

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

ATryn 1750 i.e. prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje nominalno 1750 i.e.* antitrombina alfa**.
Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 175 i.e. antitrombina alfa.

Specifična aktivnost zdravila ATryn je približno 7 i.e./mg beljakovin.

* Jakost (i.e.) se določa z uporabo kromogenega testa po Evropski farmakopeji.

** Rekombinantni humani antitrombin se proizvaja z rekombinantno DNA-tehnologijo (rDNA) v mleku transgenskih koz.

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 38 mg (1,65 mmol) natrija na 10 ml vialo.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za pripravo raztopine za infundiranje
Prašek je bel do sivkastobel.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ATryn se uporablja za profilakso venskega tromboembolizma pri operacijah odraslih bolnikov s prirojenim pomanjkanjem antitrombina. Običajno se uporablja v povezavi s heparinom ali heparinom z nizko molekulsko maso.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s prirojenim pomanjkanjem antitrombina.

Odmerjanje

Zaradi razlike v farmakokinetiki antitrombina alfa in antitrombina, pridobljenega iz plazme, morate ob zdravljenju upoštevati natančna priporočila za odmerjanje, opisana spodaj. Pri zdravljenju prirojenega pomanjkanja antitrombina je treba odmerek in trajanje zdravljenja prilagoditi posameznemu bolniku ob upoštevanju družinske anamneze, povezane s

tromboembolijo, ter upoštevanju dejanskih dejavnikov kliničnega tveganja in laboratorijske ocene.

Število uporabljenih enot antitrombina alfa je izraženo v mednarodnih enotah (i.e.), kar se nanaša na trenutni standard WHO za koncentrat antitrombina. Aktivnost antitrombina (AT) v plazmi je izražena kot odstotek (glede na človeško plazmo) ali kot mednarodne enote (glede na mednarodni standard za vsebnost antitrombina v plazmi). Ena mednarodna enota (i.e.) aktivnosti antitrombina je enaka količini antitrombina v enem ml običajne človeške plazme. Izračun potrebnega odmerka antitrombina alfa temelji na aktivnosti antitrombina v plazmi pred zdravljenjem in telesni masi.

Terapevtski namen zdravljenja z antitrombinom alfa je povečati in vzdrževati aktivnost antitrombina med normalno vrednostjo 80–120 % (0,8–1,2 i.e./ml) v času zdravljenja.

Začetno zdravljenje se začne z odmerkom, ki dviguje raven aktivnosti antitrombina proti 100 %. Začetni odmerek se določi glede na telesno maso in raven aktivnosti antitrombina pred zdravljenjem.

Potrebni začetni odmerek določite z uporabo te formule:

Začetni odmerek (i.e.) = [(100 – raven aktivnosti antitrombina pri bolniku pred zdravljenjem v %) / 2,28] x telesna masa v kilogramih

Običajni začetni odmerek pri operiranih bolnikih (osnovna aktivnost antitrombina 50 %, telesna masa 75 kg) s prirojenim pomanjkanjem antitrombina v klinično nevarnih razmerah znaša 20–25 i.e./kg telesne teže. Začetni odmerek je treba dati kot 15 minut trajajočo infuzijo, kateri takoj sledi vzdrževalna infuzija.

Potrebni vzdrževalni odmerek pri operiranih bolnikih se daje kot neprekinjena infuzija, določa pa se s to formulo:

Vzdrževalni odmerek (i.e./uro) = [(100 – raven aktivnosti antitrombina pri bolniku pred zdravljenjem v %) / 10,22] x telesna masa v kilogramih

Običajni vzdrževalni odmerek pri operiranih bolnikih s prirojenim pomanjkanjem antitrombina v klinično nevarnih razmerah znaša 4–5 i.e./kg/h. Med večjo porabo (npr. večje operacije, hkratna uporaba heparina) je lahko dejanski odmerek višji. Spodaj si oglejte terapevtsko spremljanje in priporočila za prilagajanje odmerka. Z zdravljenjem nadaljujte, dokler ni tveganje za venski tromboembolizem zmanjšano in/ali do uvedbe učinkovitega nadaljevalnega zdravljenja z antikoagulantni.

