

ANEKS 1

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

ATryn ma postać proszku do sporządzania roztworu do infuzji i zawiera nominalnie 1750 j.m. antytrombiny alfa w fiolce.

Po odtworzeniu w 10 ml wody do wstrzykiwań produkt zawiera około 175 j.m./ml antytrombiny alfa.

Antytrombina alfa jest rekombinowaną postacią antytrombiny ludzkiej. Jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA i uzyskiwana z mleka transgenicznych kóz.

Moc (j.m.) jest oznaczana metodą Farmakopei Europejskiej dającą reakcję barwną. Swoista aktywność ATryn wynosi w przybliżeniu 7 j.m./mg białka.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ATryn jest wskazany w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z wrodzonym niedoborem antytrombiny, poddawanych zabiegom chirurgicznym. ATryn jest 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 preparatem ATryn 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 normalnego osocza ludzkiego. Wymagana dawka antytrombiny alfa jest obliczana na podstawie aktywności antytrombiny w osoczu przed leczeniem i masy ciała.

Celem leczenia preparatem ATryn 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 preparatu ATryn 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 – poziom aktywności AT pacjenta przed leczeniem w %) / 2,28] x masa ciała w kg

Typowa 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 poddawanych zabiegom chirurgicznym jest podawana w ciągłej infuzji i jest wyliczana na podstawie następującego wzoru:

Dawka podtrzymująca (j.m./godz.) = [(100 – poziom aktywności 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/godz. 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.

Monitoring terapeutyczny i ustalenie dawki

Dawkę należy ustalić na podstawie oznaczeń aktywności antytrombiny. Odpowiedź na leczenie preparatem ATryn 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 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%, tempo 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 dziennie i odpowiednio dostosowywać dawkę. Jeżeli sytuacja kliniczna nie wymaga zastosowania innego skutecznego poziomu, to aktywność antytrombiny należy utrzymywać powyżej 80% w czasie leczenia.

Przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego może wpłynąć 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 dawki nasycającej.

Sposób podawania

Rozpuścić preparat według opisu w punkcie 6.6. Produkt należy podawać dożylnie.

Dzieci

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik.

Nadwrażliwość na białka kozie lub składniki mleka koziego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku innych produktów dożylnych zawierających białko, może wystąpić reakcja nadwrażliwości typu uczuleniowego. W trakcie infuzji leku należy ściśle monitorować i uważnie obserwować pacjentów pod kątem jakichkolwiek objawów nadwrażliwości. Należy poinformować pacjentów o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, do których należą pokrzywka, pokrzywka uogólniona, uczucie ściskania w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie i reakcja anafilaktyczna. Jeśli wymienione objawy wystąpią po podaniu leku, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem. W przypadku wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego należy wdrożyć standardowe postępowanie przeciwwstrząsowe.

Pacjenci leczeni preparatem ATryn powinni być monitorowani pod kątem możliwych klinicznych reakcji immunologicznych. Należy monitorować i zgłaszać stan wytwarzania przeciwciał.

Doświadczenie związane z wielokrotnym podawaniem preparatu ATryn jest ograniczone. W takich sytuacjach szczególnie ważne jest dokładne monitorowanie pod kątem reakcji immunologicznych.

Ze względu na różnice w charakterystyce farmakokinetycznej preparatu ATryn u ciężarnych w porównaniu do pacjentek nie będących w ciąży, nie można podać zaleceń odnośnie dawkowania w ciąży lub okresie okołoporodowym.

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

- Aby ustalić dawkę antykoagulantu oraz zapobiec zbyt niskiej krzepliwości krwi, należy regularnie kontrolować zakres antykoagulacji (APTT oraz w odpowiednich przypadkach aktywność anty-Xa) w niewielkich odstępach, a szczególnie w pierwszych minutach/godzinach od rozpoczęcia stosowania antytrombiny.
- W celu ustalenia dawki indywidualnej, należy codziennie oznaczać poziomy antytrombiny. Należy wziąć pod uwagę ryzyko obniżenia poziomów antytrombiny podczas przedłużonego leczenia heparyną niefrakcjonowaną.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje 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.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Ciąża i laktacja

Dane kliniczne dotyczące stosowania preparatu ATryn u kobiet w ciąży są ograniczone. Dostępne dane nie wskazują na szkodliwy wpływ na matkę lub niemowlę. Jednak obecnie, ze względu na różnicę w charakterystyce farmakokinetycznej preparatu ATryn u ciężarnych w porównaniu do pacjentek nie będących w ciąży, nie można podać żadnych zaleceń odnośnie dawkowania u ciężarnych (patrz punkt 4.4). Badania prowadzone na szczurach nie wykazały szkodliwego wpływu na przebieg porodu, rozwój zarodka lub płodu i rozwój pourodzeniowy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem pacjentów z wrodzonym niedoborem antytrombiny (n=35) zgłoszono jedno łagodne działanie niepożądane związane z leczeniem preparatem 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 preparatem ATryn, i które wystąpiły więcej niż jeden raz, wymieniono z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów tabeli poniżej.

