

ANEKS 1

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ATryn 1750 j.m. proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 1750 j.m.* antytrombiny alfa**.

Po odtworzeniu 1 ml roztworu zawiera 175 j.m. antytrombiny alfa.

Swoista aktywność ATryn wynosi w przybliżeniu 7 j.m./mg białka.

* moc (j.m.) jest oznaczana chromogeniczną techniką barwienia zgodną z Farmakopeą Europejską.

** rekombinowana postać antytrombiny ludzkiej wytwarzana z zastosowaniem technologii rekombinowanego DNA (rDNA) z mleka transgenicznych kóz.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna 10 ml fiolka zawiera 38 mg (1,65 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.
Proszek jest biały lub prawie biały.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ATryn jest wskazany w profilaktyce żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z wrodzonym niedoborem antytrombiny, poddawanych zabiegom chirurgicznym. Jest on zwykle podawany z heparyną lub heparyną drobnocząsteczkową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z wrodzonym niedoborem antytrombiny.

Dawkowanie

Z powodu różnic w farmakokinetyce antytrombiny alfa i antytrombiny osoczowej leczenie należy prowadzić zgodnie z opisanymi poniżej szczególnymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania. W leczeniu wrodzonego niedoboru antytrombiny dawkę i czas leczenia należy dobrać indywidualnie dla każdego pacjenta, biorąc pod uwagę wywiad rodzinny, a zwłaszcza epizody zakrzepowo-zatorowe, aktualne kliniczne czynniki ryzyka i wyniki badań laboratoryjnych.

Liczba podawanych jednostek antytrombiny alfa jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), które odnoszą się do aktualnego wzorca WHO dla koncentratu antytrombiny. Aktywność antytrombiny (AT) w osoczu jest wyrażana w procentach (w stosunku do osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Wzorca Międzynarodowego antytrombiny w osoczu). Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności antytrombiny jest równoważna ilości antytrombiny zawartej w jednym ml zwykłego osocza ludzkiego. Wymagana dawka antytrombiny alfa jest obliczana na podstawie aktywności antytrombiny w osoczu przed leczeniem i masy ciała.

Celem leczenia antytrombiną alfa jest zwiększenie i utrzymanie aktywności antytrombiny w zakresie 80 – 120% (0,8 – 1,2 j.m./ml) w czasie leczenia.

Leczenie rozpoczyna się od podania dawki nasycającej w celu osiągnięcia docelowej aktywności antytrombiny na poziomie 100%. Początkowa dawka nasycająca jest obliczana na podstawie masy ciała i poziomu aktywności antytrombiny przed rozpoczęciem leczenia.

Wymagana dawka nasycająca jest określana przy użyciu następującego wzoru:

Dawka nasycająca (j.m.) = [(100 – aktywność AT pacjenta przed leczeniem w %) / 2,28] x Masa Ciała w kg

Typowa dawka nasycająca u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym (początkowa aktywność AT: 50%; masa ciała: 75 kg) z wrodzonym niedoborem antytrombiny w sytuacjach klinicznego ryzyka wynosi 20-25 j.m./kg masy ciała. Dawkę nasycającą należy podawać w 15-minutowej infuzji, po której należy natychmiast rozpocząć infuzję dawki podtrzymującej.

Wymagana dawka podtrzymująca dla pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym jest podawana w ciągłej infuzji i jest wyliczana na podstawie następującego wzoru:

Dawka podtrzymująca (j.m./h) = [(100 – aktywność AT pacjenta przed leczeniem w %) / 10,22] x Masa Ciała w kg

Typowa dawka podtrzymująca u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym z wrodzonym niedoborem antytrombiny w sytuacjach klinicznego ryzyka wynosi 4-5 j.m./kg/h. W stanach zwiększonego zapotrzebowania (np. poważna operacja chirurgiczna, jednoczesne stosowanie heparyny) rzeczywista dawka może być większa. Należy zapoznać się z poniższymi zaleceniami dotyczącymi monitoringu terapeutycznego i ustalenia dawki.

Leczenie powinno być kontynuowane do momentu zmniejszenia ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub do momentu zastosowania skutecznego kontynuacyjnego leczenia przeciwzakrzepowego.

Monitoring Terapeutyczny i Ustalenie Dawki

Dawkę należy ustalić na podstawie laboratoryjnych oznaczeń aktywności antytrombiny. Odpowiedź na leczenie może różnić się u poszczególnych pacjentów, osiągając różne poziomy w badaniach *in vivo* i różne okresy półtrwania. W początkowym okresie leczenia i bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym może być konieczne częste oznaczanie aktywności antytrombiny i zmiana dawki.

Po rozpoczęciu infuzji dawki podtrzymującej i po upływie 45 minut od podania dawki nasycającej należy pobrać krew w celu oznaczenia aktywności AT. Jeśli aktywność AT pozostanie w zakresie pomiędzy 80% i 120% (0,8 - 1,2 j.m./ml), zmiana dawki nie będzie konieczna. W przypadku, gdy aktywność AT będzie mniejsza niż 80%, szybkość infuzji dawki podtrzymującej należy zwiększyć o 50%. W przypadku, gdy aktywność AT przekroczy 120%, tempo infuzji należy zmniejszyć o 30%. Poziom aktywności AT należy skontrolować po upływie 30 minut od jakiegokolwiek zmiany tempa infuzji lub po czterech godzinach, jeśli oznaczona wartość mieściła się w zakresie docelowym. Następnie aktywność antytrombiny należy kontrolować 1-2 razy na dobę i odpowiednio dostosowywać dawkę. Jeżeli sytuacja kliniczna nie wymaga zastosowania innego skutecznego dawkowania, to aktywność antytrombiny należy utrzymywać powyżej 80% w czasie leczenia.

Przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego może wpłynąć na aktywność AT. Z tego powodu po zakończeniu zabiegu należy dodatkowo skontrolować aktywność AT. Jeśli aktywność będzie niższa od 80%, można podać AT w 15-minutowym bolusie dożylnym w celu szybkiego przywrócenia aktywności AT. Dawkę można określić podstawiając aktywność AT zmierzoną po zabiegu chirurgicznym do podanego wcześniej wzoru dawki nasycającej.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ATryn u dzieci i młodzieży (<18 lat) nie zostały ustalone. Nie są dostępne dane. U dzieci, a zwłaszcza u noworodków aktywność antytrombiny może różnić się od aktywności u dorosłych.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Dawkę nasycającą należy podawać w 15-minutowej infuzji, po której należy natychmiast rozpocząć infuzję dawki podtrzymującej.

Instrukcja dotycząca rozpuszczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na białka kozie lub składniki mleka koziego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Podobnie jak w przypadku innych podawanych dożylnie produktów zawierających białko, możliwe są reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. Pacjenci muszą być ściśle monitorowani i uważnie obserwowani pod kątem objawów niepożądanych podczas infuzji. Pacjenci powinni być poinformowani o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości takich jak wysypka, pokrzywka uogólniona, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i wstrząs anafilaktyczny. Jeśli wystąpią takie objawy po podaniu produktu, pacjenci powinni skontaktować się z lekarzem. W przypadku wstrząsu, należy stosować leczenie standardowe.

Pacjenci leczeni tym produktem powinni być monitorowani pod kątem możliwych klinicznych reakcji immunologicznych. Poziom przeciwciał powinien być monitorowany i raportowany.

Doświadczenie związane z wielokrotnym podawaniem tego produktu jest bardzo ograniczone. W takich sytuacjach szczególnie ważne jest dokładne monitorowanie pod kątem reakcji immunologicznych.

Ciąża

Zalecenia dotyczące dawkowania u kobiet w ciąży lub w okresie okołoporodowym nie mogą być udzielone ze względu na różnice we właściwościach farmakokinetycznych ATryn u kobiet w ciąży w porównaniu do nie będących w ciąży.

Równoczesne zastosowanie leczenia przeciwzakrzepowego

Zasady nadzoru klinicznego i biologicznego w czasie stosowania antytrombiny w połączeniu z heparyną, heparyną drobnocząsteczkową lub innymi lekami przeciwzakrzepowymi, które wzmagają przeciwzakrzepową aktywność antytrombiny:

- Aby ustalić dawkę antykoagulantu oraz zapobiec zbyt małej krzepliwości krwi, należy regularnie kontrolować zakres antykoagulacji (APTT oraz w odpowiednich przypadkach aktywność anty-

czynnika Xa) w niewielkich odstępach czasu, a szczególnie w pierwszych minutach/godzinach od rozpoczęcia stosowania antytrombiny.

- W celu ustalenia dawki indywidualnej, należy codziennie oznaczać aktywność antytrombiny. Należy wziąć pod uwagę ryzyko obniżenia aktywności antytrombiny podczas długotrwałego leczenia heparyną niefrakcjonowaną.

Zawartość sodu

Produkt zawiera 1,65 mmol (albo 37,9 mg) sodu w fiolce, należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Zastąpienie antytrombiny podczas podawania antykoagulantów, które wzmagają aktywność antykoagulacyjną antytrombiny (np. heparyna, heparyna drobnocząsteczkowa), może zwiększyć ryzyko krwawienia. W przypadku jednoczesnego stosowania tych antykoagulantów okres półtrwania rekombinowanej antytrombiny może ulec zmianie z powodu zmienionego tempa przemiany antytrombiny. Z tego powodu jednoczesne podawanie antytrombiny z heparyną, heparyną drobnocząsteczkową lub innymi antykoagulantami, które wzmagają aktywność antykoagulacyjną antytrombiny u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia wymaga monitorowania klinicznego i biologicznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania antytrombiny alfa u kobiet w ciąży. Dostępne dane nie wskazują na szkodliwy wpływ na matkę lub dziecko. Badania na zwierzętach przeprowadzone na szczurach nie wykazały szkodliwego wpływu na przebieg porodu, rozwój zarodka lub płodu i rozwój pourodzeniowy. Jednak ze względu na różnicę we właściwościach farmakokinetycznych tego produktu u kobiet w ciąży w porównaniu do kobiet, które nie są w ciąży nie ma obecnie zaleceń odnośnie dawkowania u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.4). Antytrombiny alfa nie należy dlatego stosować u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy antytrombina alfa lub jej metabolity są wydzielane do mleka kobiecego. Ryzyka dla dziecka karmionego piersią nie można wykluczyć. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać lub wstrzymać leczenie produktem ATryn biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak dostępnych informacji na temat możliwego wpływu antytrombiny alfa na płodność mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas badań klinicznych należą: zawroty głowy, ból głowy, krwotoki, nudności, krwotoki w miejscu wkłucia, krwotoki po wykonaniu zabiegu i wydzielina z rany.

Do najcięższych zgłaszanych działań niepożądanych podczas badań klinicznych należą: krwotok i krwotok po wykonaniu zabiegu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem pacjentów z wrodzonym niedoborem antytrombiny (n=35) zgłoszono jedno łagodne działanie niepożądane związane z leczeniem ATryn w postaci „świądu w miejscu podania”.

W innych badaniach klinicznych dotyczących nabytego niedoboru antytrombiny u pacjentów poddanych operacji kardiochirurgicznej (n=118) i u zdrowych ochotników (n=102), działania niepożądane odnotowane jako związane z leczeniem ATryn i które wystąpiły więcej niż jeden raz, wymieniono z uwzględnieniem Klasyfikacji Układów i Narządów w tabeli poniżej.

Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania określono jako: często ($\geq 1/100$ do $<1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$).

Klasyfikacja Układów i Narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	Krwotok
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Krwotok w miejscu wkłucia
	Niezbyt często	Uczucie gorąca Rumień w miejscu infuzji Ból w miejscu infuzji Wysypka w miejscu infuzji Siniak w miejscu wkłucia
Urazy i zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Krwotok po wykonaniu zabiegu Wydzielina z rany

W czasie do 90 dni po leczeniu produktem ATryn nie wykryto żadnych przeciwciał przeciwko antytrombinie alfa.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe: grupa heparyny. Kod ATC: B01AB02.

Mechanizm działania

Antytrombina, glikoproteina o masie 58 kDa, złożona z 432 aminokwasów, należy do nadrodziny serpin (inhibitorów proteazy serynowej). Jest jednym z najważniejszych naturalnych inhibitorów krzepnięcia krwi. Do najsilniej hamowanych czynników należą trombina i czynnik Xa, oraz czynniki aktywacji kontaktowej, szlaku wewnątrzpodochodnego i kompleks czynnika VIIa z czynnikiem tkankowym. Heparyna w znacznym stopniu zwiększa aktywność antytrombiny, a działanie antykoagulacyjne heparyny zależy od obecności antytrombiny.

Antytrombina zawiera dwie ważne czynnościowo domeny. Pierwsza zawiera centrum reaktywne i stanowi miejsce cięcia proteinaz takich jak trombina, warunek wstępny tworzenia trwałego kompleksu proteinaza-inhibitor. Druga jest domeną wiążącą glikozaminoglikany odpowiadającą za interakcje z heparyną i podobnymi substancjami, co przyspiesza hamowanie trombiny. Kompleksy inhibitor-enzym układu krzepnięcia są usuwane przez układ siateczkowo-śródbłonkowy.

Prawidłowa aktywność antytrombiny u dorosłych wynosi 80 - 120% (0,8-1,2 j.m./ml), a u noworodków kształtuje się na poziomie około 40 - 60% (0,4-0,6 j.m./ml).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W formalnym badaniu klinicznym z zastosowaniem seryjnych badań ultrasonograficznych metodą duplex wykazano skuteczność antytrombiny alfa w zapobieganiu epizodom zakrzepowo-zatorowym u czternastu osób z wrodzonym niedoborem antytrombiny w klinicznych stanach wysokiego ryzyka. Dodatkowe dane otrzymano w grupie pacjentów leczonych w programie leku ostatniej szansy.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełni ChPL, jeśli to będzie konieczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym preparatu ATryn (dożylny bolus w dawce 50 j.m./kg lub 100 j.m./kg masy ciała) pacjentom z wrodzonym niedoborem antytrombiny bez objawów klinicznych zakrzepicy, którym nie podawano heparyny, stopniowy przyrost wartości wynosił $2,07 \pm 1,54$ %/j.m./kg masy ciała (średnia $\pm$ SD). Parametry farmakokinetyki populacyjnej dla ATryn uzyskane w tym samym badaniu były następujące (średnia $\pm$ SD):

- Pole pod krzywą: $587,88 \pm 1,63$ (% $\times$ h)
- Okres półtrwania dystrybucji: $1,74 \pm 1,28$ godz., okres półtrwania w fazie eliminacji: $10,16 \pm 1,28$ h
- Średni okres utrzymywania się leku (ang. *mean residence time* – MRT): $8,57 \pm 1,24$ h
- Klirens: $0,665 \pm 0,0493$ l/h (średnia $\pm$ SE)

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicyna
Sodu cytrynian
Sodu chlorek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

Fiolki nieotwarte: 4 lata.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy użyć natychmiast po odtworzeniu. Wykazano jednak, że zachowuje on chemiczną i fizyczną stabilność przez 3 godziny po odtworzeniu i 8 godzin po rozcieńczeniu w temperaturze nieprzekraczającej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek w szklanej fiole (typu I) z korkiem (silikonowana guma bromobutyłowa), zamkniętej uszczelnieniem (aluminium) i odrywaniem wieczkiem (plastik).

Opakowania o wielkości 1, 10 lub 25 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Odtworzenie lub rozcieńczenie

Przed rozpuszczeniem fiolki należy doprowadzić do temperatury nieprzekraczającej 25°C. Proszek należy odtworzyć w 10 ml wody do wstrzykiwań, wstrzykując wodę po bocznej ścianie fiolki i delikatnie obracając fiolką (nie wstrząsając), aby zapobiec tworzeniu się piany.

Odtworzony produkt należy przed podaniem obejrzeć w celu wykrycia nierozpuszczonych cząstek stałych i (lub) zmiany barwy. Roztwór powinien być żółtawy, przezroczysty do lekko opalizującego. Nie używać roztworów mętnych lub zawierających osady.

Odtworzony roztwór należy zużyć natychmiast i nie później niż 3 godziny po odtworzeniu.

W celu rozcieńczenia do stężenia ułatwiającego podanie można dodać izotoniczny roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).

Sposób podania

Po całkowitym rozpuszczeniu produkt można pobrać do jałowej jednorazowej strzykawki. Rozpuszczony produkt należy podać w postaci infuzji przy użyciu jałowej jednorazowej strzykawki lub worka do infuzji z przyłączonym filtrem o średnicy porów 0,22 mikrona. Zawartość strzykawkę należy podać natychmiast i nie później niż 3 godziny po odtworzeniu. Rozcieńczony roztwór przygotowany w workach do infuzji należy podać natychmiast i nie później niż 8 godzin po rozcieńczeniu. Potwierdzono zgodność z liniami do infuzji z PVC z przyłączonymi filtrami.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/355/001-003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 lipca 2006
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 lipca 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU
JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH
OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen, Holandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu ATryn do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z krajowym właściwym organem treść i format programu edukacyjnego, w tym media wykorzystywane do komunikacji, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.

Materiał edukacyjny przeznaczony dla pracowników ochrony zdrowia ma na celu zwiększenie świadomości na temat potencjalnych problemów ze skutecznością wynikających ze stosowania produktu ATryn poza zarejestrowanymi wskazaniami.

Podmiot odpowiedzialny dopilnuje, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt ATryn jest dopuszczony do obrotu, wszyscy pracownicy ochrony zdrowia, którzy mogą przepisywać i stosować produkt ATryn, mieli dostęp do następującego programu edukacyjnego/otrzymali następujący program edukacyjny:

- Materiały edukacyjne dla lekarzy (przewodnik)
- Charakterystyka produktu leczniczego

Materiały edukacyjne dla lekarzy powinny zawierać następujące kluczowe elementy:

- Informacje o obecnie zarejestrowanych wskazaniach i populacji pacjentów, w tym informację o tym, że produkt nie jest wskazany do stosowania w populacji pediatrycznej.
- Informacje dotyczące problemów ze skutecznością związane ze stosowaniem produktu ATryn poza zarejestrowanymi wskazaniami, szczególnie w populacji pediatrycznej.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Protokół GTC AT HD 012-04: Wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie oceniające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność antytrombiny alfa u pacjentów z dziedzicznym niedoborem antytrombiny (AT) w sytuacjach wysokiego ryzyka zakrzepicy Wyniki zakończonego badania GTC AT HD 012-04 w szczególności wyniki badań u kobiet w ciąży leczonych w okresie okołoporodowym zostały złożone. Zostanie złożony wniosek o zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu rozszerzającą wskazania i dawkowanie na grupę kobiet w ciąży	31/03/2020
Nadzór po wprowadzeniu do obrotu a) Przed wprowadzeniem do jakiegokolwiek kraju członkowskiego UE podmiot odpowiedzialny zorganizuje program nadzoru po wprowadzeniu do obrotu w celu zebrania następujących informacji na temat pacjentów z wrodzonym niedoborem AT leczonych produktem ATryn • Dane demograficzne • Wskazanie • Dawkowanie • Długość leczenia • Wcześniejsze leczenie ATryn • Stosowanie antykoagulantów	31/03/2018

• Działania niepożądane leku w tym brak skuteczności • Rozwój przeciwciał Należy zachęcać lekarzy do włączania pacjentów do programu nadzoru, a wyniki kontroli należy dostarczyć w aktualizacji do UE-RMP lub w czasie oceny rocznej, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. b) Przed wprowadzeniem do jakiegokolwiek kraju członkowskiego UE podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na wprowadzenie do obrotu zorganizuje program nadzoru immunologicznego i dostarczy lekarzom testy do oznaczania przeciwciał przeciwko ATryn. Oznaczanie przeciwciał powinno być wykonywane na żądanie lekarza lub po otrzymaniu przez podmiot odpowiedzialny zgłoszenia sugerującego możliwą reakcję immunologiczną lub brak skuteczności. c) Podmiot odpowiedzialny zagwarantuje, że materiały dostarczone lekarzom będą zawierały informacje na temat programu nadzoru po wprowadzeniu leku do obrotu oraz programu nadzoru immunologicznego. Nadzór po wprowadzeniu produktu do obrotu będzie prowadzony do czasu rekrutacji 50 pacjentów. .	
--	--

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO (1, 10 lub 25 FIOLEK)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ATryn 1750 j.m. proszek do sporządzania roztworu do infuzji
antytrombina alfa (rDNA)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna fiolka zawiera 1750 j.m. antytrombiny alfa*. Po odtworzeniu 1 ml roztworu zawiera 175 j.m. antytrombiny alfa.

* rekombinowana postać antytrombiny ludzkiej.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:

Glicyna

Sodu chlorek

Sodu cytrynian

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji (1750 j.m.)

1 fiolka

10 fiolek

25 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Tylko do jednorazowego użytku.

Niewykorzystany produkt leczniczy należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/355/001

EU/1/06/355/002

EU/1/06/355/003

13. NUMER SERII

Numer serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Uzasadnienie braku podania informacji brajlem.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na fiolce

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I, JEŚLI KONIECZNE, DROGA (I) PODANIA

ATryn 1750 j.m. proszek do sporządzania roztworu do infuzji
antytrombina alfa (rDNA)
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Numer serii {numer}

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1750 j.m. antytrombiny alfa.

6. INNE

Przechowywać w lodówce.

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

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

ATryn 1750 j.m. proszek do sporządzania roztworu do infuzji antytrambina alfa (rDNA)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest ATryn i w jakim celu się go stosuje
2. Zanim zastosuje się ATryn
3. Jak stosować ATryn
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ATryn
6. Inne informacje

1. CO TO JEST ATryn I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

ATryn zawiera antytrambinę alfa, która jest podobna do antytrambiny ludzkiej. W organizmie antytrambina blokuje trombinę – substancję odrywającą główną rolę w procesie krzepnięcia krwi.

U osób z wrodzonym niedoborem antytrambiny poziom antytrambiny w krwi jest mniejszy niż zwykle, co może powodować zmniejszenie właściwości przeciwzakrzepowych krwi. W przypadku zmniejszenia właściwości przeciwzakrzepowych zwiększa się ryzyko powstawania zakrzepów w naczyniach krwionośnych w nogach (zakrzepica żył głębokich) lub w innych naczyniach ciała (choroba zakrzepowo-zatorowa) podczas większych zabiegów chirurgicznych. Dlatego w takich przypadkach ważne jest utrzymywanie odpowiedniego poziomu antytrambiny we krwi.

Ten lek stosuje się u pacjentów z wrodzonym niedoborem antytrambiny (tzn. dziedziczne niskie stężenie białka antytrambiny). Stosowany jest on u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym, aby zapobiec problemom związanym z powstawaniem zakrzepów w naczyniach. Lek podaje się zazwyczaj z heparyną lub z heparyną drobnocząsteczkową (inny lek zapobiegający tworzeniu się zakrzepów).

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ATryn

Kiedy nie stosować leku ATryn:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na antytrambinę alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na produkty z koziego mleka, ponieważ antytrambina alfa jest wytwarzana z zastosowaniem technologii rekombinowanego DNA z mleka kóz.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując ATryn

Jeżeli wystąpi pokrzywka, swędzące pręgi lub bąble na całej skórze, uczucie ściskania w klatce piersiowej, świszczący oddech (trudności w oddychaniu) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej. Przed leczeniem lekiem ATryn i

po pewnym czasie od zakończenia leczenia zostanie pobrana krew i zbadana w celu oceny występowania reakcji alergicznej.

Dzieci i młodzież

Nie są dostępne dane odnośnie stosowania leku ATryn u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Zatem ten lek nie powinien być stosowany u osób poniżej 18 roku życia.

Lek ATryn a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Stosowanie leku ATryn łącznie z heparyną (lek przeciwzakrzepowy) lub niektórymi innymi lekami przeciwzakrzepowymi może zwiększyć ryzyko krwawienia. Z tego powodu lekarz będzie dokładnie monitorować stosowanie tego leku podczas łącznego podawania z tymi lekami przeciwzakrzepowymi.

Stosowanie leku ATryn z jedzeniem i piciem

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących jedzenia i picia.

Ciąża i karmienie piersią

ATryn nie jest wskazany do stosowania u kobiet w ciąży. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka kobiecego. Z tego powodu, nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania tego leku.

Lek ATryn zawiera sód

Lek zawiera 1,65 mmol (albo 37,9 mg) sodu na fiolkę, należy wziąć pod uwagę u pacjentów u kontrolujących zawartość sodu w diecie.

3. JAK STOSOWAĆ ATryn

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z wrodzonym niedoborem antytrombiny.

Pracownik służby zdrowia przygotowuje roztwór antytrombiny alfa do podania w postaci infuzji bezpośrednio do naczynia krwionośnego. Aby zapobiec tworzeniu się u pacjenta zakrzepów krwi, lek będzie podawany do momentu podjęcia przez lekarza decyzji, że odstawienie leku jest bezpieczne.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ATryn

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek szkodliwe działania, lekarz prowadzący zastosuje odpowiednie leczenie.

Przerwanie stosowania leku ATryn

Możliwość przerwania leczenia należy omówić z lekarzem.