Terapevtsko spremljanje in prilagajanje odmerka

Odmerek je treba prilagoditi na osnovi laboratorijskih meritev aktivnosti antitrombina. Odziv se lahko pri posameznih bolnikih razlikuje, dosežene so različne ravni *in vivo* okrevanja in različne razpolovne dobe. Morda bodo potrebne pogoste ocene aktivnosti antitrombina in prilagajanje odmerka, ko začnete z zdravljenjem in takoj po operaciji.

Po začetku infundiranja vzdrževalnega odmerka je treba odvzeti kri za preverjanje ravni aktivnosti antitrombina 45 minut po infundiranju začetnega odmerka. Če je raven aktivnosti antitrombina med 80 % in 120 % (0,8–1,2 i.e./ml), ni potrebno prilagajanje odmerka. Če je raven

aktivnosti antitrombina manjša od 80 %, povečajte hitrost vzdrževalnega infundiranja za 50 %. Če je raven aktivnosti antitrombina večja od 120 %, zmanjšajte hitrost infundiranja za 30 %. 30 minut po vsaki spremembi stopnje infuzije ali štiri ure po tem, ko je bila vrednost znotraj ciljnega razpona, preverite raven aktivnosti antitrombina. Aktivnost antitrombina morate nato preverjati 1- do 2-krat dnevno in odmerek ustrezno prilagajati. Raven aktivnosti antitrombina morate v času zdravljenja vzdrževati nad 80 %, razen če klinični podatki ne narekujejo drugačne učinkovite ravni.

Operacijski postopek lahko vpliva na raven aktivnosti antitrombina. Zato je treba po operaciji opraviti dodatno preverjanje ravni aktivnosti antitrombina. V primeru, da je raven aktivnosti pod 80 %, lahko opravite 15-minutno bolusno infundiranje antitrombina, da se raven aktivnosti antitrombina hitro povrne v prvotno stanje. Odmerek se da izračunati s pomočjo pooperacijske aktivnosti antitrombina v zgornji formuli za začetni odmerek.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila ATryn pri otrocih in mladostnikih (<18 let) nista bili dokazani. Podatki niso na voljo. Pediatrične ravni antitrombina se lahko razlikujejo od ravni pri odraslih, zlasti pri novorojencih.

Način uporabe

za intravensko uporabo

Začetni odmerek dajte v obliki 15-minutne infuzije, ki naj ji takoj sledi uvedba vzdrževalnega odmerka.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, naštetu v poglavju 6.1

Preobčutljivost na beljakovine kozjega mleka ali sestavine kozjega mleka.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Kot pri vsakem intravenskem beljakovinskem zdravilu so možne alergijske reakcije zaradi preobčutljivosti. Bolnike je treba zaradi morebitnih simptomov med infundiranjem natančno nadzorovati in skrbno opazovati. Bolnike je treba poučiti o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, vključno z izpuščaji, generalizirano utrikarijo, tiščanjem v prsah, sopihanjem, hipotenzijo in anafilaksijo. Če se po uporabi zdravila pojavijo ti znaki, se morajo obrniti na zdravnika. Če nastopi šok, je potrebna običajna zdravniška oskrba.

Bolnike, zdravljene s tem zdravilom, je treba nadzorovati glede morebitnih kliničnih imunoloških reakcij. Stanje protiteles je treba nadzorovati in zabeležiti.

Izkušnje z večkratnim zdravljenjem s tem zdravilom so zelo omejene. Natančno spremljanje glede imunoloških reakcij je v takšnih situacijah še posebno pomembno.

Nosečnost

Zaradi razlik v farmakokinetičnih lastnostih zdravila ATryn pri nosečih in nenosečih bolnicah, ni mogoče podati priporočil za odmerjanje med nosečnostjo ali za obdobje pred in med porodom ter po porodu.