Często (1-10% pacjentów)
Zaburzenia układu nerwowego
zawroty głowy
ból głowy
Zaburzenia naczyń
krwotok
Zaburzenia żołądka i jelit
nudności
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
krwotok z miejsca nakłucia żyły
Urazy i zatrucia
krwotok po wykonaniu zabiegu
wydzielina z rany

Niezbyt często (0,1-1% pacjentów)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
uczucie gorąca
rumień w miejscu infuzji
ból w miejscu infuzji
wysypka w miejscu infuzji
siniec w miejscu nakłucia żyły

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

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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 wewnątrzpo pochodnego 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 proteaza-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).

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 ds. Produktów Leczniczych (EMA) 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 (bolus iv. 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 farmakokinetyczne dla populacji leczonej preparatem ATryn uzyskane w tym samym badaniu były następujące (średnia $\pm$ SD):

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, 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 trwałości

Fiolki nieotwarte: 18 miesięcy.
Zaleca się odtworzenie produktu bezpośrednio przed użyciem.
Produkt odtworzony należy zużyć natychmiast po przygotowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Produkt odtworzony należy zużyć natychmiast.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek zawierający 1750 j.m. antytrombiny alfa w przezroczystej fiolce (szkło typu I) z korkiem (silikonowana guma bromobutyłowa), zamkniętej opaską (aluminium) i odrywaniem wieczkiem (plastik).

Wielkości opakowań: 1, 10 lub 25 fiolek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Każda fiolka preparatu ATryn zawiera 1750 j.m. antytrombiny alfa w postaci liofilizowanego proszku i jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Fiolki przed rozpuszczeniem należy doprowadzić do temperatury pokojowej i wykorzystać przed upływem 3 godzin. 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 nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i zmiany barwy. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący. Nie używać roztworów mętnych lub zawierających osady. 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. W celu rozcieńczenia do stężenia ułatwiającego podanie można dodać izotoniczny roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Zawartość strzykawek infuzyjnych lub rozcieńczony roztwór przygotowany w workach do infuzji należy podać w ciągu 8 godzin od przygotowania. Potwierdzono zgodność z liniami do infuzji z PCW z przyłączonymi filtrami.

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Holandia

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

EU/0/00/000/000

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

DD/MM/RRRR

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

DD/MM/RRRR

ANNEX II

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**
- C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ
PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

Cambrex Bioscience MA
97 South Street
Hopkinton, MA
USA

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Medimmune Pharma B.V.
Lagelandseweg 78
NL-6545 CG Nijmegen
Holandia

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTARCZANIA I STOSOWANIA NAŁOŻONE NA WYTWÓRCĘ ODPOWIEDZIALNEGO ZA POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO UŻYWANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH**

Nie dotyczy.

- **INNE WARUNKI**

Przed wprowadzeniem produktu do obrotu podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że istnieje i funkcjonuje system monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii.

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii określonych w planie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Należy dostarczyć zaktualizowany plan zarządzania ryzykiem, zgodnie z zaleceniami CHMP dotyczącymi systemów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi.

C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aspekty kliniczne

Protokół GTC AT 012-14: Wieloośrodkowe międzynarodowe badanie oceniające bezpieczeństwo i skuteczność antytrombiny alfa u pacjentów z dziedzicznym niedoborem antytrombiny (AT) w sytuacjach wysokiego ryzyka zakrzepicy.

