

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ATryn 1750 SV pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons nomināli satur 1750 SV* alfa antitrombīna (*antithrombin alfa*) **. Pēc sagatavošanas 1 ml šķīduma satur 175 SV alfa antotrombīna.

ATryn specifiskā aktivitāte ir aptuveni 7 SV/mg proteīna.

* aktivitāti (SV) nosaka, izmantojot Eiropas Farmakopejas hromogēnās noteikšanas metodi.

** rekombinants cilvēka antitrombīns, kas saražots transgēno kazu pienā ar rekombinantu DNS tehnoloģiju (rDNS).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 38 mg (1,65 mmol) nātrija / 10 ml flakonā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.
Pulveris ir baltā vai gandrīz baltā krāsā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ATryn ir indicēts vēnu trombolīza profilaksei, operējot pieaugušos pacientus ar iedzimtu antitrombīna deficītu. Tas parasti tiek nozīmēts kopā ar heparīnu vai arī zemas molekulmasas heparīnu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk ārsta, kuram ir pieredze pacientu ar iedzimtu antitrombīna deficītu ārstēšanā, uzraudzībā.

Devas

Sakarā ar alfa antitrombīna un no plazmas iegūta antitrombīna atšķirībām, terapijā jāievēro specifiski devu ieteikumi, kas aprakstīti turpmāk. Iedzimta antitrombīna deficīta terapijā devas un terapijas ilgums katram pacientam jāordinē individuāli, ņemot vērā ģimenes anamnēzi attiecībā uz tromboembolijas gadījumiem, reālos klīniskos riska faktorus un laboratorisko izmeklējumu rezultātus.

Ievadāmo alfa antitrombīna vienību skaitu izsaka Starptautiskajās Vienībās (SV), kas saistītas ar spēkā esošo VVAO antitrombīna koncentrāta standartu. Antitrombīna (AT) aktivitāti plazmā izsaka vai nu kā procentuālu attiecību (atbilstoši cilvēka plazmai), vai Starptautiskajās Vienībās (atbilstoši Starptautiskajam Standartam, kas nosaka antitrombīna aktivitāti plazmā). Viena antitrombīna

aktivitātes Starptautiskā Vienība (SV) ir ekvivalenta antitrombīna daudzumam vienā mililitrā normālas cilvēka plazmas. Nepieciešamās alfa antitrombīna devas aprēķina pamatā ir antitrombīna aktivitāte plazmā pirms terapijas un ķermeņa masa.

Alfa antitrombīna terapijas mērķis ir paaugstināt antitrombīna aktivitāti līdz 80 – 120% no normālās (0,8 – 1,2 SV/ml) un uzturēt to terapijas laikā.

Sākotnējai terapijai ordinē piesātinošu devu, kuras mērķis ir sasniegt 100% antitrombīna aktivitātes līmeni. Šīs sākotnējās piesātinošās devas lielumu nosaka ķermeņa masa un antitrombīna aktivitāte pirms terapijas.

Nepieciešamās piesātinošās devas lielumu nosaka pēc šādas formulas:

Piesātinošā deva (SV) = [(100 – pacienta AT aktivitāte % pirms terapijas)/2,28] x Ķermeņa masa kg

Parastā ķirurģisko pacientu ar iedzimtu antitrombīna deficītu (sākotnējā AT aktivitāte — 50 %, ķermeņa masa — 75 kg) piesātinošā deva klīniska riska situācijās ir 20-25 SV/kg ķermeņa masas. Piesātinošā deva jāievada 15 minūšu ilgās infūzijas veidā, pēc kā nekavējoties jāsāk uzturoša infūzija.

Ķirurģiskiem pacientiem nepieciešamās uzturošās devas lielumu, ko ievada nepārtrauktas infūzijas veidā, nosaka pēc šādas formulas:

Uzturošā deva (SV/stundā) = [(100 – pacienta AT aktivitāte % pirms terapijas) /10,22] x Ķermeņa masa kg

Parastā ķirurģisko pacientu ar iedzimtu antitrombīna deficītu uzturošā deva klīniska riska situācijās ir 4–5 SV/kg ķermeņa masas stundā. Konsumptīvos stāvokļos (piemēram, nozīmīgas ķirurģiskas manipulācijas, vienlaicīga heparīna lietošana) faktiskā deva var būt lielāka. Skatīt turpmākos ieteikumus par terapeitisko monitoringu un devas korekciju. Ārstēšana jāturpina, līdz venozā tromboembolisma risks ir samazināts un/vai efektīva antikoagulācijas kontrole ir sasniegta.