W razie jakiegokolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, ATryn może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Jeżeli wystąpi u pacjenta pokrzywka, swędzące pręgi lub bąble na całej skórze, uczucie ściskania w klatce piersiowej, świszczący oddech (trudności w oddychaniu), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej.

W badaniach z zastosowaniem leku ATryn zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Do częstych działań niepożądanych (mogą wystąpić u 1 na 10 osób) należą:

- swędzenie w miejscu infuzji,
- zawroty głowy,

- ból głowy,
- krwotok (w miejscu infuzji lub po wykonanym zabiegu chirurgicznym),
- nudności.

Do niezbyt częstych działań niepożądanych (mogą wystąpić u 1 na 100 osób) należą:

- uczucie gorąca,
- reakcje w miejscu infuzji, takie jak ból, siniak czy zaczerwienienie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ATryn

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Fiolki nieotwarte:

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie umieszczonej na fiolce: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Roztwory odtworzone/rozcieńczone:

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy powinien być użyty natychmiast po odtworzeniu. Wykazano jednak, że zachowuje on chemiczną i fizyczną stabilność przez 3 godziny po odtworzeniu i 8 godzin po rozcieńczeniu w temperaturze nieprzekraczającej 25°C.

6. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA I INNE INFORMACJE

Co zawiera lek ATryn

Substancją czynną jest antytrombina alfa*: 1750 j.m. Po odtworzeniu, 1 ml roztworu zawiera 175 j.m. antytrombiny alfa.

Swoista aktywność ATryn wynosi w przybliżeniu 7 j.m./mg białka.

* rekombinowana postać antytrombiny ludzkiej wytwarzana jest z zastosowaniem technologii rekombinowanego DNA (rDNA) z mleka transgenicznych kóz.

Pozostałe składniki to: glicyna, sodu chlorek, sodu cytrynian

Jak wygląda lek ATryn i co zawiera opakowanie

ATryn jest dostarczany jako proszek do sporządzania roztworu do infuzji (1750 j.m. proszku w fiolce).

Proszek jest biały lub prawie biały.

Wielkości opakowań: 1, 10 lub 25 fiolek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

MedImmune Pharma BV Lagelandseweg 78 6545 CG Nijmegen, Holandia.

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu w „wyjątkowych okolicznościach”.

Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku.

Europejska Agencja Leków (EMA) dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o leku raz do roku i treść tej ulotki zostanie uzupełniona, jeśli to będzie konieczne

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Ten lek jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Odtworzenie/rozcieńczenie

Przed rozpuszczeniem fiolki należy doprowadzić do temperatury nieprzekraczającej 25°C. Proszek należy odtworzyć w 10 ml wody do wstrzykiwań, wstrzykując wodę po bocznej ścianie fiolki i delikatnie obracając fiolką (nie wstrząsając), aby zapobiec tworzeniu się piany.

Odtworzony roztwór należy przed podaniem obejrzyć w celu wykrycia nierozpuszczonych cząstek stałych i (lub) zmiany barwy. Roztwór powinien być żółtawy, przezroczysty do lekko opalizującego. Nie używać roztworów mętnych lub zawierających osady.

Fiolki należy zużyć natychmiast i nie później niż 3 godziny po odtworzeniu.

W celu rozcieńczenia do sężenia ułatwiającego podanie można dodać izotoniczny roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).

Sposób podania

Po całkowitym rozpuszczeniu produkt można pobrać do jałowej jednorazowej strzykawki.

Odtworzony produkt należy podać w postaci infuzji dożylniej przy użyciu jałowej jednorazowej strzykawki lub worka do infuzji z przyłączonym filtrem o średnicy porów 0,22 mikrona. Zawartość strzykawek należy podać natychmiast i nie później niż 3 godziny po odtworzeniu. Rozcieńczony roztwór przygotowany w workach do infuzji należy podać natychmiast i nie później niż 8 godzin po rozcieńczeniu. Potwierdzono zgodność z liniami do infuzji z PVC z przyłączonymi filtrami.

Usuwanie

Wszelkie pozostałości produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Celem leczenia antytrombiną alfa jest zwiększenie i utrzymanie aktywności antytrombiny w zakresie 80 – 120% (0,8 – 1,2 j.m./ml) w czasie leczenia.

