

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

- ▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

ATryn 1750 NE por infúziós oldathoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy injekciós üveg névlegesen 1750 NE* alfa-antithrombint** tartalmaz.

Feloldás után 1 ml oldat 175 NE alfa-antithrombint tartalmaz.

Az ATryn specifikus aktivitása megközelítőleg 7 NE/mg fehérje.

*az aktivitást (NE) az Európai Gyógyszerkönyv kromogén vizsgálati módszerrel határozzák meg.

** rekombináns humán antithrombin, amelyet rekombináns DNS (rDNS) technológiával génkezelt kecskék tejéből állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag

Ez a gyógyszer 10 ml-es injekciós üvegenként 38 mg (1.65 mmol) nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por infúziós oldathoz.

A por fehér vagy törtfehér színű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az ATryn a veleszületett antithrombinhiányban szenvedő felnőtt betegeknél javallott műtétek során a vénás thromboembolia megelőzésére. Rendszerint heparinnal vagy kis molekula-tömegű heparinnal együtt alkalmazzák.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a veleszületett antithrombinhiányban szenvedő betegek kezelésében járatos orvos felügyelete mellett kell elkezdeni.

Adagolás

Az alfa-antithrombin és a plazmából nyert antithrombin eltérő farmakokinetikai jellemzői miatt a kezelés során az alábbi specifikus, adagra vonatkozó javaslatokat kell követni. A veleszületett antithrombin-hiány kezelése során az adagot és a kezelés időtartamát minden beteg esetén individuálisan kell megállapítani, figyelembe véve a családban előforduló thromboembóliás eseteket, az aktuális klinikai kockázati tényezőket és a laboratóriumi eredményeket.

A beadott alfa-antithrombint Nemzetközi Egységben (NE) fejezik ki, amely megfelel az Egészségügyi Világszervezet (WHO) érvényben levő antithrombin standardjának. A plazmában levő antithrombin (AT) aktivitást vagy százalékban (a humán plazmához viszonyítva), vagy Nemzetközi Egységben (a plazma antithrombin nemzetközi standardjához viszonyítva) fejezik ki. Az antithrombin aktivitás 1 Nemzetközi Egysége (NE) egyenértékű 1 ml normális humán plazmában levő antithrombin mennyiséggel. Az alfa-antithrombin szükséges dózisát a kezelés előtti plazma antithrombin aktivitás és a testtömeg alapján kell kiszámolni.

Az alfa-antithrombin kezelés terápiás célja az antithrombin aktivitás a normálisnak 80-120%-ára (0,8-1,2 NE/ml) való növelése, és fenntartása a kezelés időtartama alatt.

A kezelés egy telítő alfa-antithrombin dózissal kezdődik, amelynek célja 100%-os antithrombin aktivitás elérése. A kezdeti telítő dózist a testtömeg és a kezelés előtti antithrombin aktivitás szintje határozza meg.

A szükséges telítő dózis az alábbi képlettel határozható meg:

Telítő dózis (NE) = [(100 – a beteg kezelés előtti AT aktivitás szintje %-ban) / 2,28] x testtömeg kg-ban

A szokásos telítő dózis veleszületett antithrombin-hiányos sebészeti betegeknél (AT aktivitási alapszint: 50%, testtömeg: 75 kg) klinikailag veszélyeztetett helyzetekben 20–25 NE/ttkg. A telítő dózist 15 perces infúzió formájában kell beadni, ezt követően azonnal meg kell kezdeni a fenntartó infúzió adagolását.

A sebészeti betegek szükséges fenntartó dózisát infúzióban kell folyamatosan adagolni, amelyet az alábbi képlettel lehet meghatározni:

Fenntartó dózis (NE/óra) = [(100 – a beteg kezelés előtti AT aktivitási szintje %-ban) / 10,22] x testtömeg kg-ban

A szokásos fenntartó dózis veleszületett antithrombin-hiányos sebészeti betegeknél klinikailag veszélyeztetett helyzetekben 4-5 NE/kg/óra. Fokozott igénybevételi állapotok esetén (pl. jelentős műtét, vagy heparin együttes adagolása) a szükséges dózis magasabb lehet. A kezelés ellenőrzésére és a dózisbeállításra vonatkozó javaslatokat lásd alább. A kezelést addig kell folytatni, amíg a vénás thromboembólia veszélye nem csökkent, és/vagy a kezelés nyomában nem alakult ki hatékony antikoaguláció.

Kezelés ellenőrzése és dózis beállítás

Az adagolás beállítását az antithrombin aktivitás laboratóriumi mérései alapján kell elvégezni. Az egyes betegek reakciója eltérő lehet, amely különböző szintnövekedéshez és felezési időkhöz vezetnek. Az antithrombin aktivitás gyakori mérése és a dózis beállítása szükséges lehet a kezelés kezdetén, és közvetlenül a műtét után.

A fenntartó dózis indítása után, a telítő dózis indításától számított 45 perc elteltével vért kell venni az AT aktivitás szint méréséhez. Ha az AT aktivitás szint 80% és 120% között van (0,8 – 1,2 NE/ml), a dózis beállítása nem szükséges. Ha az AT aktivitási szint alacsonyabb, mint 80%, növelni kell a fenntartó infúzió sebességét 50%-kal. Ha az AT aktivitás szint magasabb, mint 120%, csökkenteni kell az infúzió sebességét 30%-kal. Ellenőrizni kell az AT aktivitás szintet 30 perccel az infúzió sebességének bármilyen változtatását követően, vagy négy órával a céltartomány elérését követően. A továbbiakban az antithrombin aktivitást naponta 1-2 alkalommal kell ellenőrizni és az eredménynek megfelelően kell beállítani a dózist. Az antithrombin aktivitás szintnek 80% felett kell maradnia a kezelés időtartama alatt, kivéve, ha a klinikai körülmények más, hatékony szintet tesznek szükségessé.

Lehetséges, hogy a sebészeti eljárás befolyásolja az AT aktivitás szinteket. Ezért a műtétet követően az AT aktivitás szintet külön ellenőrizni kell. Ha az aktivitás szint 80% alatt van, egy 15 perces AT bolusz infúzióval az AT aktivitás szint gyorsan helyreállítható. A dózis kiszámításához be kell helyettesíteni a műtét után mért AT aktivitást a telítő dózis képletébe.

Gyermekek és serdülők

Az ATryn biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. Gyermekeknél – különösen újszülötteknél – az antithrombinszintek eltérhetnek a felnőttekéitől.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

A telítő dózist, 15 perces infúzió formájában kell beadni, amit a fenntartó infúzió azonnal kell, hogy kövessen.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Kecske fehérjékkel vagy kecsketejjel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Reakciók túlérzékenység esetén

Mint minden intravénás fehérjekészítménynél, előfordulhatnak allergiás típusú túlérzékenységi reakciók. A betegeket az infúzió alkalmazásának teljes időtartama alatt szigorúan kell ellenőrizni és figyelni bármilyen tünet jelentkezésére. A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai tüneteiről, úgymint: kiütések, generalizált urticaria, mellkasi nyomás, nehézlégzés, alacsony vérnyomás és anaphylaxia. Ha a beadást követően ezek a tünetek jelentkeznek, értesíteni kell a kezelőorvost. Sokkos állapot esetén a szokásos orvosi eljárást kell alkalmazni.

Az ezzel a gyógyszerrel kezelt betegeknél monitorozni kell az esetleges klinikai immunreakciókat és az antitestek állapotát, amelyről jelentést kell készíteni.

Az ezzel a gyógyszerrel történő ismételt kezeléssel kapcsolatos ismeretek rendkívül korlátozottak. Ilyen helyzetekben az immunreakciók szoros figyelemmel kísérése különösen fontos.

Terhesség

Mivel az ATryn eltérő farmakokinetikai jellemzőkkel rendelkezik a terhes, illetve nem terhes betegeknél adagolási javaslat nem adható a terhesség vagy a szülés időszakában történő használatra vonatkozóan.

Egyidejű antikoaguláció alkalmazása

Klinikai és biológiai ellenőrzés abban az esetben, ha az antithrombint heparinnal, kis molekula-tömegű heparinnal, vagy más antikoagulánssal együtt használják, amelyek fokozzák az antithrombin antikoaguláns hatását:

- Az antikoaguláns dózisának megfelelő beállításához és a túlzott hypokoagulabilitás elkerülése végett, az antikoaguláció mértékét (APTT: aktivált partiális thromboplastin idő, és szükség esetén anti-Xa-faktor aktivitás) rendszeresen és sűrűn ellenőrizni kell, különösen az antithrombin alkalmazásának megkezdése utáni első percekben/órákban.

- Az egyéni dózis beállítása érdekében naponta mérni kell az antithrombin szintjét. Figyelembe kell venni az antithrombin szint csökkenésének kockázatát, amit egy nem-frakcionált heparinnal történő hosszabb kezelés okozhat.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként 1,65 mmol (37,9 mg) nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az antithrombin-pótlás olyan antikoagulánsok adagolása mellett, amelyek fokozzák az antithrombin antikoaguláns hatását (pl. heparin, kis molekula-tömegű heparin), növelhetik a vérzések kockázatát. A rekombináns antithrombin felezési ideje megváltozhat az ezekkel az antikoagulánsokkal történő együttes kezelés során, a módosult antithrombin-felhasználás következtében. Ezért az antithrombin együttes adagolását heparinnal, kis molekula-tömegű heparinnal, vagy más olyan antikoagulánssal, amely fokozza az antithrombin antikoaguláns hatását, fokozott vérzési kockázatnak kitett betegek esetében klinikai és biológiai monitorozást kell végezni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az alfa-antithrombin alkalmazásáról terhes nők esetében korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre. A rendelkezésre álló adatok nem feltételeznek az anya vagy a gyermek számára káros hatásokat. A patkányokon végzett állatkísérletekben nem figyeltek meg a szülésre, az embrionális/magzati és a postnatalis fejlődésre gyakorolt káros hatást. Mindazonáltal, ez a gyógyszer eltérő farmakokinetikai jellemzőkkel rendelkezik terhes, illetve nem terhes betegekben, így jelenleg nem adható terhes nőknek adagolási javaslat (lásd 4.4. pont). Ezért az alfa-antithrombin ellenjavallt terhesség idején.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az alfa-antithrombin és metabolitjai kiválasztódik / kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

Az ATryn alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől-figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Az alfa-antithrombinnak a férfi, illetve női termékenységre gyakorolt esetleges hatásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem értelmezhető.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban jelentett leggyakoribb mellékhatások a szédülés, fejfájás, vérzés, hányinger, vénaszúrásnál fellépő vérzés, beavatkozás utáni vérzés és a sebváladékozás.

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt legsúlyosabb mellékhatások a vérzés és beavatkozás utáni vérzés voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A veleszületett antithrombin-hiányos betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban (n=35) az ATryn kezeléssel összefüggésben egy enyhe mellékhatást figyeltek meg, nevezetesen "pruritus az alkalmazás helyén".

Más klinikai vizsgálatokban, szerzett antithrombin-hiányos szívűtőtes betegeknel (n=118) és egészséges önkénteseknél (n=102) az ATryn kezeléssel összefüggésben előfordult azon nemkívánatos hatások, amelyeket egynél több esetben figyeltek meg, szervrendszerenkénti besorolás alapján az alábbi táblázatban láthatók.

A mellékhatások lentebb szervrendszer osztályonként és abszolút gyakoriságként vannak megadva. ...
A gyakoriság gyakriként ($\geq 1/100$ -tól $< 1/10$ -ig), illetve nem gyakriként ($\geq 1/1000$ -tól $< 1/100$ -ig) határozható meg.

MedDRA - szervrendszer-adatbázis	Gyakorisági kategória	Mellékhatások
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Szédülés Fejfájás
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Vérzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hányinger
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Vérzés a vénapunkció helyén
	Nem gyakori	Egő érzés Bőrvörösség az infúzió helyén Fájdalom az infúzió helyén Kiütések az infúzió helyén Sérülések a vénapunkció helyén
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövödmények	Gyakori	Vérzés az eljárást követően Sebváladék

Az ATryn-kezelést követő 90 napban nem találtak alfaantithrombinnal szemben kialakuló antitesteket.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladozás

Túladozásról nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antithromboticus gyógyszerek: heparin csoport: ATC kód: B01AB02

Hatásmechanizmus

Az antithrombin, egy 58 kD molekulatömegű 432 aminosavat tartalmazó glikoprotein, a szerpin (szerin proteáz inhibitor) szupercsaládkhoz tartozik. Ez a véralvadás egyik legfontosabb természetes inhibitora. A legerősebben a thrombint és a Xa faktort gátolja, de a kontakt-aktiválásra, az intrinsic

rendszerre és a VIIa faktor/szöveti faktor komplexre is hat. Az antithrombin aktivitást a heparin jelentősen fokozza, és a heparin antikoaguláns hatása az antithrombin jelenlététől függ.

Az antithrombin két funkcionálisan fontos domént tartalmaz. Az első, a reaktív központot tartalmazza, és hasadási helyet biztosít olyan proteinázoknak, mint a thrombin, ami a stabil proteináz-inhibitor komplex kialakulásának feltétele. A másik a glikozaminoglikán-kötő domén, amely a heparinnal és más hasonló vegyületekkel való interakcióért felelős, ami meggyorsítja a thrombin gátlását. Az inhibitor-koagulációs enzim komplexeket a retikulo-endotheliális rendszer távolítja el.

Az elfogadott antithrombin aktivitás felnőtteknél 80 – 120% (0,8–1,2 NE/ml), újszülötteknél ez az érték hozzávetőleg 40 – 60% (0,4–0,6 NE/ml).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy klinikai vizsgálatban, Duplex ultrahang vizsgálatok szériában történő alkalmazása során az alfa-antithrombin hatékonynak bizonyult a thromboemboliás események megelőzésében tizenhárom veleszületett antithrombin-hiányos betegben, klinikailag magas kockázatú helyzetekben. A programban résztvevő betegek vonatkozóan további adatok állnak rendelkezésre.

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni. Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ATryn beadását követően (50 NE/testtömeg kg, vagy 100 NE/testtömeg kg, intravénás bolusz dózis) a trombózis klinikai tüneteitől nem szenvedő és heparint nem használó, veleszületett antithrombin-hiányos betegeknek, az antithrombin értékének differenciális növekedése (incremental recovery) $2,07 \pm 1,54$ %/NE/ testtömeg kg volt (átlag $\pm$ szórás). Az ATryn populációs farmakokinetikai paramétereit ugyanebből a vizsgálatból deriválták (átlag $\pm$ szórás):

- Görbe alatti terület: $587,88 \pm 1,63$ (% $\cdot$ ó)
- Disztribúciós felezési idő: $1,74 \pm 1,28$ ó, eliminációs felezési idő: $10,16 \pm 1,28$ ó
- MRT (vérben való átlagos tartózkodási idő): $8,57 \pm 1,24$ ó
- Clearance: $0,665 \pm 0,0493$ l/ó (átlag $\pm$ szórás)

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Glicin
Nátrium-citrát
Nátrium-klorid

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan csomagolásban: 4 év.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert a feloldást követően azonnal fel kell használni. Azonban 25°C-nál nem magasabb hőmérsékleten a feloldás után 3 óráig, a hígítás után 8 óráig fizikailag és kémiaiilag bizonyítottan stabil.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Por injekciós üvegben (I. típusú) dugóval (szilikonozott bromobutil gumi), zárral (alumínium) és levehető kupakkal (műanyag) lezárva.

Kiszerelési méretek: 1, 10 vagy 25 injekciós üveg.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri használatra alkalmazható.

Feloldás/hígítás

Az injekciós üvegeknek 25°C-nál nem magasabb hőmérsékletre kell melegedniük a feloldás előtt.

A port 10 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani, amit az injekciós üveg oldalfala mentén kell befecskendezni és finoman körbeforgatni (nem felrázni), a habképződés megelőzése érdekében. A feloldott készítményt a beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e szilárd anyagot és/vagy nem színeződött-e el. Az oldatnak enyhén sárgának, átlátszótól enyhén opálosig terjedő kinézetűnek kell lenni. Nem szabad homályos vagy csapadékot tartalmazó oldatot felhasználni.

Az oldatot a feloldást követően azonnal, de legfeljebb 3 órán belül fel kell használni.

Fiziológiás nátrium-klorid oldat [9 mg/ml (0,9%)] hozzáadásával az alkalmazáshoz megfelelő koncentrációra hígítható.

Alkalmazás

A teljes feloldást követően, a feloldott készítményt egy steril, eldobható fecskendőbe kell felszívni. A feloldott készítményt intravénás infúzió formájában kell beadni steril eldobható fecskendő vagy 0,22 mikron pórus-méretű szűrővel ellátott infúziós zsák segítségével. A fecskendő tartalmát a feloldást követően azonnal, de legfeljebb 3 órán belül be kell adni. Hígítás esetén az infúziós zsákban előkészített oldatot azonnal vagy az hígítástól számított legfeljebb 8 órán belül fel kell használni.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies
3 Avenue des Tropiques
ZA de Courtaboeuf

91940 Les Ulis
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/355/001–003

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK A DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. július 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. július 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELIÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDELY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉHE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTTMEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDELY ESETÉBEN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen, Hollandia

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevet és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELUTATÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Az ATryn forgalomba hozatalát megelőzően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden egyes tagállamban meg kell egyeznie az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási program tartalmát és formátumát illetően, beleértve a kommunikációs médiát, az eljuttatás módjait, valamint a program minden egyéb aspektusát is.

Az egészségügyi szakembereknek szóló oktatási anyag célja fokozni az ATryn indikáción kívüli alkalmazásából eredő potenciális hatásossági problémákkal kapcsolatos tudatosságot.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja gondoskodik róla, hogy az ATryn-t forgalmazó valamennyi tagállamban azoknak az egészségügyi szakembereknek, akik várhatóan felírják és alkalmazzák az ATryn-t, hozzáférésük legyen/rendelkezésükre álljon az alábbi oktatási csomag:

- Oktatási anyag orvosok részére (útmutató)
- Alkalmazási előírás

Az orvosoknak szóló oktatási anyag a következő fontos elemeket tartalmazza:

- A jelenleg bejegyzett indikációkkal és populációval kapcsolatos információ, többek között, hogy a készítmény alkalmazása nem javallott a gyermekgyógyászatban.
- Tájékoztatás az ATryn nem előírászerű alkalmazásából eredő hatásossági problémákat illetően, főként a gyermekgyógyászatban.

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTTMEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények tennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
GTC AT HD 012-04 sz. protokoll: „Egy multicentrum több országot érintő tanulmánya az alfa-antithrombin hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan örökletes antithrombin (AT)-hiányban szenvedő, trombózis veszélyének különösen kitett betegek esetében”. A befejezett GTC AT HD 012-04 vizsgálat és különösen a peri-partum időszakában kezelt várandós nőkön végzett vizsgálatok eredményeit benyújtották. Egy forgalomba hozatali engedély változatot nyújtanak be, hogy kiterjesszék a várandós nőkre vonatkozó javallatokat és adagolást.	2020. március 31.
Forgalomba hozatal utáni ellenőrzés a) Az Európai Unió bármely tagállamában való forgalomba hozatal előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultja összeállít egy ellenőrzési programot, melynek célja az ATryn-nel kezelt, veleszületett AT-hiányban szenvedő betegekről beszerezni a következő információkat: • Demográfiai adatok • Javallat • Adagolás • Kezelés időtartama • Korábbi ATryn kezelés • Antikoagulánsok használata • Gyógyszer-mellékhatások beleértve a hatásosság hiányát • Antitestek kifejlődése	2018. március 31.

Az orvosokat ösztönözni kell arra, hogy betegeket vonjanak be az ellenőrzési programba és az ellenőrzés eredményeit vagy naprakész állapotban be kell nyújtani az EURMP-nek, vagy az éves újraértékelés időpontjában, amelyikre előbb kerül sor. . b) Az EU bármely tagállamában történő forgalomba hozatal előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultja összeállít egy immunológiai ellenőrzési programot, valamint a kezelőorvosok számára gondoskodik az anti-ATryn ellenanyagok vizsgálatáról. Ezt az ellenanyag-vizsgálatot a kezelőorvos kérésére kell biztosítani, illetve abban az esetben, ha a forgalomba hozatali engedély jogosultja jelentést kap egy esetleges immunreakcióról, vagy a hatásosság hiányáról. c) A forgalomba hozatali engedély jogosultja gondoskodik arról, hogy az orvosoknak eljuttatott anyag tartalmazza a forgalomba hozatal utáni ellenőrzési programra, valamint az immunológiai ellenőrzési programra vonatkozó információkat. A forgalomba hozatal utáni ellenőrzési program 40 beteg bevonásáig folytatódik.	
--	--

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ CSOMAGOLÁS (1, 10 VAGY 25 INJEKCIÓS ÜVEGET TARTALMAZÓ DOBOZ)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ATryn 1750 NE por infúziós oldathoz
alfa-antithrombin (rDNS)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg névlegesen 1750 NE alfa-antithrombint* tartalmaz. Feloldás után 1 ml oldat 175 NE alfa-antithrombint tartalmaz.

* rekombináns humán antithrombin

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
Glicin
Nátrium-klorid
Nátrium-citrát

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz (1750 NE)

1 injekciós üveg
10 injekciós üveg
25 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJAI

Intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

FELHASZNÁLHATÓ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Kizárólag egyszeri használatra!

Bármilyen fel nem használt gyógyszeroldat megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címke

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ATryn 1750 NE por infúziós oldathoz
alfa-antithrombin (rDNS)
Intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1750 NE alfa-antithrombin

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hűtőszekrényben tárolandó.

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

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

ATryn 1750 NE por infúziós oldathoz alfa-antithrombin (rDNS)

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdheti alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az ATryn és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az ATryn alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az ATryn-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az ATryn-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az ATryn és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az ATryn a természetes humán antithrombinhez hasonló alfa-antithrombint tartalmaz. A szervezetben az antithrombin blokkolja a trombint, amely a véralvadás folyamatában egy központi szerepet játszó anyag.

Veleszületett antithrombin-hiányban szenvedő betegek vérének antithrombin szintje alacsonyabb a normálisnál. Ez hajlamosíthatja arra, hogy az Ön vérében vérrögök képződjenek. Erre sor kerülhet a lábak vénájában (mélyvénás trombózis) vagy testének más vérében is (thromboembólia). Csökkent véralvadásgátló képesség esetén, nagyobb műtétek során fokozottan fennáll a vérrögök kialakulásának a kockázata. Ezért fontos, hogy ilyen helyzetekben a vér antithrombin- szintje megfelelő legyen.

Ezt a gyógyszert olyan betegeknél alkalmazzák, akiknek „veleszületett antithrombin-hiányuk” van (ez tulajdonképpen az antithrombin fehérje örökletesen alacsony szintjét jelenti). Olyankor használják, amikor a beteget operálták, mert így megakadályozható, hogy a vérében vérrögök képződjenek. Általában heparinnal vagy kismolekulájú heparinnal együtt alkalmazzák (ez egy másik gyógyszer, amely szintén segít a vérrögek képződés megakadályozásában).

2. Tudnivalók az ATryn alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az ATryn-t

- Az alfa-antithrombinnal, vagy a készítmény bármelyik összetevőjével szembeni túlérzékenység (allergia) esetén.
- Ha Ön allergiás a kecske eredetű termékekre, mivel az alfa-antithrombint a rekombináns DNS (rDNS) technológiával kezelt transzgénikus kecskék tejében állítják elő.

Az ATryn fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Ha kiütéseket, viszkető csíkokat vagy pörsenéseket észlel a bőrén, vagy mellkasi szorítást, nehézlégzést észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát, mivel ezek egy súlyos allergiás reakció tünetei lehetnek. Az allergiás reakciók előfordulását az ATryn-kezelés előtti és bizonyos idővel a kezelés utáni vérvétellel ellenőrzik.

Alkalmazása gyermekek és serdülőkorúak esetében

Az ATryn 18 évnél fiatalabb betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok. Ezért ez a gyógyszer nem javallott, ha Ön 18 évnél fiatalabb.

Egyéb gyógyszerek és az ATryn

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ha ezt a gyógyszert heparin vagy egyéb véralvadást gátló gyógyszerek mellett alkalmazzák, megnövekszik a vérzés kockázata. Ilyen esetben gondos ellenőrzés szükséges.

Terhesség és Szoptatás

Az ATryn alkalmazása terhesség időszakában nem ajánlott.

Nem ismeretes, hogy átjut-e az anyatejbe. Ezért szoptatás időszakában nem ajánlott emelni a gyógyszernek az alkalmazása.

Az ATryn nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként 1,65 mmol (37,9 mg) nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

3. Hogyan kell alkalmazni az ATryn-t?

Kezelését a veleszületett antithrombinhiányban szenvedő betegek kezelésében járatos orvos felügyelete mellett kell elkezdni.

Az elkészített ATryn oldatot intravénás infúzió formájában alkalmazzák. Azért, hogy a vérrögképződés kialakulását Önnél megakadályozhassák, a gyógyszert Önnek továbbra is kapnia kell mindaddig, amíg orvosa úgy nem dönt, hogy a kezelés abbahagyása már biztonságos.

Ha az előírtnál több ATryn-t kapott

Orvosa megfelelő kezelésben részesíti, ha szokatlan mellékhatásokat észlel.

Ha abbahagyja az ATryn kezelést

A kezelés abbahagyásának a lehetőségét beszélje meg kezelőorvosával.

A gyógyszer alkalmazásával kapcsolatos további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így az ATryn is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ha kiütéseket, viszkető csíkokat vagy pörsenéseket észlel a bőrén, vagy mellkasi szorítást, nehézlégzést észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát, mivel ezek súlyos allergiás reakció tünetei lehetnek.

Az ATrynnal történő kezelés során a következő mellékhatásokról számoltak be:

Gyakori mellékhatások a következők (10 közül 1 beteget érinthet):

- viszketés az infúzió helyén,
- szédülés,
- fejfájás,
- vérzés (az infúzió helyén vagy műtétkor),
- hányinger.

Nem gyakori mellékhatások (100 közül 1 beteget érinthet):

- forróság érzet,

- reakció az infúzió helyén pl.: fájdalom, sérülés vagy pirosság.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az ATrynt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Bontatlan injekciós üvegek:

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

A doboz és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felh.) után ne alkalmazza a gyógyszert.

A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Elkészített oldat:

Mikrobiológiai szempontból a készítményt a feloldást követően azonnal fel kell használni. Azonban 25°C-nál nem magasabb hőmérsékleten a feloldás után 3 óráig, a hígítás után 8 óráig fizikailag és kémiaiilag bizonyítottan stabil.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az ATryn?

A készítmény hatóanyaga az alfa-antithrombin*: feloldást követően 1 ml oldat 175 NE alfa-antithrombint tartalmaz.

Az ATryn specifikus aktivitása megközelítőleg 7 NE/mg fehérje.

* rekombináns humán antithrombin, amelyet rekombináns DNS (rDNS) technológiával génkezelt kecskék tejéből állítanak elő.

Egyéb összetevői: glicin, nátrium-klorid, nátrium-citrát

Milyen az ATryn külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az ATryn infúziós oldathoz való por formájában kerül forgalomba. (1750 NE por injekciós üvegben).

Fehér–píros/fehér színű por.

Kiszerelés: 1, 10 vagy 25 injekciós üveg.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Ez a gyógyszer egyszer használatos készítmény.

Feloldás/hígítás

Az injekciós üvegeknek 25°C-nál nem magasabb hőmérsékletre kell melegedniük a feloldás előtt. A port 10 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani, amit az injekciós üveg oldalfala mentén kell befecskendezni és finoman körbeforgatni (nem felrázni), a habképződés megelőzése érdekében.

A feloldott oldatot a beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e szilárd anyagot és/vagy nem színeződött-e el. Az oldatnak enyhén sárgának, színtől enyhén opálosig terjedő kinézetűnek kell lenni. Nem szabad homályos vagy üledéket tartalmazó oldatot felhasználni.

Az injekciós üvegek a feloldást követően azonnal de nem több mint 3 órán belül felhasználandók.

Fiziológiás nátrium-klorid oldat - 9 mg/ml (0,9%) - hozzáadásával az alkalmazáshoz megfelelő koncentrációra hígítható.

Alkalmazás

A teljes feloldódást követően a feloldott készítményt egy steril, eldobható fecskendőbe kell felszívni. A feloldott készítményt intravenás infúzió formájában kell beadni steril eldobható fecskendő vagy 0,22 mikron pórus-méretű szűrővel ellátott infúziós zsák segítségével. A fecskendő tartalma a feloldást követően azonnal, de nem több mint 3 órán belül felhasználandó. Hígítás esetén az infúziós zsákban elkészített oldatot azonnal vagy a hígítástól számított nem több mint 8 órán belül fel kell használni. A szűrővel ellátott PVC infúziós csövekkel való kompatibilitást ellenőrizték.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Az alfa-antithrombin kezelés terápiás célja az antithrombin aktivitás 80 - 120% (0,8 – 1,2 NE/ml) értékre növelése és szintentartása a kezelés időtartama alatt.

A kezelés egy telítő dózissal kezdődik, amelynek célja 100%-os antithrombin aktivitás elérése. A kezdeti telítő dózist a testtömeg és a kezelés előtti antithrombin aktivitási szint határozza meg.

A szükséges telítő dózis az alábbi képlettel állapítható meg:

Telítő dózis (NE) = $\left[(100 - \text{a beteg kezelés előtti AT aktivitási szintje \% -ban}) / 2,28 \right] \times \text{testtömeg kg-ban}$

A szokásos telítő adag veleszületett antithrombin hiányos sebészeti betegeknél (AT aktivitási alapszint: 50%, testtömeg: 75 kg) klinikailag veszélyeztetett helyzetekben 20–25 NE/ttkg.

A feltöltő dózist 15 perces infúzió formájában kell beadni, ezt követően azonnal meg kell kezdeni a fenntartó infúzió adagolását.

A sebészeti betegek szükséges fenntartó dózisát infúzióban kell folyamatosan adagolni, és az alábbi képlettel lehet meghatározni:

Fenntartó dózis (NE/óra) = $[(100 - a \text{ beteg kezelés előtti AT aktivitási szintje \% -ban}) / 10,22] \times \text{testtömeg kg-ban}$

A szokásos fenntartó adag veleszületett antithrombin-hiányos sebészeti betegeknél klinikailag veszélyeztetett helyzetekben 4–5 NE/kg/óra. Fokozott igénybevételi állapotok esetén (pl. jelentős műtét, vagy heparin egyidejű adagolása) a szükséges dózis magasabb lehet. Ld. lentebb a kezelés ellenőrzésére és a dózisbeállításra vonatkozó javaslatokat. A kezelést addig kell folytatni, amíg a vénás trombembólia veszélye nem csökkent és/vagy nem alakult ki hatékony utánkövetési antikoaguláció.

Kezelés ellenőrzés és dózis beállítás

Az adagolás beállítását az antithrombin aktivitás laboratóriumi mérései alapján kell elvégezni. Az egyes betegek reakciója eltérő lehet, ami különböző szintnövekedéshez és felezési időkhöz vezet. Az antithrombin aktivitás gyakori mérése és a dózis beállítása szükséges lehet a kezelés kezdetén, és közvetlenül a műtét után.

A fenntartó dózis indítása után, a telítő dózis 1 indításától számított 45 perc elteltével vért kell venni az AT aktivitás szint méréséhez. Ha az AT aktivitás szint 80% és 120% között van, (0,8 – 1,2NE/ml), a dózis módosítása nem szükséges. Ha az AT aktivitási szint alacsonyabb, mint 80%, növelni kell a fenntartó infúzió sebességét 50%-kal. Ha az AT aktivitás szint magasabb, mint 120%, csökkenteni kell az infúzió sebességét 30%-kal. Ellenőrizni kell az AT aktivitás szintet 30 perccel az infúzió sebességének bármilyen változtatását követően, vagy négy órával a céltartomány elérését követően. A továbbiakban, az antithrombin aktivitást naponta 1–2 alkalommal kell ellenőrizni és az eredménynek megfelelően kell beállítani a dózist. Az antithrombin aktivitás szintnek 80% felett kell maradnia a kezelés időtartama alatt, kivéve, ha a klinikai körülmények más, hatékony szintet tesznek szükségessé. Lehetséges, hogy a sebészeti eljárás befolyásolja az AT aktivitás szinteket. Ezért a műtétet követően az AT aktivitás szintet külön ellenőrizni kell. Ha az aktivitás szint 80% alatt van, egy 15 perces AT bolusz infúzióval gyorsan helyreállítható. A dózis kiszámításához be kell helyettesíteni a műtét után mért AT aktivitást a telítő dózis képletébe.

Gyermekpopuláció

Az ATryn biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. Gyermekeknél – különösen újszülötteknél – az antithrombinszintek eltérhetnek a felnőttektől.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

A telítő dózist, közvetlenül a fenntartó infúzió alkalmazásának megkezdését követően, azonnal be kell adni, mégpedig 15 perces infúzió formájában.