Terapeitiskā kontrole un devas korekcija

Devu jākorrigē, pamatojoties uz antitrombīna aktivitātes laboratoriskajiem mērījumiem. Reakcija atsevišķiem pacientiem var variēt, sasniedzot atšķirīgus reģenerācijas līmeņus *in vivo*, kā arī atšķirīgus pusperiodus. Terapijas sākumā un tūlīt pēc ķirurģiskām manipulācijām var būt nepieciešama bieža antitrombīna aktivitātes novērtēšana un devas koriģēšana.

Pēc uzturošās devas infūzijas sākuma AT aktivitātes noteikšanai asinis jānoņem 45 minūtes pēc piesātinošās devas infūzijas sākuma. Ja AT aktivitāte ir robežās starp 80% un 120% (0,8-1,2 SV/ml), deva nav jākorrigē. Gadījumā, ja AT aktivitāte ir zem 80%, uzturošās devas infūzijas ātrumu palielina par 50 %. Gadījumā, ja AT aktivitāte pārsniedz 120 %, infūzijas ātrumu samazina par 30%. AT aktivitāti kontrolē 30 minūtes pēc jebkurām infūzijas ātruma izmaiņām vai pēc 4 stundām gadījumā, ja aktivitāte ir mērķa robežās. Turpmāk antitrombīna aktivitāte jākontrolē 1–2 reizes dienā un jāveic atbilstošās devas korekcijas. Ja vien klīniskā informācija nenorāda citu efektīvu līmeni, terapijas laikā antitrombīna aktivitāte jāuztur virs 80%.

Iespējams, ka AT aktivitāti ietekmē ķirurģiskas manipulācijas. Tādējādi pēc ķirurģiskas iejaukšanās ir jāveic AT aktivitātes papildu kontrole. Gadījumā, ja aktivitāte ir zemāka par 80%, lai ātri atjaunotu AT aktivitāti, var ievadīt 15 minūtes ilgu AT infūziju *bolus* veidā. Devu iespējams aprēķināt, izmantojot AT aktivitātes lielumu pēc ķirurģiskās iejaukšanās un iepriekš norādīto formulu, pēc kuras aprēķina piesātinošo devu.

Pediatriskā populācija

ATryn drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem (<18 gadi) nav pierādīta. Dati nav pieejami. Antitrombīna līmeņi bērniem var atšķirties no pieaugušo līmeņiem, it īpaši jaundzimušajiem.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Piesātinošā deva jāievada 15 minūšu laikā infūzijas veidā, pēc kuras nekavējoties jāuzsāk uzturošā infūzija.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām .

Paaugstināta jutība pret kazas izcelsmes proteīniem vai kazas piena sastāvdaļām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutības reakcijas

Līdzīgi kā jebkuram intravenozi ievadāmam proteīnu izcelsmes produktam, ir iespējamās alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijas. Visā infūzijas laikā pacienti intensīvi jākontrolē un rūpīgi jānovēro attiecībā uz jebkuriem simptomiem. Pacienti jāinformē par agrīnajām paaugstinātas jutības reakciju izpausmēm, tai skaitā nātreni, ģeneralizētu nātreni, spiedošu sajūtu krūšu kurvī, aizsmakumu, hipotensiju un anafilaksi. Ja pēc zāļu ievadīšanas novēro šādus simptomus, pacientiem jāinformē savs ārsts. Šoka gadījumā jāordinē standarta terapija.

Pacientus, kuri ir ārstēti ar šīm zālēm, ir jākontrolē attiecībā uz iespējamām klīniskām imunoloģiskām reakcijām. Ir jākontrolē antivielu stāvoklis un jāziņo par kontroles rezultātiem.

Pieredze par atkārtotu ārstēšanu ar šīm zālēm ir ļoti ierobežota. Šādās situācijās ārkārtīgi nozīmīga ir stingra imunoloģisko reakciju uzraudzība.

Grūtniecība

Sakarā ar ATryn farmakokinētikas atšķirībām grūtniecības periodā, salīdzinot ar pacientiem, kuriem nav grūtniecības, nav dotas devu rekomendācijas grūtniecības periodā, kā arī pirms- un pēcdzemdību periodā.

Lietošana vienlaicīgi ar a antikoagulantiem.