Leczenie rozpoczyna się od podania dawki nasycającej w celu osiągnięcia docelowej aktywności antytrombiny na poziomie 100%. Początkowa dawka nasycająca jest obliczana w przeliczeniu na masę ciała i na podstawie aktywności antytrombiny przed rozpoczęciem leczenia.

Wymagana dawka nasycająca jest określana następującym wzorem:

Dawka nasycająca (j.m.) = [(100 –aktywność AT pacjenta przed leczeniem w %) /2,28] x Masa Ciała w kg

Zwykła dawka nasycająca u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym (wyjściowa aktywność AT – 50%, masa ciała 75 kg) z wrodzonym niedoborem antytrombiny w sytuacjach klinicznego ryzyka wynosi 20-25 j.m./kg masy ciała. Dawkę nasycającą należy podawać w 15-minutowej infuzji, po której należy natychmiast rozpocząć infuzję dawki podtrzymującej.

Wymagana dawka podtrzymująca dla pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym jest podawana w infuzji ciągłej i jest wyliczana na podstawie następującego wzoru:

Dawka podtrzymująca (j.m./h) = [(100 –aktywność AT pacjenta przed leczeniem w %) /10,22] x Masa Ciała w kg

Zwykła dawka podtrzymująca u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym z wrodzonym niedoborem antytrombiny w sytuacjach klinicznego ryzyka wynosi 4-6 j.m./kg/h. W stanach zwiększonego zapotrzebowania (np. większa operacja chirurgiczna, jednoczesne stosowanie heparyny) rzeczywista dawka może być większa. Należy zapoznać się z poniższymi zaleceniami dotyczącymi monitoringu terapeutycznego i ustalenia dawki. Leczenie powinno być kontynuowane do momentu zmniejszenia ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub do momentu zastosowania skutecznego kontynuacyjnego leczenia przeciwzakrzepowego.

Monitoring terapeutyczny i ustalenie dawki

Dawkę należy ustalić na podstawie laboratoryjnych oznaczeń aktywności antytrombiny. Odpowiedź na leczenie może różnić się u poszczególnych pacjentów, osiągając różne poziomy w badaniach in vivo i różne okresy półtrwania. W początkowym okresie leczenia i bezpośrednio po operacji może być konieczne częste oznaczanie aktywności antytrombiny i zmiana dawkowania.

Po rozpoczęciu infuzji dawki podtrzymującej należy pobrać krew w celu oznaczenia aktywności AT po upływie 45 minut od rozpoczęcia infuzji dawki nasycającej. Jeśli aktywność AT pozostanie w zakresie pomiędzy 80% i 120% (0,8- 1,2 j.m./ml), zmiana dawki nie będzie konieczna. W przypadku, gdy aktywność AT będzie mniejsza niż 80% szybkość infuzji dawki podtrzymującej należy zwiększyć o 50%. W przypadku, gdy aktywność AT przekroczy 120%, szybkość infuzji należy zmniejszyć o 30%. Aktywność AT należy skontrolować po upływie 30 minut od jakiegokolwiek zmiany szybkości infuzji lub po czterech godzinach, jeśli oznaczona wartość mieściła się w zakresie docelowym. Następnie aktywność antytrombiny należy kontrolować 1-2 razy na dobę i odpowiednio dostosowywać dawkę. Jeżeli sytuacja kliniczna nie wymaga innego skutecznego poziomu, to w czasie leczenia aktywność antytrombiny należy utrzymywać powyżej 80%.

Przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego może wpływać na poziom aktywności AT. Z tego powodu po zakończeniu zabiegu należy dodatkowo skontrolować poziom aktywności AT. Jeśli aktywność będzie niższa od 80%, można podać AT w 15-minutowym bolusie dożylnym w celu szybkiego przywrócenia poziomu aktywności AT. Dawkę można określić podstawiając aktywność AT zmierzoną po zabiegu chirurgicznym do wzoru do obliczania dawki nasycającej.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ATryn u dzieci i młodzieży (<18 lat) nie zostały ustalone. Nie są dostępne dane. U dzieci, zwłaszcza u noworodków aktywność antytrombiny może różnić się od aktywności u dorosłych.

Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

Dawkę nasycającą należy podawać w 15-minutowej infuzji, po której należy natychmiast rozpocząć infuzję dawki podtrzymującej.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu