih kliničkih imunoloških reakcija. Treba pratiti i bilježiti status antitijela.

Iskustvo ponovljenog liječenja ovim lijekom je vrlo ograničeno. Od posebne je važnosti u tim situacijama provesti pomni nadzor u smislu imunoloških reakcija.

Trudnoća

Zbog razlike u farmakokinetičkim svojstvima lijeka ATryn u bolesnica koje su trudne naspram onih koje nisu trudne, ne mogu se dati preporuke za doziranje u trudnoći ili u peripartalnom razdoblju.

Primjena istodobne antikoagulacije

Klinički i biološki nadzor kada se antitrombin koristi zajedno s heparinom, heparinom niske molekulske težine ili drugim antikoagulantima koji potenciraju antikoagulantnu aktivnost antitrombina:

- Kako bi se prilagodba doze antikoagulansa obavila na adekvatan način i kako bi se izbjegla prekomjerna hipokoagulabilnost, treba redovito provoditi kontrole razmjera antikoagulacije (APTT i gdje je potrebno anti-faktor Xa aktivnost), u kratkim vremenskim razmacima i pogotovo u prvim minutama/satima nakon početka primjene antitrombina.
- Razine antitrombina treba mjeriti svakodnevno kako bi se podesila pojedinačna doza. Treba uzeti u obzir rizik od pada razine antitrombina kod produljenog liječenja nefrakcioniranim heparinom.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 1,65 mmol (ili 37,9 mg) natrija po bočici. To treba uzeti u obzir u bolesnika na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Nadomjestak antitrombina tijekom primjene antikoagulansa koji potenciraju antikoagulantnu aktivnost antitrombina (npr. heparin, heparin niske molekulske težine), može povećati rizik od krvarenja. Poluvijek rekombinantnog antitrombina može se promijeniti kod istodobnog liječenja tim antikoagulansima zbog promijenjene metaboličke izmjene antitrombina. Stoga, istodobna primjena antitrombina s heparinom, heparinom niske molekulske težine ili drugi antikoagulansima koji potenciraju antikoagulantnu aktivnost antitrombina kod bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja, mora se motriti klinički i biološki.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni su ograničeni klinički podaci o primjeni antitrombina alfa kod trudnica. Raspoloživi podaci ne upućuju na štetne učinke za majku ili dijete. Ispitivanja provedena na štakorima nisu upućivala na štetne učinke na porod, ni na razvoj embrija/fetusa ni postnatalni razvoj. Međutim, zbog razlike u farmakokinetičkim svojstvima ovog lijeka kod trudnih bolesnica naspram onih koje nisu trudne, u ovom trenutku nije moguće dati preporuke za doziranje u trudnoći (vidjeti dio 4.4). Stoga se antitrombin alfa ne smije primjenjivati u trudnica.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se antitrombin alfa ili njegovi metaboliti u ljudsko mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Nužno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom ATryn uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih informacija o mogućim učincima antitrombina alfa na plodnost muškaraca i žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije relevantno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima su omaglica, glavobolja, krvarenje, mučnina, krvarenje na mjestu uboda u venu, krvarenje nakon zahvata i iscjedak iz rane.

Najozbiljnije prijavljene nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima su krvarenje i krvarenje nakon zahvata.

Tabelarni prikaz nuspojava

U kliničkim ispitivanjima koja su uključivala bolesnike s urođenim nedostatkom antitrombina (n=35), prijavljena je jedna blaga nuspojava, „svrbeža na mjestu primjene” vezano uz liječenje lijekom ATryn.

U drugim kliničkim ispitivanjima s bolesnicima koji su operirali srce, a imali su stečeni nedostatak antitrombina (n=118) i zdravim dobrovoljcima (n=102), prijavljene nuspojave povezane s liječenjem lijekom ATryn koje su opažene više od jedan puta navedene su u tablici niže prema klasifikaciji organskih sustava.

Nuspojave su navedene u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definirane kao: često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojave
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica Glavobolja

Krvožilni poremećaji	Često	Krvarenje
Poremećaji probavnog sustava	Često	Mučnina
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Krvarenje na mjestu uboda u venu
	Manje često	Osjećaj vrućine Eritem na mjestu infuzije Bol na mjestu infuzije Osip na mjestu infuzije Modrica na mjestu uboda u venu
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Često	Krvarenje nakon zahvata Iscjedak iz rane

Nisu otkrivena antitijela na antitrombin alfa do 90 dana nakon liječenja lijekom ATryn.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema prijavljenih slučajeva predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotici; heparinska grupa; ATK oznaka: B01AB02.

Mehanizam djelovanja

Antitrombin, glikoprotein od 58 kD, 432 aminokiseline, spada u superobitelj serpina (inhibitora serin proteaze). To je jedan od najvažnijih prirodnih inhibitora koagulacije krvi. Faktori koji su najsnažnije inhibirani su trombin i faktor Xa, ali i faktori kontaktne aktivacije, intrinzičnog sustava i kompleks faktora VIIa/ tkivnog faktora. Aktivnost antitrombina uvelike se pojačava heparinom, a antikoagulantni učinci heparina ovise o prisutnosti antitrombina.

Antitrombin sadrži dvije funkcionalno važne domene. Prva sadrži reaktivni centar i osigurava mjesto cijepanja proteinaza poput trombina, što je preduvjet za stvaranje stabilnog kompleksa inhibitora i proteinaze. Druga je domena vezanja glikozaminoglikana koja je odgovorna za interakciju s heparinom i srodnim tvarima, što ubrzava inhibiciju trombina. Kompleksi inhibitora i enzima koagulacije se eliminiraju pomoću retikuloendotelnog sustava.

Normalna antitrombinska aktivnost kod odraslih je 80 - 120% (0,8-1,2 IU/ml) a razina kod novorođenčadi je 40 - 60% (0,4-0,6 IU/ml).

Klinička djelotvornost i sigurnost

U formalnom kliničkom ispitivanju u kojem su korišteni serijski pregledi duplex ultrazvukom, pokazalo se da je antitrombin alfa djelotvoran u sprječavanju tromboembolijskih događaja kod četrnaestoro bolesnika s urođenim nedostatkom antitrombina u klinički visokorizičnim situacijama. Dobiveni su dodatni podaci od niza bolesnika u programu milosrdne primjene.

Ovaj lijek je odobren u "iznimnim okolnostima". To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon intravenske primjene lijeka ATryn (intravenska bolus doza od 50 IU/kg ili 100 IU/kg tjelesne težine) bolesnicima s urođenim nedostatkom antitrombina bez kliničkih simptoma tromboze i koji ne dobivaju heparin, prirast po jedinici doze bio je $2,07 \pm 1,54$ %/IU/kg tjelesne težine (srednja vrijednost \pm SD). Populacijski farmakokinetički parametri za lijek ATryn izvedeni iz istog ispitivanja pokazali su (srednja vrijednost \pm SD):

- Površina ispod krivulje: $587,88 \pm 1,63$ (% x h)
- Poluvijek distribucije: $1,74 \pm 1,28$ h, poluvijek eliminacije: $10,16 \pm 1,28$ h.
- Srednje vrijeme zadržavanja: $8,57 \pm 1,24$ h
- Klirens: $0,665 \pm 0,0493$ l/h (srednja vrijednost \pm SE)

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Glicin
Natrijev citrat
Natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice: 4 godine.

Nakon rekonstitucije, s mikrobiološkog gledišta, ovaj lijek treba odmah primijeniti. Međutim, kemijska i fizikalna stabilnost dokazana je tijekom 3 sata nakon rekonstitucije i 8 sati nakon razrjeđivanja na temperaturi koja nije prelazila 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak u bočici (staklo tip I) sa čepom (silikonizirana brombutil guma) i zaštitnim zatvaračem (aluminij) te kapičicom na otkidanje (plastika).

Veličine pakiranja od 1, 10 ili 25 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ovaj lijek namijenjen je isključivo za jednokratnu primjenu.

Rekonstitucija/razrjeđivanje

Prije rekonstitucije bočice treba dovesti na temperaturu koja ne prelazi 25°C. Prašak treba rekonstituirati s 10 ml vode za injekcije koja se ubrizga niz stijenku bočice te blago zavrtjeti (ne tresti) kako bi se spriječilo stvaranje pjene.

Rekonstituirani lijek treba vizualno pregledati za prisutnost čestica i/ili promjenu boje prije primjene. Otopina treba biti blijedožuta, bistra do blago opalescentna. Ne smiju se koristiti otopine koje su замуćene ili sadrže taloge.

Rekonstituiranu otopinu treba upotrijebiti odmah i ne više od 3 sata nakon rekonstitucije.

Za razrjeđenje na koncentraciju koja je odgovarajuća za primjenu, može se dodati otopina natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%).

Primjena

Nakon potpunog otapanja, rekonstituirani lijek može se uvući u sterilnu jednokratnu štrcaljku. Rekonstituirani lijek treba primijeniti intravenskom infuzijom pomoću sterilne jednokratne štrcaljke ili infuzijske vrećice s ugrađenim filtrom veličine pora od 0,22 mikrona. Sadržaj štrcaljki treba primijeniti odmah i ne više od 3 sata nakon rekonstitucije. Ako je razrijeđena, otopina pripremljena u infuzijskim vrećicama treba se primijeniti odmah i ne više od 8 sati nakon razrjeđivanja. Utvrđena je kompatibilnost s PVC infuzijskim cijevima s ugrađenim filtrima.

Odlaganje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijali potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/1/06/355/001-003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. srpnja 2006.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. srpnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen, Nizozemska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
 - Prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka ATryn u promet, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora u svakoj državi članici s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući medije komunikacije, modalitete distribucije i sve druge aspekte programa.

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike ima za cilj povećanje svijesti o potencijalnim problemima s djelotvornošću koji su posljedica primjene lijeka ATryn izvan uvjeta odobrenja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet pobrinut će se da u svakoj državi članici gdje se ATryn nalazi na tržištu, svi zdravstveni radnici od kojih se očekuje propisivanje i primjena lijeka ATryn imaju pristup / dobiju sljedeći edukacijski paket:

- Edukacijski materijal za liječnike (vodič)
- Sažetak opisa svojstava lijeka

Edukacijski materijal za liječnike sadržavat će sljedeće ključne elemente:

- Informacije o trenutno registriranim indikacijama i populaciji, uključujući informaciju da lijek nije indiciran u pedijatrijskoj populaciji.
- Informacije koje se odnose na nastale probleme s djelotvornošću povezane s primjenom lijeka ATryn izvan uvjeta odobrenja, posebice u pedijatrijskoj populaciji.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
<p>Plan ispitivanja GTC AT HD 012-04: Multicentrično, multinacionalno ispitivanje za ocjenu sigurnosti i djelotvornosti antitrombina alfa kod bolesnika s nasljednim nedostatkom antitrombina (AT) u visokorizičnim situacijama za trombozu.</p> <p>Podneseni su rezultati završenog ispitivanja GTC AT HD 012-04 i posebno rezultati ispitivanja kod trudnica liječenih u peripartalnom razdoblju. Podnijet će se i izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet u svrhu proširenja indikacija i doziranja za trudnice.</p>	31.03.2020.
<p>Praćenje nakon stavljanja lijeka u promet</p> <p>a) Prije stavljanja u promet u bilo kojoj zemlji članici EU, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će uspostaviti program praćenja nakon stavljanja lijeka u promet u svrhu prikupljanja sljedećih podataka o bolesnicima s urođenim nedostatkom AT-a koji su liječeni lijekom ATryn</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demografski podaci • Indikacija • Doziranje • Trajanje liječenja • Prethodno liječenje lijekom ATryn • Primjena antikoagulansa • Nuspojave lijeka uključujući izostanak djelotvornosti • Razvoj antitijela <p>Liječnike treba potaknuti da uključe bolesnike u program praćenja, a rezultate praćenja treba navesti u ažuriranom EU-RMP-u ili u vrijeme godišnje ponovljene procjene, što god od toga je prvo.</p> <p>b) Prije stavljanja lijeka u promet u bilo kojoj zemlji članici EU, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će uspostaviti program</p>	31.03.2018.

Opis	Do datuma
<p>imunološkog praćenja i liječnicima omogućiti provedbu pretraga na antitijela za antitijela na lijek ATryn. To testiranje antitijela treba provesti na zahtjev liječnika i kada nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet primi izvješće koje upućuje na moguću imunološku reakciju ili izostanak djelotvornosti.</p> <p>c) Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će osigurati da materijali dani liječnicima pružaju informacije o programu praćenja nakon stavljanja lijeka u promet i o programu imunološkog praćenja.</p> <p>To praćenje nakon stavljanja lijeka u promet će se vršiti sve dok se ne uključi 40 bolesnika.</p>	

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (1, 10 ILI 25 BOČICA)

1. NAZIV LIJEKA

ATryn 1750 IU prašak za otopinu za infuziju
antitrombin alfa (rDNK)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica nominalno sadrži 1750 IU anitrombina alfa*. Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 175 IU antitrombina alfa.
* rekombinantni ljudski antitrombin.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
Glicin
Natrijev klorid
Natrijev citrat

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za infuziju (1750 IU)
1 bočica
10 bočica
25 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u venu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies

3 Avenue des Tropiques

ZA de Courtaboeuf

91940 Les Ulis

Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/355/001

EU/1/06/355/002

EU/1/06/355/003

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica na bočici

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ATryn 1750 IU prašak za otopinu za infuziju
antitrombin alfa (rDNK)
Za primjenu u venu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1750 IU antitrombina alfa

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku.

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

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

ATryn 1750 IU prašak za otopinu za infuziju antitrombin alfa (rDNK)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ATryn i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ATryn
3. Kako primjenjivati ATryn
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ATryn
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ATryn i za što se koristi

ATryn sadrži antitrombin alfa koji je sličan prirodnom ljudskom antitrombinu. Antitrombin u tijelu blokira trombin, tvar koja igra središnju ulogu u procesu zgrušavanja krvi.

Ako imate urođeni nedostatak antitrombina, razina antitrombina u vašoj krvi je niža od normale. To može rezultirati većom sklonošću za stvaranje ugrušaka u krvnim žilama. To može biti u žilama nogu (tromboza dubokih vena) ili u drugim žilama tijela (tromboembolija). Ta se sklonost zgrušavanju dodatno povećava kod većih kirurških zahvata. Zato je bitno da se razina antitrombina u krvi u tim situacijama održava na dostatnoj razini.

Ovaj lijek se koristi kod bolesnika koji imaju „urođeni nedostatak antitrombina” (naslijeđene niske razine proteina antitrombina). Koristi se kad bolesnici imaju operaciju kako bi se spriječili problemi uzrokovani stvaranjem krvnih ugrušaka u žilama. Obično se daje zajedno s heparinom ili heparinom niske molekulske težine (drugim lijekom koji pomaže spriječiti stvaranje krvnih ugrušaka).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ATryn

Nemojte primjenjivati ATryn:

- ako ste alergični na antitrombin alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ste alergični na kozje proizvode budući da se antitrombin alfa proizvodi u mlijeku transgenskih koza tehnologijom rekombinantne DNK (rDNK).

Upozorenja i mjere opreza

Ako imate koprivnjaču, područja s crvenilom i oticanjem koja svrbe po cijeloj koži, stezanje u prsnom košu, piskanje pri disanju (otežano disanje), odmah se obratite svojem liječniku jer to mogu biti simptomi teške alergijske reakcije. Za provjeru jeste li razvili alergijsku reakciju možda će se izvaditi i testirati krv prije i neko vrijeme nakon liječenja lijekom ATryn.

Djeca i adolescenti

Nisu dostupne informacije o primjeni lijeka ATryn kod bolesnika mlađih od 18 godina. Ovaj lijek se zato ne smije koristiti ako ste mlađi od 18 godina.

Ostali lijekovi i ATryn

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Kada se ATryn primjenjuje zajedno s heparinom (lijek protiv zgrušavanja krvi) ili nekim drugim lijekovima protiv zgrušavanja, to može povećati rizik od krvarenja. Zato će Vaš liječnik pomno motriti primjenu ovog lijeka kada se primjenjuje zajedno s tim lijekovima protiv zgrušavanja.

Trudnoća i dojenje

ATryn nije indiciran za primjenu kod trudnica. Nije poznato je li prisutan u majčinom mlijeku. Zato se tijekom liječenja ovim lijekom ne preporuča dojenje.

ATryn sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 1,65 mmol (ili 37,9 mg) natrija po bočici. To treba uzeti u obzir u bolesnika na prehrani s kontroliranim unosa natrija.

3. Kako primjenjivati ATryn

Vaše liječenje će započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s urođenim nedostatkom antitrombina.

Zdravstveni radnik će pripremiti otopinu antitrombina alfa koja će Vam se dati u venu. Kako bi se spriječilo stvaranje krvnih ugrušaka, lijek će Vam se i dalje davati dok Vaš liječnik ne odredi da je sigurno prekinuti liječenje.

Ako primite više lijeka ATryn nego što ste trebali

Liječnik će Vas prema potrebi liječiti ako imate bilo kakve posebne nuspojave.

Ako prestanete primjenjivati ATryn

Mogućnost prekida liječenja razmotrite sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih dodatnih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ako imate koprivnjaču, područja s crvenilom i oticanjem koja svrbe po cijeloj koži, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju (otežano disanje), odmah se obratite svojem liječniku jer to mogu biti simptomi teške alergijske reakcije.

U ispitivanjima s lijekom ATryn prijavljene su sljedeće nuspojave:

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba) su:

- svrbež na mjestu infuzije
- omaglica
- glavobolja
- krvarenje (na mjestu infuzije ili nakon operacije)
- mučnina

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba) su:

- osjećaj vrućine
- reakcije na mjestu davanja infuzije, poput boli, stvaranja modrica i crvenila

Prijavlivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ATryn

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Neotvorene bočice:

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Rekonstituirane/razrijeđene otopine:

Nakon rekonstitucije, s mikrobiološkog gledišta, ovaj lijek treba odmah primijeniti. Međutim, kemijska i fizikalna stabilnost dokazana je tijekom 3 sata nakon rekonstitucije i 8 sati nakon razrijeđivanja na temperaturi koja nije prelazila 25°C.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ATryn sadrži

Djelatna tvar je antitrombin alfa*: 1750 IU. Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 175 IU antitrombina alfa.

Specifična aktivnost lijeka ATryn je približno 7 IU/mg proteina.

*rekombinantni ljudski antitrombin proizveden u mlijeku transgenskih koza tehnologijom rekombinantne DNK (rDNK).

Ostali sastojci su: glicin, natrijev klorid, natrijev citrat

Kako ATryn izgleda i sadržaj pakiranja

ATryn se isporučuje kao prašak za otopinu za infuziju (1750 IU praška u bočici).

Prašak je bijel do bjelkast.

Veličine pakiranja od 1, 10 ili 25 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

MedImmune Pharma BV Lagelandseweg 78 6545 CG Nijmegen, Nizozemska.

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.
Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Ovaj lijek namijenjen je isključivo za jednokratnu primjenu.

Rekonstitucija/razrjeđivanje

Prije rekonstitucije bočice treba dovesti na temperaturu koja ne prelazi 25°C. Prašak treba rekonstituirati s 10 ml vode za injekcije koja se ubrizga niz stijenku bočice te blago zavrtjeti (ne tresti) kako bi se spriječilo stvaranje pjene.

Rekonstituirani lijek treba vizualno pregledati za prisutnost čestica i/ili promjenu boje prije primjene. Otopina treba biti blijedožuta, bistra do blago opalescentna. Ne smiju se koristiti otopine koje su замуćene ili sadrže taloge.

Bočice treba upotrijebiti odmah i najviše 3 sata nakon rekonstitucije.

Za razrjeđenje na koncentraciju koja je odgovarajuća za primjenu, može se dodati otopina natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%).

Primjena

Nakon potpunog otapanja, rekonstituirani lijek može se uvući u sterilnu jednokratnu štrcaljku. Rekonstituirani lijek treba primijeniti intravenskom infuzijom pomoću sterilne jednokratne štrcaljke ili infuzijske vrećice s ugrađenim filtrom veličine pora od 0,22 mikrona. Sadržaj štrcaljki treba primijeniti odmah i ne više od 3 sata nakon rekonstitucije. Ako je razrijeđena, otopina pripremljena u infuzijskim vrećicama treba se primijeniti odmah i ne više od 8 sati nakon razrjeđivanja. Utvrđena je kompatibilnost s PVC infuzijskim cijevima s ugrađenim filtrima.

Odlaganje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijali potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Terapijski cilj liječenja antitrombinom alfa je povećati i održati aktivnost antitrombina na 80-120% od normale (0,8 - 1,2 IU/ml) tijekom cijelog liječenja.

Početno liječenje počinje udarnom dozom koja cilja razinu aktivnosti antitrombina od 100%. Ova početna udarna doza temelji se na tjelesnoj težini i aktivnosti antitrombina prije liječenja.

Potrebna udarna doza određuje se prema sljedećoj formuli:

Udarna doza (IU) = [(100 – razina aktivnosti AT kod bolesnika prije liječenja u %) / 2,28] x tjelesna težina u kg

Uobičajena udarna doza kod kirurških bolesnika (početna aktivnost AT 50%, tjelesna težina 75 kg) s urođenim nedostatkom antitrombina u situacijama kliničkog rizika je 20-25 IU/kg tjelesne težine. Udarnu dozu treba dati kao 15-minutnu infuziju neposredno nakon uvođenja infuzije održavanja.

Potrebna održavanja za kirurške bolesnike daje se kao kontinuirana infuzija i određuje se sljedećom formulom:

Doza održavanja (IU/sat) = [(100 – razina aktivnosti AT kod bolesnika prije liječenja u %) /10,22] x tjelesna težina u kg

Uobičajena doza održavanja kod kirurških bolesnika s urođenim nedostatkom antitrombina u situacijama kliničkog rizika je 4-5 IU/kg/h. U potrošnim stanjima (npr. opsežna operacija, istodobno primanje heparina), stvarna doza može biti viša. Preporuke za terapijsko praćenje i prilagodbu doze pogledati u nastavku. Liječenje treba nastaviti sve dok se rizik od venske tromboembolije ne smanji i/ili ne uspostavi učinkovita daljnja antikoagulacija.

Terapijsko praćenje i prilagodba doze

Dozu treba prilagoditi na osnovi laboratorijskih mjerenja aktivnosti antitrombina. Odgovor se može razlikovati od bolesnika do bolesnika uz postizanje različitih razina in vivo povrata i različitih poluvijekova. Česte procjene aktivnosti antitrombina i prilagodbe doze možda će biti potrebne na početku liječenja i neposredno nakon operacije.

Nakon početka infuzije doze održavanja, treba izvaditi krv za određivanje razine aktivnosti AT-a 45 minuta nakon početka davanja infuzije udarne doze. U slučaju da je razina aktivnosti AT-a između 80% i 120% (0,8 - 1,2 IU/ml) ne treba podešavati dozu. U slučaju da je razina aktivnosti AT-a manja od 80%, treba povećati brzinu infuzije održavanja za 50%. U slučaju da je razina aktivnosti AT-a viša od 120%, treba smanjiti brzinu infuzije za 30%. Potrebno je provjeriti razinu aktivnosti AT-a 30 minuta nakon bilo kakve promjene brzine infuzije ili četiri sata nakon postizanja vrijednosti unutar ciljnog raspona. Nakon toga treba provjeravati aktivnost antitrombina 1-2 puta dnevno i sukladno tome prilagođavati dozu. Razina aktivnosti antitrombina treba se održavati iznad 80% tijekom cijelog liječenja, osim ako klinički podaci upućuju na drukčiju učinkovitu razinu.

Moguće je da kirurški zahvat utječe na razinu aktivnosti AT-a. Zato nakon operacije treba obaviti dodatnu provjeru razine aktivnosti AT-a. Ako je razina aktivnosti ispod 80%, može se dati 15-minutna bolus infuzija AT-a kako bi se brzo ponovno uspostavila razina aktivnosti AT-a. Doza se može izračunati koristeći aktivnost AT-a nakon operacije u navedenoj formuli za udarnu dozu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka ATryn u djece i adolescenata (<18 godina) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Pedijatrijske razine antitrombina mogu se razlikovati od razina u odraslih, pogotovo za novorođenčad.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Udarnu dozu treba dati kao 15-minutnu infuziju neposredno nakon uvođenja infuzije održavanja.