Klīniskā un bioloģiskā uzraudzība gadījumā, ja antitrombīnu lieto kopā ar heparīnu, mazmolekulāru heparīnu vai citiem antikoagulantiem, kuri potencē antitrombīna antikoagulējošo aktivitāti:

- lai pareizi koriģētu antikoagulanta devu un novērstu pārmērīgu hipokoagulāciju, regulāri, ar īsiem intervāliem, jo īpaši pirmajās minūtēs/stundās pēc antitrombīna lietošanas sākuma jākontrolē antikoagulācijas spēja (APL un, kad iespējams, antifaktora Xa aktivitāte);
- lai koriģētu individuālo devu, reizi dienā jānosaka antitrombīna koncentrācija. Jāievēro antitrombīna koncentrācijas samazinājuma risks, kas saistīts ar ilgstošu terapiju ar nefrakcionētu heparīnu.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur 1,65 mmol (vai 37,9 mg) nātrija flakonā. Jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Antitrombīna aizvietošana laikā, kad ordinēti antikoagulanti, kuri potencē antitrombīna antikoagulējošo aktivitāti (piemēram, heparīns vai mazmolekulārs heparīns), var palielināt asiņošanas risku. Rekombinēta antitrombīna pusperiodu var ietekmēt vienlaicīga terapija ar šiem

antikoagulantiem, kas saistīta ar antitrombīna aprites izmaiņām. Tādējādi pacienti, kuriem paaugstināta asiņošanas riska apstākļos vienlaicīgi ievada antitrombīnu un heparīnu, mazmolekulāru heparīnu vai citus antikoagulantus, kas potencē antitrombīna antikoagulējošo aktivitāti, ir klīniski un bioloģiski jākontrolē. Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ir pieejami ierobežoti dati par alfa antitrombīna lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem (žurkā) neliecina par kaitīgu ietekmi uz dzemdībām, embrionālo/augļa un postnatālo attīstību. Pieejamie dati neliecina par kaitīgu ietekmi uz māti vai jaundzimušo. Tomēr, sakarā ar to, ka šo zāļu farmakokinētikas raksturojums, salīdzinot grūtnieces un sievietes, kurām grūtniecība nav iestājusies, atšķiras, pašlaik nekādus devu ieteikumus grūtniecēm sniegt nav iespējams (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šī iemesla dēļ alfa antitrombīnu nedrīkst lietot grūtniecēm.

Barošana ar krūti

Nav zināms vai alfa antitrombīns vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku bērnam, kas tiek barots ar krūti. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/aturēties no ATryn terapijas, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav pieejama informācija par alfa antitrombīna iespējamo ietekmi uz vīriešu un sieviešu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos, ir reibonis, galvassāpes, asiņošana, slikta dūša, asiņošana vēnas punkcijas vietā, asiņošana pēc procedūras un brūces sekrēcija. Vissmagākās ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos ir asiņošana un asiņošana pēc procedūras.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos, kuros tika iekļauti pacienti ar iedzimtu antitrombīna deficītu (n=35), ir aprakstīta viena ar ATryn terapiju saistīta nevēlama blakusparādība — “nieze ievades vietā”.

Citos klīniskos pētījumos ar sirds ķirurģijas pacientiem ar iegūtu antitrombīna deficītu (n=118) un veseliem brīvprātīgajiem (n=102), aprakstītās nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar ATryn terapiju un ir novērotas vairāk kā vienu reizi, sistematizējot pēc orgānu grupas, ir uzskaitītas turpmākajā tabulā.

Nelabvēlīgās reakcijas ir uzskaitītas tālāk pēc orgānu sistēmas klases un absolūtā biežuma. Biežums ir definēts šādi: bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$).

MedDRA orgānu sistēmu klase	Biežuma kategorija	Nelabvēlīgās reakcijas
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Reibonis galvassāpes
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Asiņošana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Nelabums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas	Bieži	Asiņošana vēnas punkcijas vietā

vietā	Retāk	Karstuma sajūta Apsārtums infūzijas vietā Sāpes infūzijas vietā Izsitumi infūzijas vietā Zilumi vēnas punkcijas vietā
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītās komplikācijas	Bieži	Asiņošana pēc procedūras Izdalījumi no brūces

Līdz pat 90 dienām pēc terapijas ar ATryn antivielas pret alfa antitrombīnu nav atrastas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumi nav aprakstīti.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antitrombotiskie līdzekļi: heparīna grupa. ATĶ kods: B01AB02.

Darbības mehānisms

Antitrombīns, 58 kD, 432 aminoskābju glikoproteīns, pieder serpīnu (serīna proteāzes inhibitoru) klasei. Tas ir viens no nozīmīgākajiem dabīgajiem asins koagulācijas inhibitoriem. Faktori, kas tiek inhibēti visspēcīgāk, ir trombīns un faktors Xa. Inhibēti tiek arī kontakta aktivācijas faktori, iekšējā sistēma un faktora VIIa/audu faktora komplekss. Antitrombīna aktivitāti ievērojami pastiprina heparīns, bet heparīna antikoagulējošā iedarbība ir atkarīga no antitrombīna klātbūtnes.

Antitrombīns ietver divas funkcionāli nozīmīgas struktūrvienības. Viena satur reakcijas centru un nodrošina vietu, kur tiek šķeltas proteīnāzes, piemēram, trombīns. Tas ir stabila proteīnāzes inhibitora kompleksa veidošanās priekšnoteikums. Otra struktūrvienība saista glikozaminoglikānu, tā ir atbildīga par mijiedarbību ar heparīnu un tam radniecīgām vielām, kas paātrina trombīna inhibīciju. Inhibitora-koagulācijas enzīma kompleksus šķeļ retikuloendoteliālā sistēma.

Normālā antitrombīna aktivitāte pieaugušajiem ir 80–120% (0,8–1,2 SV/ml), bet jaundzimušajiem tas ir aptuveni 40–60% (0,4–0,6 SV/ml).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Formālā klīniskā pētījumā, izmantojot sērijveida “Duplex” ultraskaņas izmeklējumus, ir pierādīts, ka četrpadsmit pacientiem ar iedzimtu antitrombīna deficītu augsta klīniska riska situācijās alfa antitrombīns ir efektīvs tromboembolijas gadījumu profilaksei. Tika iegūti daži papildus dati no vairākiem pacientiem, izmantojot šīs zāles reti sastopamo slimību ārstēšanai paredzēto zāļu lietošanas programmā.

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka, sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc ATryn intravenozas ievades (50 SV/kg vai 100 SV/kg intravenoza *bolus* deva) pacientiem ar iedzimtu antitrombīna deficītu un bez klīniskiem trombozes simptomiem, neizmantojot heparīnu, pakāpeniskais pieaugums bija $2,07 \pm 1,54\%/SV/kg$ ķermeņa masas (vidēji \pm SD). Šai pašā pētījumā pacientu grupā novērotie ATryn farmakokinētikas parametri (vidēji \pm SD):

- Laukums zem līknes: $587,88 \pm 1,63$ (% x st)
- Izklīdes pusperiods: $1,74 \pm 1,28$ h, eliminācijas pusperiods: $10,16 \pm 1,28$ h
- Vidējais rezidences laiks (MRT): $8,57 \pm 1,24$ h
- Klīrens: $0,665 \pm 0,0493$ l/h (Vidēji \pm SE)

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Glicīns
Nātrija citrāts
Nātrija hlorīds

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni: 4 gadi.

No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles pēc sagatavošanas jāizmanto nekavējoties. Tomēr ir pierādīta ķīmiskā un fiziskā stabilitāte 3 stundas pēc sagatavošanas un 8 stundas pēc atšķaidīšanas temperatūrā, kas nepārsniedz $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pulveris I klases stikla flakonā ar silikonizētas brombutilgumijas aizbāzni, kas aizvākots ar alumīnija izolāciju un noraujamu plastmasas vāciņu.

Iepakojumu lielums ir 1, 10 vai 25 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Sagatavošana/atšķaidīšana

Pirms sagatavošanas flakoniem jāsasilst līdz istabas temperatūrai, kas nepārsniedz 25°C. Pulveri šķīdina 10 ml ūdens injekcijām, ko injicē gar flakona sienu. Lai novērstu putošanos, flakonu viegli pagroza (nekrata).

Pirms ievades sagatavotais preparāts ir vizuāli jāpārbauda attiecībā uz daļiņu klātbūtni un/vai krāsas maiņu. Šķīdumam jābūt nedaudz dzeltenam, dzidram līdz viegli lāsmojošam. Nelietot šķīdumus, kas ir duļķaini vai ar nogulsnēm.

Sagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties un ne vēlāk kā 3 stundas pēc sagatavošanas.

Fizioloģisko nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu var pievienot lai atšķaidītu līdz ievadīšanai piemērotai koncentrācijai.

Ievadīšana

Pēc pilnīgas izšķīšanas, sagatavotas zāles var ievilkt sterilā, vienreizējai lietošanai paredzētā šļircē. Atšķaidītais produkts jāievada intravenozas infūzijas veidā, izmantojot sterilu, vienreizējai lietošanai paredzētu šļirci vai infūzijas maisu ar 0,22 mikronu filtru ievades caurulē. Šļirces saturs ir jāievada nekavējoties un ne vēlāk kā 3 stundu laikā pēc sagatavošanas. Ja šķīdums tiek atšķaidīts, infūzijas maisā sagatavotais šķīdums jāievada uzreiz un ne vēlāk kā 8 stundu laikā pēc atšķaidīšanas. Ir pierādīta saderība ar PVH infūzijas caurulēm ar iekšējo filtru.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/06/355/001-003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2006. gada 28. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 15. jūlijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

PIELIKUMS II

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen, Nīderlande

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI NOSACĪJUMI

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
 - ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms ATryn laišanas tirgū katrā dalībvalstī RAĪ jāvienojas ar valsts kompetento institūciju par izglītojošās programmas saturu un formātu, tajā skaitā, par komunikācijas veidu un materiālu izplatīšanas detaļām, kā arī jebkuriem citiem programmas aspektiem.

Veselības aprūpes speciālistiem paredzēto izglītojošo materiālu mērķis ir palielināt informētību par potenciālajiem efektivitātes jautājumiem, kas izriet no ATryn lietošanas ārpus reģistrētajām (*off-label use*) indikācijām.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā tirgo ATryn, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu parakstīt un lietot ATryn, būtu pieejā/tiek nodrošināta šāda izglītojoša pakete:

- izglītojošs materiāls ārstam (ceļvedis);
- zāļu apraksts.

Zāļu izglītojošajam materiālam jāsaturs šādi galvenie elementi:

- informācija par pašreiz reģistrētajām indikācijām un populāciju, tostarp informācija, ka zāles nav indicētas pediatriškai populācijai;
- informācija par izrietošajiem efektivitātes jautājumiem, kas saistīti ar ATryn lietošanu ārpus reģistrētajām (*off-label use*) indikācijām, it īpaši pediatriksajā populācijā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes datums
<p>Protokols GTC AT HD 012-04: vairākcetru, daudznacionālie pētījumi drošības un efektivitātes noteikšanai antitrombīna alfa un iedzimta antitrombīna (AT) deficīta pacientiem ievērojama riska trombozes situāciju gadījumos.</p> <p>Ir iesniegti pabeigtā pētījuma GTC AT HD 012-04 rezultāti, īpaši rezultāti par grūtniecēm, ārstētām pirms- un pēcdzemdību periodā. Tiks iesniegtas izmaiņas reģistrācijas dokumentācijā, kurā tiks pieprasīta paplašināt indikācijas un dozēšanu grūtniecēm.</p>	31/03/2020
<p>Pēcreģistrācijas uzraudzība</p> <p>a) Pirms produkta ieviešanas jebkurā ES dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašnieks ievieš pēcreģistrācijas uzraudzības programmu informācijas apkopošanai par pacientiem ar antitrombīna deficītu, ārstētiem ar ATryn, iekļaujot:</p> <ul style="list-style-type: none"> • demogrāfiskos datus; • indikācijas; • dozēšanas datus; • ārstēšanas ilgumu; • pirmsārstēšanas datus ar ATryn; • datus par antikoagulantu lietošanu; • datus par zāļu blakusefektiem, t.sk. neefektivitāti; • antivielu veidošanās datus. <p>Ārstiem jāiedrošina pacienti piedalīties uzraudzības programmā, un uzraudzības rezultāti jānodrošina precizētajā ES riska pārvaldības programmā vai arī ikgadējā pārvērtēšanā, atkarībā no tā, kurš pasākums tiek organizēts ātrāk.</p> <p>b) Pirms produkta ieviešanas jebkurā ES dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašnieks ievieš imunoloģiskās uzraudzības programmu, kā arī</p>	31/03/2018

<p>nodrošinās ārstiem antivielu pret anti-ATryn pārbaudes iespējas. Antivielu pārbaude jāveic pēc ārsta pieprasījuma, kā arī tad, kad reģistrācijas apliecības īpašnieks ir saņēmis ziņojumu, kas varētu liecināt par iespējamām imunoloģiskām reakcijām vai medikamenta neefektivitāti.</p> <p>c) Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās, ka ārstiem izsniegtajos materiālos ir sniegta informācija par pēcreģistrācijas uzraudzības programmu un imunoloģisko reakciju uzraudzības programmu.</p> <p>Šī pēcreģistrācijas uzraudzība tiks veikta, līdz uzraudzības programmā būs iesaistīti 40 pacienti.</p>	
--	--

PIELIKUMS III

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS (1, 10 vai 25 FLAKONI)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ATryn 1750 SV pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
Antithrombin alfa (rDNS)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons nomināli satur 1750 SV alfa antitrombīna*. Pēc sagatavošanas 1 ml šķīduma satur 175 SV alfa antitrombīna.

* rekombinants cilvēka antitrombīns

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:
Glicīns
Nātrija hlorīds
Nātrija citrāts

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai (1750 SV)

1 flakons
10 flakoni
25 flakoni

5. LIETOŠANAS IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Flakona marķējums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ATryn 1750 SV pulveris infūzijas šķīduma pagatavošanai
Antithrombin alfa (rDNS)
Intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1750 SV alfa antitrombīna

6. CITA

Uzglabāt ledusskapī.

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

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA LIETOTĀJAM

ATryn 1750 SV pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai Aantithrombin alfa (rDNS)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir ATryn un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ATryn lietošanas
3. Kā lietot ATryn
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ATryn
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir ATryn un kādam nolūkam to lieto

ATryn satur alfa antitrombīnu, kas ir līdzīgs dabiskam cilvēka antitrombīnam. Organismā antitrombīns bloķē trombīnu, vielu, kas spēlē centrālo lomu asins sarecēšanas procesā.

Ja Jums ir iedzimts antitrombīna deficīts, antitrombīna koncentrācija Jūsu asinīs ir zemāka par normālo. Tā rezultātā var pieaugt recekļu veidošanās tendence asinsvados. Tas var notikt Jūsu kāju asinsvados (dziļo vēnu tromboze) vai citos ķermeņa asinsvados (tromboembolija). Pēc lielām ķirurģiskām operācijām recekļu veidošanās risks ir vēl lielāks. Tādējādi ir būtiski, ka šādās situācijās antitrombīna koncentrācija Jūsu asinīs tiek uzturēta pietiekami augstā līmenī.

Šīs zāles tiek lietotas pacientiem, kam ir “iedzimts antitrombīna deficīts” (iedzimts zems proteīna antitrombīna līmenis). Tās lieto pacientiem, kam tiek veikta operācija, lai novērstu problēmas ar asins recekļu veidošanos asinsvados. Tās parasti tiek ievadītas saistībā ar heparīnu vai zema molekulārā svara heparīnu (citas zāles, kas novērš asins recekļu veidošanos).

2. Kas Jums jāzina pirms ATryn lietošanas

Nelietojiet ATryn šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret alfa antitrombīnu vai jebkuru no ATryn palīgvielām.
- Ja Jums ir alerģija pret kazu izcelsmes produktiem, jo alfa antitrombīns tiek ražots transgēno kazu pienā ar rekombinantu DNS tehnoloģiju (rDNS).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Jums ir nātrene, visu ādu pārklāj niezoša tūska vai izsitumi, ir spiedoša sajūta krūšu kurvī, aizsmakums (apgrūtināta elpošana), Jums nekavējoties jāsaazinās ar savu ārstu, jo minētās parādības var būt smagas alerģiskas reakcijas simptomi. Lai noskaidrotu, vai Jums ir alerģiska reakcija, pirms ATryn lietošanas, kā arī kādu laiku pēc tam Jums var veikt asins analīzes.

Bērni un pusaudži

Nav pieejama informācija par ATryn lietošanu pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem. Tāpēc šīs zāles nedrīkst lietot, ja Jūs esat jaunāks par 18 gadiem.

Citas zāles un A Tryn

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ja ATryn lieto kopā ar heparīnu (antitrombotisks līdzeklis) vai citām antitrombotiskām zālēm, var pieaugt asiņošanas risks. Tādējādi, Jūsu ārsts rūpīgi kontrolēs šo zāļu lietošanu, ja tās tiks ievadīts kopā ar minētajām antitrombotiskajām zālēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

ATryn nav indicēts lietošanai grūtniecības laikā. Nav zināms, vai ATryn izdalās ar mātes pienu. Tādējādi šo zāļu terapijas laikā barot ar krūti nav ieteicams.

ATryn satur nātriju

Šīs zāles satur 1,65 mmol (vai 37,9 mg) nātrija flakonā. Jāņem vērā pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

3. Kā lietot ATryn

Jūsu ārstēšana tiks uzsākta ārsta, kuram ir pieredze pacientu ar iedzimtu antitrombīna deficītu ārstēšanā, uzraudzībā.

Jūsu veselības aprūpes speciālists sagatavos alfa antitrombīna šķīdumu, kas jāievada Jums vēnā. Lai pasargātu Jūs no asins recekļu veidošanās, zāles tiks ievadītas, līdz ārsts noteiks, ka ārstēšana var būt droši pārtraukta.

Ja esat lietojis ATryn vairāk nekā noteikts

Ja Jums parādīsies kādas noteiktas blakusparādības, ārsts Jums nozīmēs piemērotu terapiju.

Ja pārtraucat lietot ATryn

Iespēju terapiju pārtraukt Jums jāapspriež ar savu ārstu.

Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, ATryn var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ja Jums parādās nātrene, vai visu ādu pārklāj niezoša tūska vai izsitumi, ir spiediena sajūta krūšu kurvī, aizsmakums (apgrūtināta elpošana), Jums nekavējoties jāsaazinās ar savu ārstu, jo minētās parādības var būt smagas alerģiskas reakcijas.

Pētījumos ar ATryn tika ziņots par šādām blakusparādībām:

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem) ir šādas:

- nieze infūzijas vietā
- reibonis
- galvassāpes
- asiņošana (infūzijas vietā vai pēc operācijas)
- nelabums

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem) ir šādas:

- karstuma sajūta
- reakcijas infūzijas vietā, kā sāpes, hematomas un apsārtums

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt ATryn

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Neatvērti flakoni:

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Sagatavoti/atšķaidīti šķīdumi:

No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles pēc sagatavošanas jāizmanto nekavējoties. Tomēr ir pierādīta ķīmiskā un fiziskā stabilitāte 3 stundas pēc sagatavošanas un 8 stundas pēc atšķaidīšanas temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko ATryn satur

Aktīvā viela ir 1750 SV alfa antitrombīna*: 1750 SV. Pēc sagatavošanas 1 ml šķīduma satur 175 SV alfa antotrombīna.

ATryn specifiskā aktivitāte ir aptuveni 7 SV/mg proteīna.

* rekombinants cilvēka antitrombīns, kas saražots transgēno kazu pienā ar rekombinantu DNS tehnoloģiju (rDNS).

Citas palīgvielas ir: glicīns, nātrijs hlorīds, nātrijs citrāts

ATryn ārējais izskats un iepakojums

ATryn tiek piegādāts kā pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai (1750 SV pulvera flakonā).

Pulveris ir baltā vai gandrīz baltā krāsā.

Iepakojuma lielumi 1, 10 vai 25 flakoni.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

MedImmune Pharma BV Lagelandseweg 78 6545 CG Nijmegen, Nīderlande

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Šīs zāles ir reģistrētas “ārkārtas apstākļos”.

Tas nozīmē, ka sakarā ar to, ka slimība ir ļoti reta, pilnīgu informāciju par šīm zālēm nav iespējams iegūt.

Eiropas Zāļu aģentūra katru gadu izskatīs visu jauno informāciju, kas varētu kļūt pieejama un šī lietošanas instrukcija tiks papildināta pēc vajadzības.

Detalizēta informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā:

<http://www.ema.europa.eu/>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem:

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Sagatavošana/atšķaidīšana

Pirms sagatavošanas flakoniem jāsasilst līdz istabas temperatūrai, kas nepārsniedz 25°C. Pulveri šķīdina 10 ml ūdeni injekcijām, ko injicē gar flakona sienu un, lai novērstu putošanos, flakonu viegli pagroza (nekrata).

Pirms ievades sagatavotais šķīdums ir vizuāli jāpārbauda attiecībā uz daļiņu klātbūtni un/vai krāsas maiņu. Šķīdumam jābūt nedaudz dzeltenam, dzidram līdz viegli lāsmojošam. Nelietot šķīdumus, kas ir duļķaini vai ar nogulsniem.

Flakoni jāizlieto nekavējoties un ne vēlāk kā 3 stundas pēc sagatavošanas.

Lai zāles atšķaidītu līdz ievadei piemērotai koncentrācijai, var pievienot fizioloģisko nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu.

Ievadīšana

Pēc tam, kad zāles ir pilnīgi izšķīdušas, sagatavoto preparātu var ievilkt sterilā, vienreizējai lietošanai paredzētā šļircē. Sagatavotās zāles jāievada intravenozas infūzijas veidā, izmantojot sterilu, vienreizējai lietošanai paredzētu šļirci vai infūzijas maisu ar 0,22 mikronu filtru ievades caurulē. Šļirces saturs ir jāievada nekavējoties un ne vēlāk kā 3 stundu laikā pēc sagatavošanas. Ja šķīdums tiek atšķaidīts, infūzijas maisā sagatavotais šķīdums jāievada uzreiz un ne vēlāk kā 8 stundu laikā pēc atšķaidīšanas. Ir pierādīta saderība ar PVH infūzijas caurulēm ar iekšējo filtru.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Alfa antitrombīna terapijas mērķis ir paaugstināt antitrombīna aktivitāti līdz 80–120% (0,8–1,2 SV/ml) un uzturēt to terapijas laikā.

Sākotnējai terapijai ordinē piesātinošu devu, kuras mērķis ir sasniegt 100% antitrombīna aktivitātes līmeni. Šīs sākotnējās piesātinošās devas lielumu pamato ķermeņa masa un antitrombīna aktivitāte pirms terapijas.

Nepieciešamās piesātinošās devas lielumu nosaka pēc šādas formulas:

Piesātinošā deva (SV) = [(100 – pacienta AT aktivitāte % pirms terapijas)/2,28] x Ķermeņa masa kg

Parastā ķirurģisko pacientu ar iedzimtu antitrombīna deficītu (sākotnējā AT aktivitāte — 50 %, ķermeņa masa — 75 kg) piesātinošā deva klīniska riska situācijās ir 20-25 SV/kg ķermeņa masas. Piesātinošā deva jāievada 15 minūšu ilgās infūzijas veidā, pēc kā nekavējoties jāsāk uzturoša infūzija.

Ķirurģiskiem pacientiem nepieciešamās uzturošās devas, ko ievada nepārtrauktas infūzijas veidā, lielumu nosaka pēc šādas formulas:

Uzturošā deva (SV/stundā) = [(100 – pacienta AT aktivitāte % pirms terapijas) /10,22] x Ķermeņa masa kg

Parastā ķirurģisko pacientu ar iedzimtu antitrombīna deficītu uzturošā deva klīniska riska situācijās ir 4–5 SV/kg ķermeņa masas stundā. Konsumptīvos stāvokļos (piemēram, nozīmīgas ķirurģiskas manipulācijas, vienlaicīga heparīna lietošana) faktiskā deva var būt lielāka. Skatīt turpmākos ieteikumus par terapeitisko monitoringu un devas korekciju. Ārstēšana jāturpina, līdz venozās tromboembolisma risks ir samazināts un/vai efektīva antikoagulācijas kontrole ir sasniegta

Terapeitiskā kontrole un devas korekcija

Devu jākorģē, pamatojoties uz antitrombīna aktivitātes laboratoriskajiem mērījumiem. Reakcija atsevišķiem pacientiem var variēt, pie kam novēro atšķirīgu reģenerāciju *in vivo*, kā arī atšķirīgus pusperiodus. Terapijas sākumā un tūlīt pēc ķirurģiskām manipulācijām var būt nepieciešama bieža antitrombīna aktivitātes novērtēšana un devu koriģēšana.

Pēc uzturošās devas infūzijas sākuma AT aktivitātes noteikšanai asinis jāņņem 45 minūtes pēc piesātinošās devas infūzijas sākuma. Ja AT aktivitāte ir robežās starp 80% un 120% (0,8–1,2 SV/ml), deva nav jākorģē. Gadījumā, ja AT aktivitāte ir zem 80%, uzturošās devas infūzijas ātrumu palielina par 50%. Gadījumā, ja AT aktivitāte pārsniedz 120%, infūzijas ātrumu samazina par 30%. AT aktivitāti kontrolē 30 minūtes pēc jebkurām infūzijas ātruma izmaiņām vai pēc 4 stundām gadījumā, ja aktivitāte ir mērķa robežās. Turpmāk antitrombīna aktivitāte jākontrolē 1–2 reizes dienā un jāveic atbilstošās devas korekcijas. Ja vien klīniskā informācija nenorāda citu efektīvu līmeni, terapijas laikā antitrombīna aktivitāte jāuztur virs 80%.

Iespējams, ka AT aktivitāti ietekmē ķirurģiskas manipulācijas. Tādējādi pēc ķirurģiskas iejaukšanās ir jāveic AT aktivitātes papildu kontrole. Gadījumā, ja aktivitāte ir zemāka par 80%, lai ātri atjaunotu AT aktivitāti, var izdarīt 15 minūtes ilgu AT *bolus* infūziju. Devu iespējams aprēķināt, izmantojot AT aktivitātes lielumu pēc ķirurģiskās iejaukšanās un iepriekš norādīto formulu, pēc kuras aprēķina piesātināšo devu.

Pediātriskā populācija

ATryn drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem (<18 gadi) nav pierādīta. Dati nav pieejami. Antitrombīna līmeņi bērniem var atšķirties no pieaugušo līmeņiem, it īpaši jaundzimušajiem.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Piesātināšā deva jāievada 15 minūšu laikā infūzijas veidā, pēc kuras nekavējoties jāuzsāk uzturošā infūzija.