Sočasna uporaba antikoagulantov

Potreben je klinični in biološki nadzor, ko se antitrombin uporablja skupaj s heparinom, heparinom z nizko molekulsko maso ali drugimi antikoagulanti, ki okrepijo antikoagulantno aktivnost antitrombina:

- Da bi ustrezno prilagodili odmerek antikoagulantov in se izognili prekomerni hipokoagulabilnosti, je treba redno in dovolj pogosto, še posebej v prvih minutah/urah po začetku uporabe antitrombina, preverjati stopnjo antikoagulacije (aktivirani parcialni tromboplastinski čas in kjer je primerno, aktivnost antifaktorja Xa).
- Za prilagajanje posameznega odmerka morate dnevno meriti ravni antitrombina. Upoštevati je treba nevarnost zmanjšanja ravni antitrombina s podaljšanim zdravljenjem z nefrakcioniranim heparinom.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 1,65 mmol (ali 37,9 mg) natrija na odmerek. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Nadomeščanje antitrombina med uporabo antikoagulantov, ki okrepijo antikoagulantno aktivnost antitrombina (npr. heparin, heparin z nizko molekulsko maso), lahko poveča nevarnost krvavitve. Razpolovna doba rekombinantnega antitrombina se lahko ob hkratnem zdravljenju s temi antikoagulanti zaradi spremenjenega nastajanja in razgradnje antitrombina spremeni. Zato je treba hkratno uporabo antitrombina s heparinom, heparinom z nizko molekulsko maso ali drugimi antikoagulanti, ki okrepijo antikoagulantno aktivnost antitrombina, pri bolnikih s povečano nevarnostjo krvavenja nadzorovati klinično in biološko.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Glede uporabe antitrombina alfa pri nosečnicah so na voljo le omejeni klinični podatki. Po podatkih, ki so na voljo, ne kaže, da bi škodoval materi ali dojenčku. Študije na podganah niso pokazale škodljivih vplivov na porod, razvoj zarodka/ploda in otroka po porodu. Zaradi razlik v farmakokinetičnih lastnostih tega zdravila pri nosečih in nenosečih bolnicah trenutno ni mogoče podati priporočila za odmerjanje med nosečnostjo (glejte poglavje 4.4). Zato antitrombina alfa ne uporabljajte pri nosečnicah.

Dojenje

Ni znano, ali se antitrombin alfa ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom ATryn, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o morebitnem vplivu antitrombina alfa na sposobnost razmnoževanja pri moških in ženskah ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni pomemben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje opisani neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih, so omotica, glavobol, krvavitev, navzea, krvavitev na mestu venepunkcije, krvavitev po opravljenem postopku in izločanje iz rane. Najresnejša neželena učinka, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, sta krvavitev in krvavitev po opravljenem postopku.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Pri kliničnih preskušanjih na bolnikih s prirojenim pomanjkanjem antitrombina (n=35) se je ob zdravljenju z zdravilom ATryn pojavil blag neželeni učinek "pruritus na mestu aplikacije".

Pri drugih kliničnih preskušanjih na bolnikih po operaciji srca in pomanjkanjem antitrombina (n=118) in zdravih prostovoljcih (n=102) so neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z zdravilom ATryn, ki so jih opazili več kot enkrat, navedeni po razvrstitvi telesnega sistema organov v spodnji preglednici.

Neželeni učinki so spodaj predstavljeni po organskih sistemih in absolutni pogostosti. Po pogostosti so neželeni učinki opredeljeni kot: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Organski sistemi po MedDRA	Kategorija pogostosti	Neželeni učinek
Bolezni živčevja	pogosti	omotica glavobol
Žilne bolezni	pogosti	krvavitev
Bolezni prebavil	pogosti	navzea
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	krvavitev na mestu venepunkcije
	občasni	občutek vročice eritem na mestu infundiranja bolečina na mestu infundiranja izpuščaj na mestu infundiranja modrica na mestu venepunkcije
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	krvavitev po opravljenem postopku izločanje iz rane

Do 90 dni po zdravljenju z zdravilom ATryn niso zaznali protiteles proti antitrombinu alfa.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotiki: heparinska skupina heparinov, oznaka ATC: B01AB02.

Mehanizem delovanja

Antitrombin, 58 kD, 432 aminokislinski glikoprotein, ki pripada naddružini serpinov (zaviralcev serinske proteaze). Je eden najpomembnejših naravnih zaviralcev koagulacije krvi. Faktorja, ki sta najmočneje inhibirana, sta trombin in faktor Xa, a tudi faktorji kontaktne aktivacije, intrinzičnega sistema in faktor VIIa/kompleks tkivnega faktorja. Heparin močno poveča aktivnost antitrombina, antikoagulantni učinki heparina pa so odvisni od prisotnosti antitrombina.

Antitrombin vsebuje dve funkcionalno pomembni domeni. Prva vsebuje aktivno mesto, ki predstavlja cepitveno mesto za proteaze, kot je trombin, ki je najpomembnejši za nastajanje stabilnega kompleksa zaviralca proteaze. Druga pa je domena, ki veže glikozaminoglikan in skrbi za medsebojno delovanje s heparinom in sorodnimi snovmi, ki pospešijo inhibicijo trombina. Kompleksi inhibitorja in koagulacijskega encima se odstranjujejo peko retikuloendotelijskega sistema.

Običajna aktivnost antitrombina pri odraslih je 80–120 % (0,8–1,2 i.e./ml), raven aktivnosti pri novorojenčkih pa je med 40–60 % (0,4–0,6 i.e./ml).

Klinična učinkovitost in varnost

V uradnih kliničnih preskušanjih, kjer so izvedli vrsto dvojnih ultrazvočnih pregledov, je antitrombin alfa uspešno preprečeval tromboembolične dogodke pri štirinajstih bolnikih s prirojenim pomanjkanjem antitrombina v klinično zelo nevarnih razmerah. Do dodatnih rezultatov so prišli pri številnih bolnikih, vključenih v program sočutne uporabe.

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v »izjemnih okoliščinah«. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo in posodobila povzetek glavnih značilnosti zdravila, če bo potrebno.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenski uporabi zdravila ATryn (intravenski bolusni odmerek 50 i.e./kg ali 100 i.e./kg telesne mase) pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem antitrombina brez kliničnih simptomov tromboze, ki ne uporabljajo heparina, je bilo postopno okrevanje pri $2,07 \pm 1,54$ %/i.e./kg telesne mase (povprečje \pm SD). Populacijski farmakokinetični parametri za ATryn, pridobljeni iz iste študije, so pokazali (povprečje \pm SD):

- Površina pod krivuljo: $587,88 \pm 1,63$ (% x h)
- Porazdelitvena razpolovna doba: $1,74 \pm 1,28$ h, razpolovna doba izločanja: $10,16 \pm 1,28$ h.
- Povprečen čas zadrževanja (MRT): $8,57 \pm 1,24$ h.
- Očistek: $0,665 \pm 0,0493$ l/h (povprečje \pm SE)

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicin
natrijev citrat
natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili..

6.3 Rok uporabnosti

neodprte viale: 4 leta

Po rekonstituciji je treba iz mikrobiološkega vidika to zdravilo takoj porabiti. Vendar pa sta bili kemična in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo dokazani za 3 ure po rekonstituciji in 8 ur po redčenju pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek v stekleni viali (tipa I) z zamaškom (silikonizirana bromobutilna guma), prekritim z zaporko (aluminij) in snemljivim pokrovčkom (plastika).

Velikosti pakiranja po 1 viala, 10 ali 25 vial.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

To zdravilo je namenjeno le za enkratno uporabo.

Rekonstitucija/redčenje

Pred rekonstituiranjem morajo imeti vialo temperaturo, ki ne presega 25 °C. Prašek je treba rekonstituirati z 10 ml vode za injekcije, ki jo vbrizgamo vzdolž stene vialo in rahlo zavrtimo (ne stresamo), da preprečimo penjenje.

Raztopina mora biti rumenkasta, bistra do rahlo opalescentna. Rekonstituirano raztopino je treba pred uporabo preveriti na prisotnost delcev in/ali razbarvanje. Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo usedline.

Rekonstituirane vialo je treba uporabiti takoj in najkasneje v 3 urah po rekonstituciji.

Da bo raztopina primerna za uporabo, jo lahko razredčite z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Dajanje

Po popolni raztopitvi lahko rekonstituirano zdravilo napolnimo v sterilno brizgo za enkratno uporabo. Rekonstituirano zdravilo se daje z intravensko infuzijo s sterilno injekcijsko brizgo za enkratno uporabo ali z infuzijsko vrečko s filtrom z velikostjo por 0,22 mikrona. Vsebino injekcijskih brizg je treba uporabiti takoj in najkasneje v 3 urah po rekonstituciji. Razredčeno raztopino, pripravljeno v infuzijskih vrečkah, je treba uporabiti takoj in najkasneje v 8 urah po redčenju. Dokazana je bila združljivost s PVC-infuzijskimi kanali s filtri.

Odlaganje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/355/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 28. julij 2006

Datum zadnjega podaljšanja: 15. julij 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE
UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN
UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV
PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen
Nizozemska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila ATryn na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega gradiva, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Namen tega izobraževalnega gradiva za zdravstvene delavce je povečati osveščenost o morebitnih težavah z učinkovitostjo pri neodobreni uporabi zdravila ATryn.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da so v vsaki državi članici, v kateri bo zdravilo ATryn tržil, vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali/uporabljali zdravilo ATryn, prejeli naslednji izobraževalni paket oziroma imajo dostop do njega:

- Izobraževalno gradivo za zdravnike (vodnik)
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Informacije o trenutno odobrenih indikacijah in populaciji, vključno s podatkom, da zdravilo ni indicirano za uporabo pri pediatrični populaciji.
- Informacije o posledičnih težavah z učinkovitostjo, povezanih z neodobreno uporabo zdravila ATryn, zlasti pri pediatrični populaciji.

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
------	-----------

<p>Protokol: GTC AT HD 012-04: Multicentrična, multinacionalna študija za ocenitev varnosti in učinkovitosti antitrombina alfa pri bolnikih z dednim pomanjkanjem antitrombina (AT) v razmerah z zelo visokim tveganjem za nastanek tromboze.</p> <p>Predloženi so bili rezultati dokončane študije GTC AT HD 012-04 in še zlasti rezultati raziskav pri nosečnicah, zdravljenih v obdobju pred porodom, med porodom in po njem. Vložena bo sprememba dovoljenja za promet z zdravilom z namenom pridobitve dovoljenja za razširjeno področje uporabe in način odmerjanja pri nosečnicah.</p>	31/03/2020
<p>Spremljanje po začetku trženja</p> <p>a) Pred začetkom trženja v katerikoli državi članici EU bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom vzpostavil program za spremljanje zdravila po dajanju na trg z namenom zbiranja sledečih informacij o bolnikih s prirojenem pomanjkanjem antitrombina, zdravljenih z zdravilom ATryn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • demografski podatki, • indikacije, • odmerjanje, • trajanje zdravljenja, • predhodno zdravljenje z zdravilom ATryn, • uporaba antikoagulantov, • neželeni učinki, vključno z neučinkovitostjo, • razvoj protiteles. <p>Zdravnike je treba spodbujati k vključevanju bolnikov v program spremljanja, rezultate spremljanja pa je treba vključiti v dopolnitve Načrta EU za upravljenje s tveganji ali predložiti ob vsakoletni ponovni oceni, kar nastopi prej.</p> <p>b) Pred začetkom trženja v katerikoli državi članici EU bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom vzpostavil program nadziranja delovanja imunskega statusa in zdravnikom omogočil testiranje na protitelesa proti zdravilu ATryn. To testiranje na protitelesa je treba omogočiti na zahtevo zdravnika in kadar imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dobi poročilo, značilno za morebitne imunske reakcije ali neučinkovitost zdravila.</p> <p>c) Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo zagotovil, da bo material, ki ga bodo prejeli zdravniki, vseboval informacije o programu spremljanja zdravila po dajanju na trg in o programu imunskega nadzora.</p> <p>Pomarketinško spremljanje bo trajalo dokler ne bo vključenih 40 bolnikov.</p>	31/03/2018

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA (1 VIALA, 10 ALI 25 VIAL)

1. IME ZDRAVILA

ATryn 1750 i.e. prašek za pripravo raztopine za infundiranje
antitrombin alfa (rDNA)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje nominalno 1750 i.e. antitrombina alfa*. Po rekonstituciji 1 ml raztopine
vsebuje 175 i.e. antitrombina alfa.

*rekombinantni humani antitrombin

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:
glicin,
natrijev klorid,
natrijev citrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopino za infundiranje (1750 i.e.)
1 viala
10 vial
25 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Samo za enkratno uporabo.

Neporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/355/001

EU/1/06/355/002

EU/1/06/355/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka na viali

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ATryn 1750 i.e. prašek za pripravo raztopine za infundiranje
antitrombin alfa (rDNA)
za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serija

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1750 i.e. antitrombina alfa

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte v hladilniku.

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

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

ATryn 1750 i.e. prašek za pripravo raztopine za infundiranje antitrombin alfa (rDNA)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom.. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo ATryn in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ATryn
3. Kako uporabljati zdravilo ATryn
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ATryn
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO ATryn IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo ATryn vsebuje antitrombin alfa, ki je podoben naravnemu humanemu antitrombinu. V telesu antitrombin blokira trombin, snov, ki ima osrednjo vlogo v procesu strjevanja krvi.

Če imate prirojeno pomanjkanje antitrombina, je raven antitrombina v krvi nižja od običajne. To lahko povzroči večjo nagnjenost k nastajanju strdkov v vaših žilah. To so lahko žile nog (tromboza globokih ven) ali drugih žilah v telesu (tromboembolizem). Med večjimi operacijami je ta nagnjenost k nastajanju strdkov še večja. Zato je pomembno, da v takih razmerah vzdržujete primerno raven antitrombina v krvi.

To zdravilo se uporablja pri bolnikih, ki imajo »prirojeno pomanjkanje antitrombina« (podedovane nizke ravni beljakovine antitrombin). Uporablja se pri operacijah teh bolnikov za preprečitev težav zaradi nastajanja krvnih strdkov v žilah. Običajno se daje s heparinom ali nizkomolekularnim heparinom (drugo zdravilo, ki pomaga pri preprečevanju nastajanja krvnih strdkov).

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO ATryn

Ne uporabljajte zdravila ATryn

- če ste alergični na antitrombin alfa ali katerokoli sestavino zdravila (navedeno v poglavju 6);

- če ste alergični na izdelke iz kozjega mleka, saj se antitrombin alfa proizvaja z rekombinantno DNA-tehnologijo (rDNA) v mleku transgenskih koz.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če se pojavijo izpuščaji, srbeče maroge ali gnojni mehurčki po vsej koži, tiščanje v prsih, sopihanje (težko dihanje), se morate takoj obrniti na zdravnika, ker gre lahko za simptome hude alergične reakcije. Za preverjanje, ali se je alergijska reakcija pojavila, bo morda potreben odvzem in preiskava krvi pred zdravljenjem z zdravilom ATryn in včasih tudi po njem.

Otroci in mladostniki

Informacij o uporabi zdravila ATryn pri bolnikih, starih manj kot 18 let ni, zato se to zdravilo ne sme uporabljati, če ste stari manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo ATryn

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ko zdravilo ATryn uporabljate skupaj s heparinom (zdravilo proti strjevanju krvi) ali kakšnimi drugimi zdravili proti strjevanju krvi, to lahko poveča nevarnost krvavitve. Zdravnik bo skrbno spremljal uporabo tega zdravila, če ga boste uporabljali skupaj s temi antikoagulanti.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo ATryn ni indicirano za nosečnice. Ni znano, ali se zdravilo izloča v materino mleko. Zato med zdravljenjem s tem zdravilom dojenje ni priporočljivo.

Zdravilo ATryn vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 1,65 mmol (ali 37,9 mg) natrija na odmerek. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO ATryn

Vaše zdravljenje se bo začelo pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s prirojenim pomanjkanjem antitrombina.

Zdravnik bo pripravil raztopino antitrombina alfa, ki jo boste prejeli v obliki infuzije v žilo. Za zaščito pred nastajanjem krvnih strdkov boste zdravilo prejeli še naprej, dokler zdravnik ne ugotovi, da je varno prenehati z uporabo zdravila.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila ATryn, kot bi smeli

Če imate kakršnekoli posebne neželene učinke, vas bo zdravnik ustrezno zdravil.

Če ste prenehali jemati zdravilo ATryn

Z zdravnikom se pogovorite o možnosti prenehanja zdravljenja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če se pojavijo izpuščaji, koprivnica, srbeči mehurčki ali izpuščaji po vsej koži skupaj s tiščanjem v prsih, sopenjem (oteženo dihanje), morate to takoj povedati zdravniku, saj so to lahko znaki hude alergijske reakcije.

V študijah z zdravilom ATryn so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 10 bolnikov):

- srbečica na mestu infundiranja,
- omotica,
- glavobol,
- krvavitev (na mestu infundiranja ali po operaciji),
- siljenje na bruhanje.

Občasni neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 100 bolnikov):

- vročinski oblivi,
- reakcije na mestu infundiranja, kot so bolečina, modrica in rdečica.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA ATryn

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Neodprte vial:

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki vial poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Rekonstituirane/razredčene raztopine:

Po rekonstituciji je treba iz mikrobiološkega vidika to zdravilo takoj porabiti. Vendar pa sta bili kemična in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo dokazani za 3 ure po rekonstituciji in 8 ur po redčenju pri temperaturi do 25 °C.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ATryn

Zdravilna učinkovina je antitrombin alfa*: 1750 i.e. Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 175 i.e. antitrombina alfa.

Specifična aktivnost zdravila ATryn je približno 7 i.e./mg beljakovin.

* Rekombinantni humani antitrombin se proizvaja s tehnologijo rekombinantne DNA (rDNA) v mleku transgenskih koz.

Pomožne snovi so: glicin, natrijev klorid, natrijev citrat

Izgled zdravila ATryn in vsebina pakiranja

Zdravilo ATryn je na voljo kot prašek za raztopino za infundiranje (1750 i.e. prašek v viali).

Prašek je bel do sivkastobel.

Velikosti pakiranja so 1, 10 ali 25 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

MedImmune Pharma BV Lagelandseweg 78 6545 CG Nijmegen, Nizozemska

Navodilo je bilo odobreno

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v »izjemnih okoliščinah«. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti popolnih informacij o tem zdravilu. Evropska agencija za zdravila (EMA) bo pregledala vse nove informacije, ki bodo morda na voljo vsako leto, SPC pa bo po potrebi posodobljen.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu in farmacevtskemu osebju:

To zdravilo je namenjeno le za enkratno uporabo.

Rekonstitucija/redčenje

Pred rekonstituiranjem morajo imeti vialo temperaturo, ki ne presega 25 °C. Prašek je treba rekonstituirati z 10 ml vode za injekcije, ki jo vbrizgamo vzdolž stene vial in rahlo zavrtimo (ne stresamo), da preprečimo penjenje.

Rekonstituirano raztopino je treba pred uporabo pregledati, ali so prisotni delci in/ali se je pojavilo razbarvanje. Raztopina mora biti rumenkasta, bistra do rahlo opalescentna. Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo usedline.

Viale je treba uporabiti takoj in najkasneje v 3 urah po rekonstituciji.

Da bo raztopina primerna za uporabo, jo lahko razredčite z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Dajanje

Po popolni raztopitvi lahko rekonstituirano zdravilo napolnimo v sterilno injekcijsko brizgo za enkratno uporabo. Rekonstituirano zdravilo se daje z intravensko infuzijo s sterilno injekcijsko brizgo za enkratno uporabo ali z infuzijsko vrečko s filtrom z velikostjo por 0,22 mikrona. Vsebino injekcijskih brizg je treba uporabiti takoj in najkasneje v 3 urah po rekonstituciji. Razredčeno raztopino, pripravljeno v infuzijskih vrečkah, je treba uporabiti takoj in najkasneje v 8 urah po redčenju. Dokazana je bila združljivost s PVC-infuzijskimi kanali s filtri.

Odlaganje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Terapevtski namen zdravljenja z antitrombinom alfa je povečati in vzdrževati aktivnost antitrombina med 80–120 % (0,8–1,2 i.e./ml) v času zdravljenja.

Začetno zdravljenje se začne z odmerkom, ki dvigne raven aktivnosti antitrombina na 100 %. Začetni odmerek se določi glede na telesno težo in raven aktivnosti antitrombina pred zdravljenjem.

Potrebni začetni odmerek določite z uporabo te formule:

Začetni odmerek (i.e.) = [(100 – raven aktivnosti antitrombina pri bolniku pred zdravljenjem v %) / 2,28] x telesna teža v kilogramih

Običajni začetni odmerek pri operiranih bolnikih (prvotna aktivnost antitrombina 50 %, telesna teža 75 kg) s prirojenim pomanjkanjem antitrombina v klinično nevarnih razmerah znaša 20–25 i.e./kg telesne teže. Začetni odmerek je treba dati kot 15 minut trajajočo infuzijo, kateri takoj sledi infuzija vzdrževanja ravnih.

Potrebni vzdrževalni odmerek pri operiranih bolnikih se daje kot neprekinjena infuzija, določa pa se s to formulo:

Vzdrževalni odmerek (i.e./uro) = [(100 – raven aktivnosti antitrombina pri bolniku pred zdravljenjem v %) / 10,22] x telesna teža v kilogramih

Običajni vzdrževalni odmerek pri operiranih bolnikih s prirojenim pomanjkanjem antitrombina v klinično nevarnih razmerah znaša 4–5 i.e./kg/h. Med večjo porabo (npr. večje operacije, hkratna uporaba heparina) je lahko dejanski odmerek višji. Spodaj si oglejte terapevtsko spremljanje in priporočila za prilagajanje odmerka. Z zdravljenjem je treba nadaljevati do zmanjšanja tveganja za venski tromboembolizem in/ali do uvedbe učinkovitega nadaljevalnega zdravljenja z antikoagulantni.

Terapevtsko spremljanje in prilagajanje odmerka

Odmerek je treba prilagoditi na osnovi laboratorijskih meritev aktivnosti antitrombina. Odziv se lahko pri posameznih bolnikih razlikuje, dosežene so različne ravni in vivo okrevanja in različne

razpolovne dobe. Morda bodo potrebne pogoste ocene aktivnosti antitrombina in prilagajanje odmerka, ko začnete z zdravljenjem in takoj po operaciji.

Po začetku infundiranja vzdrževalnega odmerka je treba vzeti kri za preverjanje ravni aktivnosti antitrombina 45 minut po infundiranju začetnega odmerka. Če je raven aktivnosti antitrombina med 80 % in 120 % (0,8–1,2 i.e./ml), ni potrebno prilagajanje odmerka. Če je raven aktivnosti antitrombina manjša od 80 %, povečajte hitrost vzdrževalne infuzije za 50 %. Če je raven aktivnosti antitrombina večja od 120 %, zmanjšajte hitrost infuzije za 30 %. 30 minut po vsaki spremembi stopnje infuzije ali štiri ure po tem, ko je bila vrednost znotraj ciljnega razpona, preverite raven aktivnosti antitrombina. Aktivnost antitrombina morate nato preverjati 1–2 dnevno in odmerek ustrezno prilagajati. Raven aktivnosti antitrombina morate v času zdravljenja vzdrževati nad 80 %, razen če klinični podatki ne narekujejo drugačne učinkovite ravni.

Operacijski postopek lahko vpliva na raven aktivnosti antitrombina. Zato je treba po operaciji opraviti dodatno preverjanje ravni aktivnosti antitrombina. V primeru, da je raven aktivnosti pod 80 %, lahko opravite 15-minutno bolusno infundiranje antitrombina, da se povrne raven aktivnosti antitrombina. Odmerek se da izračunati s pomočjo pooperacijske aktivnosti antitrombina v zgornji formuli za začetni odmerek.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila ATryn pri otrocih in mladostnikih (<18 let) nista bili dokazani. Podatki niso na voljo. Pediatrične ravni antitrombina se lahko razlikujejo od ravni pri odraslih, zlasti pri novorojencih.

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Začetni odmerek dajte v obliki 15-minutne infuzije, ki naj ji takoj sledi uvedba vzdrževalnega odmerka.