Wyniki trwającego badania GTC AT 012-14 i, w szczególności, wyniki badań u kobiet ciężarnych leczonych w okresie okołoporodowym zostaną podane niezwłocznie po zakończeniu okresu rekrutacji (łącznie 17 pacjentek, grupa ciężarnych pacjentek leczonych chirurgicznie). Zakończenie rekrutacji przewidywane jest w ciągu jednego roku i oczekuje się, że ostatni pacjent ukończy okres obserwacji 90 dni po podaniu ostatniej dawki u ostatniego pacjenta. Końcowy raport z badania zostanie przygotowany w ciągu trzech miesięcy po zakończeniu udziału ostatniego pacjenta i zostanie przesłany do CHMP w ciągu miesiąca od jego utworzenia. Jeśli wyniki badania będą pozytywne, zostanie złożony wniosek o zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu rozszerzającą wskazania i dawkowanie na grupę kobiet w ciąży.

Aktualizacja dotycząca stanu badania będzie przedkładana raz w roku aż do czasu zakończenia badania.

2. Nadzór po wprowadzeniu leku 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 preparatem ATryn

- Dane demograficzne
- Wskazanie
- Dawkowanie
- Długość leczenia
- Wcześniejsze leczenie preparatem ATryn
- Stosowanie antykoagulantów
- Działania niepożądane leku, w tym brak skuteczności
- Rozwój przeciwciał

Należy zachęcać lekarzy do włączania pacjentów do programu nadzoru, a wyniki monitoringu należy dostarczyć w aktualizacji do raportu EU-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 do obrotu będzie prowadzony przez okres pięciu lat od daty wprowadzenia produktu lub do czasu rekrutacji 50 pacjentów, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE TEKTUROWE PUDEŁKO (1 FIOŁKA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Około 175 j.m./ml antytrombiny alfa po rozpuszczeniu w 10 ml wody do wstrzykiwań.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna
Sodu chlorek
Sodu cytrynian

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiołka

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podania dożylnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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 roztwór należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Holandia

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Numer serii: {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

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

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Około 175 j.m./ml antytrombiny alfa po rozpuszczeniu w 10 ml wody do wstrzykiwań.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna
Sodu chlorek
Sodu cytrynian

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podania dożylnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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 roztwór należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Holandia

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Numer serii: {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

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

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Około 175 j.m./ml antytrombiny alfa po rozpuszczeniu w 10 ml wody do wstrzykiwań.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna
Sodu chlorek
Sodu cytrynian

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

25 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podania dożylnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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 roztwór należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Holandia

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Numer serii: {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA

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

ATryn 1750 j.m. proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Antytrombina alfa
Podawać dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Numer serii {numer}

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

Około 175 j.m./ml antytrombiny alfa po rozpuszczeniu w 10 ml wody do wstrzykiwań.

Genzyme Europe B.V. – NL
Przechowywać w lodówce.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA

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

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, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

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 jest lekiem zapobiegającym tworzeniu się skrzeplin, zawierającym antytrombinę alfa, która jest podobna do antytrombiny ludzkiej. Antytrombina alfa jest wytwarzana z zastosowaniem rekombinacyjnej technologii DNA z mleka kóz. U osób z wrodzonym niedoborem antytrombiny poziom antytrombiny w krwi jest mniejszy niż normalnie, co może powodować zmniejszenie właściwości przeciwzakrzepowych krwi. W przypadku zmniejszenia właściwości przeciwzakrzepowych zwiększa się ryzyko powstawania skrzeplin w naczyniach krwionośnych w nogach (zakrzepica żył głębokich) lub w innych naczyniach ciała (choroba zakrzepowo-zatorowa) podczas większych operacji chirurgicznych. Dlatego w takich przypadkach ważne jest utrzymywanie odpowiedniego poziomu antytrombiny we krwi.

2. ZANIM ZASTOSUJE SIĘ ATryn

Kiedy nie stosować leku ATryn:

Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na antytrombinę alfa lub którykolwiek z pozostałych składników leku ATryn.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując ATryn:

Jeśli u pacjenta występuje alergia na produkty pochodzenia koziego, należy poinformować lekarza prowadzącego, ponieważ nie należy wtedy stosować leku ATryn. Podobnie jak w przypadku innych podawanych dożylnie produktów zawierających białko, mogą wystąpić reakcje alergiczne. 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 preparatem ATryn i po pewnym czasie od zakończenia leczenia zostanie pobrana krew i zbadana w celu oceny występowania reakcji alergicznej.

Stosowanie leku ATryn z innymi lekami:

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

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 leku ATryn podczas łącznego podawania z tymi lekami przeciwkrzepliwymi.

Stosowanie leku ATryn z jedzeniem i piciem

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących jedzenia i picia.

Ciąża

ATryn nie jest wskazany do stosowania u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ATryn przenika do mleka kobiecego. Z tego powodu, nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania leku ATryn.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn:

Nieistotne.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku ATryn

Nieistotne

3. JAK STOSOWAĆ ATryn

Pracownik służby zdrowia przygotuje roztwór leku ATryn do podania w postaci infuzji bezpośrednio do naczynia krwionośnego. Systematycznie sprawdzany będzie poziom antytrombiny we krwi i może być konieczna zmiana dawki.

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 wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, ATryn może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W trakcie stosowania leku ATryn mogą wystąpić pewne działania niepożądane, jak krwawienie, sińce, zaczerwienienie lub ból w miejscu wstrzyknięcia, nudności, ból głowy, uczucie gorąca, zawroty głowy, siniaczenie i nasilone krwawienie .

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ATryn

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Fiolki nieotwarte:

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie stosować leku ATryn po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po napisie:

Termin ważności.

Roztwory rozcieńczone:

Produkt należy zużyć natychmiast.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek ATryn

- Substancją czynną jest antytrombina alfa
- Pozostałe składniki to: glicyna, sodu chlorek, sodu cytrynian

Jak wygląda lek ATryn i co zawiera opakowanie

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały proszek.

Rodzaj opakowania: tekturowe pudełko zawierające 1, 10 lub 25 fiolek. Każda fiołka leku ATryn zawiera nominalnie 1750 j.m. rekombinowanej antytrombiny alfa. Przed infuzją proszek zostanie rozpuszczony.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD, Naarden, Holandia.

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii

MedImmune B.V., Lagelandseweg 78, NL-6545 CG Nijmegen, Holandia.

Data zatwierdzenia ulotki: „data”

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 ds. Produktów Lekniczych (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 ds.

Produktów Lekniczych (EMA): <http://www.emea.eu.int>

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

Każda fiołka z preparatem ATryn zawiera 1750 j.m. antytrombiny alfa w postaci liofilizowanego proszku i jest przeznaczona do jednorazowego użytku. Przed rozpuszczeniem, fiołki należy doprowadzić do temperatury pokojowej i wykorzystać przed upływem 3 godzin. Proszek należy odtworzyć w 10 ml wody do wstrzykiwań, wstrzykując wodę po bocznej ścianie fiołki i delikatnie obracając fiołką (nie wstrząsając), aby zapobiec tworzeniu się piany. Odtworzony produkt przed podaniem należy obejrzeć w celu wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i zmiany barwy. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący. Nie stosować roztworów, jeśli są mętne lub zawierają osady. Po całkowitym rozpuszczeniu produkt można pobrać do jałowej jednorazowej strzykawki. Rozpuszczony produkt należy podać infuzji przy użyciu jałowej jednorazowej strzykawki lub worka do infuzji z przyłączonym filtrem, np. filtr metylocelulozowy o średnicy porów 0,2 mikrona. W celu rozcieńczenia do stężenia ułatwiającego podanie można dodać roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Zawartość strzykawek infuzyjnych lub rozcieńczony roztwór przygotowany w workach do infuzji należy podać w ciągu 8 godzin od przygotowania. Potwierdzono zgodność z liniami do infuzji z PCW z przyłączonymi filtrami.

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

Celem leczenia preparatem ATryn 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 preparatu ATryn w celu osiągnięcia docelowej aktywności antytrombiny na poziomie 100%. Początkowa dawka nasycająca jest obliczana w przeliczeniu na masę ciała i na podstawie poziomu aktywności antytrombiny przed rozpoczęciem leczenia.

Wymagana dawka nasycająca jest określana przy użyciu następującego wzoru:

Dawka nasycająca (j.m.) = [(100 – poziom aktywności AT pacjenta przed leczeniem w %) / 2,28] x masa ciała w kg

Typowa 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./godz.) = [(100 – poziom aktywności 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/godz. W stanach zwiększonego zapotrzebowania (np. operacja chirurgiczna, jednoczesne stosowanie heparyny) rzeczywista dawka może być większa. Należy zapoznać się z poniższymi zaleceniami dotyczącymi monitoringu terapeutycznego i ustalenia dawki.

Monitoring terapeutyczny i ustalenie dawki

Dawkę należy ustalić na podstawie oznaczeń aktywności antytrombiny. Odpowiedź na leczenie preparatem ATryn 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 dawki. Po rozpoczęciu infuzji dawki podtrzymującej należy pobrać krew w celu oznaczenia poziomów 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% tempo 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 dziennie 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.

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci.