

RÁMCOVÁ DOHODA

uzavřena níže uvedeného dne, měsíce a roku mezi těmito smluvními stranami:

CSL BEHRING s.r.o.

IČ: 241 39 769

DIČ: CZ241 39 769

se sídlem: Vyskočilova 1461/2a, 140 00 Praha 4

zastoupena: XXXXXXXX

bankovní spojení: XXXXXXXX

číslo účtu: XXXXXXXX

zapsána v obchodním rejstříku vedeném Městským soudem, soudem v Praze, oddíl pod sp. Zn. C 182261

jako prodávajícím (dále jen „**Prodávající**“) na straně jedné

a

Fakultní nemocnice Brno

IČ: 65269705

DIČ: CZ65269705

se sídlem: Brno, Jihlavská 20, PSČ 625 00

zastoupena: XXXXXXXX

bankovní spojení: XXXXXXXX

číslo bankovního účtu: XXXXXXXX

FN Brno je státní příspěvková organizace zřízená rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví. Nemá zákonnou povinnost zápisu do obchodního rejstříku, je zapsána v živnostenském rejstříku vedeném Živnostenským úřadem města Brna,

jako kupujícím (dále jen „**Kupující**“) na straně druhé,

a to v následujícím znění:

I. ÚČEL RÁMCOVÉ DOHODY

- I.1 Účelem této rámcové dohody (dále jen „**Dohoda**“) je sjednání podmínek plnění veřejných zakázek, které budou na základě této Dohody zadávány Prodávajícím.

II. PŘEDMĚT RÁMCOVÉ DOHODY

- II.1 Tato Dohoda je uzavřena na základě zadávacího řízení k nadlimitní veřejné zakázce s názvem „Krevní deriváty a tkáňová lepidla“, část 34 (dále jen „**Veřejná zakázka**“). Jednotlivá ustanovení této Dohody budou vykládána v souladu se zadávací dokumentací použitou v zadávacím řízení na Veřejnou zakázku (dále jen „**Zadávací dokumentace**“).
- II.2 Předmětem této Dohody jsou podmínky dodávek zboží specifikovaného v příloze č. 1 této Dohody (dále též pouze „**Zboží**“) za kupní ceny uvedené v příloze č. 2 této Dohody, a to podle potřeb Kupujícího. Zboží bude dodáváno za podmínek sjednaných v této Dohodě na základě dílčích kupních smluv vzešlých z dílčích veřejných zakázek zadaných Prodávajícím na základě této Dohody postupem dle čl. III této Dohody. Pro vyloučení pochybností se uvádí, že Prodávající je povinen dodávat Zboží včetně rozpouštědla v objemech odpovídajících objednaným dávkám nebo v objemech uvedených v Objedávce, ledaže v příloze č. 1 této smlouvy ani v Zadávací dokumentaci není uveden údaj o objemu rozpouštědla nebo Kupující výslovně souhlasil s dodávkou bez rozpouštědla.
- II.3 Prodávající se zavazuje s odbornou péčí profesionála dodávat Kupujícímu Zboží v počtech kusů a druhovém složení podle objednávek Kupujícího zadaných postupem dle čl. III této Dohody. Při plnění těchto dodávek je Prodávající povinen dodržovat ujednání této Dohody, podmínky obsažené v příslušné objednávce a požadavky Kupujícího stanovené v Zadávací dokumentaci.
- II.4 Kupující není povinen vystavit byť jedinou Objedávku.
- II.5 Kupující se v rámci každé dílčí veřejné zakázky zavazuje řádně a včas dodané Zboží převzít a uhradit za ně Prodávajícím Kupní cenu stanovenou postupem dle čl. IV této Dohody.

III. DODACÍ PODMÍNKY

- III.1 Dílčí veřejné zakázky zadané na základě této Dohody budou realizovány na základě písemných objednávek Kupujícího doručených Prodávajícím jedním z následujících způsobů dle volby Kupujícího (dále a výše jen „**Objedávka**“):
- a) e-mailem na adresu XXXXXXXX
 - b) faxem na telefonní číslo: XXXXXXXX
 - c) v internetovém systému Prodávajícího na adrese XXXXXXXX
- III.2 Pokud je Objedávka učiněna telefonicky, je Kupující povinen bez zbytečného odkladu tuto Objedávku Prodávajícím potvrdit jedním ze způsobů uvedených v odst. III.1 této Dohody s poznámkou, že jde o potvrzení telefonické Objedávky. V tomto potvrzení Prodávající současně uvede údaje dle odst. III.4 této Dohody.
- III.3 Objedávky Kupujícího učiněné podle tohoto čl. III Dohody jsou návrhem na uzavření kupní smlouvy. Prodávající je povinen bez zbytečného odkladu, nejpozději však do 4 hodin, od doručení Objedávky, Objedávku písemně potvrdit Kupujícímu, čímž Prodávající tuto Objedávku akceptuje. Potvrzení Objedávky může být učiněno pouze v elektronické podobě, a to e-mailem na adresu XXXXXXXX a na adresu XXXXXXXX a byla-li Objedávka učiněna e-mailem, pak rovněž na adresu, z níž byla odeslána.
- III.4 Každá Objedávka musí obsahovat alespoň následující:

- a) identifikační údaje Kupujícího;
- b) množství a druh Zboží;
- c) specifikaci místa dodání;
- d) v urgentním případě dodací lhůta.

III.5 Místem dodání je Fakultní nemocnice Brno, Transfuzní a tkáňové oddělení, Pracoviště medicíny dospělého věku, Jihlavská 20, 625 00 Brno, nebo Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice Brno, Pracoviště medicíny dospělého věku, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Pracoviště dětské medicíny, Černopolní 9, Brno a Pracoviště reprodukční medicíny, Obilní trh 11, Brno.

III.6 Prodávající je povinen dodat Zboží dle Objednávky **vždy do 48 hodin** od jejího potvrzení. V případě vitální indikace je Prodávající povinen dodat Zboží dle Objednávky **okamžitě nejbližším rozvozem, nejpozději však do 12 hodin** od jejího potvrzení. V urgentním případě je Prodávající povinen dodat Zboží dle Objednávky **ve lhůtě stanovené Kupujícím v Objednávce**, která počíná běžet okamžikem potvrzení Objednávky. Stanovení dodací lhůty náleží Kupujícímu.

III.7 V případě nemožnosti dodání Zboží v dodací lhůtě stanovené Kupujícím v Objednávce je Prodávající povinen tuto skutečnost oznámit bez zbytečného odkladu, nejpozději do 4 hodin, Kupujícímu na e-mailovou adresu paní XXXXXXXX na adresu XXXXXXXX a byla-li Objednávka učiněna e-mailem, pak rovněž na adresu, z níž byla odeslána. V takovém případě je Kupující oprávněn po dobu tohoto přerušení dodávek nakupovat příslušné Zboží od jiného dodavatele za ceny obvyklé (dále jen „**náhradní plnění**“). Případný rozdíl v kupních cenách, jež vznikne mezi rozdílem kupními cenami sjednanými touto Dohodou a cenami náhradního plnění, uhradí Prodávající Kupujícímu do 14 dnů po doručení oznámení o zajištění náhradního plnění, a to na základě faktury vystavené Kupujícím.

III.8 V případě, že orgán státního dohledu nařídí stažení některého Zboží z oběhu, které Prodávající dodal Kupujícímu, je Prodávající povinen toto Zboží od Kupujícího odebrat zpět na vlastní náklady a Kupní cenu tohoto zboží Kupujícímu uhradit, případně po dohodě s Kupujícím dodat Zboží náhradní.

III.9 Prodávající ke každé Objednávce vyhotoví písemný dodací list o předání a převzetí Zboží (dále a výše jen „**Dodací list**“) podepsaný oběma smluvními stranami, ve kterém Kupující potvrdí převzetí Zboží objednaného v Objednávce. Zboží objednané v Objednávce se považuje za řádně dodané okamžikem podpisu příslušného Dodacího listu Kupujícím. Smluvní strany jsou oprávněny v Dodacím listu uvést jakékoliv záznamy, oznámení vad Zboží, připomínky či výhrady, které se však nepovažují za změnu této Dohody, ani příslušné dílčí kupní smlouvy, či dodatek k této Dohodě, ani k příslušné dílčí kupní smlouvě. Neuvedení jakýchkoliv (i zjevných) vad do Dodacího listu neomezuje Kupujícího v právu oznamovat vady Zboží Prodávajícímu po dodání Zboží. Dodací list bude obsahovat alespoň následující údaje:

- a) identifikační údaje Kupujícího a Prodávajícího;
- b) číslo této Dohody (číslování Kupujícího);
- c) evidenční číslo Dodacího listu;
- d) číslo příslušné Objednávky;
- e) datum uskutečnění dodávky;
- f) podrobnou specifikaci dodaného Zboží včetně počtů dodaných kusů;
- g) jednotkové ceny dodaného Zboží dle přílohy č. 2 této Dohody bez DPH a včetně DPH.
- h) údaje o šarži a exspiraci Zboží;
- i) údaje o kódech SÚKL, PDK kódech a úhradě pojišťovnou.

III.10 Prodávající je povinen předat Kupujícímu společně se Zbožím veškerou dokumentaci nutnou k převzetí a řádnému užívání Zboží, kterou vyžadují příslušné obecně závazné právní předpisy, včetně Dodacího listu v listinné a elektronické podobě.

- III.11** Kupující není povinen Zboží převzít, zejména pokud Prodávající nedodá Zboží v určeném místě plnění, v objednaném množství nebo druhovém složení, pokud Zboží nebude v předepsané nebo sjednané kvalitě a jakosti, pokud bude Zboží jakýmkoli způsobem poškozené, pokud Prodávající nedodá doklady nutné k převzetí a řádnému užívání Zboží, pokud tyto doklady nebudou odpovídat skutečně dodanému Zboží nebo pokud nebudou splňovat požadavky dle této Dohody. Uplatní-li Kupující své právo Zboží nepřevzít, je Prodávající povinen bez zbytečného odkladu vady plnění odstranit.
- III.12** Vlastnické právo ke Zboží přechází na Kupujícího okamžikem převzetí Zboží od Prodávajícího, tj. okamžikem podpisu příslušného Dodacího listu Kupujícím. Nebezpečí škody na Zboží přechází z Prodávajícího na Kupujícího v okamžiku převzetí Zboží. Škoda na Zboží, která vznikla po přechodu jejího nebezpečí na Kupujícího, nemá vliv na jeho povinnosti zaplatit Kupní cenu, ledaže ke škodě na Zboží došlo v důsledku porušení povinnosti Prodávajícího.

IV. KUPNÍ CENA

- IV.1** Kupní cenou se rozumí kupní cena Zboží dodaného na základě Objednávky určená podle objednaného počtu kusů jednotlivých položek Zboží a příslušných kupních cen za 1 kus sjednaných v příloze č. 2 této Dohody (takto spočtená kupní cena za Zboží dodané v rámci jedné Objednávky dále a výše jen „**Kupní cena**“).
- IV.2** Prodávající se zavazuje i bez vyzvání Kupujícího ke snížení kupní ceny Zboží v případě, že dojde ke snížení maximální úhrady ze strany zdravotních pojišťoven. Snížení kupní ceny pak bude odpovídat minimálně procentuálnímu snížení maximální úhrady. Prodávající je povinen v takovém případě na výzvu Kupujícího uzavřít bez zbytečného odkladu dodatek k této Dohodě, jehož předmětem bude toto snížení jednotkové kupní ceny položky Zboží. Pro vyloučení pochybností se uvádí, že příslušná jednotková kupní cena je snížena bez ohledu na uzavření takového dodatku, tj. již okamžikem snížení maximální úhrady ze strany zdravotních pojišťoven.
- IV.3** Kupní cena je sjednána jako maximální a zahrnuje kromě Zboží také veškeré náklady na jeho dopravu do místa plnění, cenu rozpouštědla, naložení, složení, clo, kursově rozdíly, obaly, doklady ke Zboží, pojištění během dopravy, správní poplatky, daně, recyklační poplatek (pouze u zboží, které tomuto poplatku podle zákona č. 185/2001 Sb., o odpadech, ve znění pozdějších předpisů, podléhá) a veškeré další náklady související s řádným dodáním Zboží do místa plnění.
- IV.4** Navýšení Kupní ceny je možné pouze v případě legislativních změn, které mají prokazatelný vliv na výši Kupní ceny, a na základě písemného návrhu Prodávajícího.
- IV.5** Prodávající se zavazuje i bez vyzvání Kupujícího ke snížení Kupní ceny v případě, že dojde ke snížení cen této komodity na trhu.

V. PLATEBNÍ PODMÍNKY

- V.1** Kupující se zavazuje uhradit Kupní cenu na základě faktury – daňového dokladu, vystavené Prodávajícím vždy po splnění dodávky sjednané dílčí kupní smlouvou a po předání předmětu plnění této dílčí kupní smlouvy Kupujícímu. Prodávající není oprávněn vystavit fakturu před podpisem příslušného Dodacího listu oběma smluvními stranami. Splatnost faktury je 60 dnů ode dne jejího vystavení. Prodávající je povinen doručit fakturu Kupujícímu bez zbytečného odkladu po jejím vystavení, jinak se splatnost faktury přiměřeně prodlužuje. Dnem uskutečnění zdanitelného plnění je den podpisu Dodacího listu Kupujícím.
- V.2** Faktura musí splňovat veškeré náležitosti daňového a účetního dokladu stanovené právními předpisy, zejména musí splňovat ustanovení zákona č. 235/2004 Sb., o dani z přidané hodnoty, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „**ZDPH**“), a musí na ní být uvedena Kupní cena, číslo

příslušné Objednávky, evidenční číslo příslušného Dodacího listu, označení této Dohody, jednotkové ceny a počty kusů dodaného Zboží a datum splatnosti v souladu s touto Dohodou, jinak je Kupující oprávněn vrátit fakturu Prodávajícímu k přepracování či doplnění. V takovém případě běží nová lhůta splatnosti ode dne doručení opravené faktury Kupujícímu.

- V.3** Úhrada Kupní ceny bude provedena bezhotovostním převodem z bankovního účtu Kupujícího na bankovní účet Prodávajícího uvedený v záhlaví této smlouvy. Dnem úhrady se rozumí den odepsání příslušné částky z bankovního účtu Kupujícího.
- V.4** V případě, že v okamžiku uskutečnění zdanitelného plnění bude Prodávající zapsán v registru plátců daně z přidané hodnoty jako nespolehlivý plátcce, případně budou naplněny další podmínky § 109 ZDPH, má Kupující právo uhradit za Prodávajícího DPH z tohoto zdanitelného plnění, aniž by byl vyzván jako ručitel správcem daně Prodávajícího, a to postupem dle § 109a ZDPH. Stejným způsobem bude postupováno, pokud Prodávající uvede ve smlouvě bankovní účet, který není uveden v registru plátců daně z přidané hodnoty nebo bude evidován jako nespolehlivá osoba.
- V.5** Pokud Kupující uhradí částku ve výši DPH na účet správce daně Prodávajícího a zbývající částku sjednané kupní ceny (tj. relevantní část bez DPH) Prodávajícímu, považuje se jeho závazek uhradit sjednanou kupní cenu plnění za splněný. Dnem úhrady se rozumí den odepsání poslední příslušné částky z bankovního účtu Kupujícího.
- V.6** Prodávající je oprávněn postoupit své peněžité pohledávky za Kupujícím výhradně po předchozím písemném souhlasu Kupujícího, jinak je postoupení vůči Kupujícímu neúčinné. Prodávající je oprávněn započítat své peněžité pohledávky za Kupujícím výhradně na základě písemné dohody obou smluvních stran, jinak je započtení pohledávek neplatné.

VI. KVALITA ZBOŽÍ A ODPOVĚDNOST ZA VADY

- VI.1** Prodávající je povinen dodat Kupujícímu Zboží zcela odpovídající Zadávací dokumentaci a této Dohodě a zcela nové, ve vysoké jakosti a plně odpovídající požadavkům platných právních předpisů České republiky a Evropské unie, harmonizovaným českým technickým normám a ostatním ČSN, které se ke Zboží vztahují.
- VI.2** Prodávající se zavazuje, že v okamžiku převodu vlastnického práva ke Zboží nebudou na Zboží váznout žádná práva třetích osob, a to zejména žádné předkupní právo, zástavní právo nebo právo nájmu. Prodávající prohlašuje, že dodané Zboží je způsobilé k užití v souladu s jeho určením a odpovídá všem požadavkům obecně závazných právních předpisů, a že je bez vad faktických i právních.
- VI.3** Expirační doba každé položky dodaného Zboží v okamžiku podpisu Dodacího listu Kupujícím nesmí být kratší než 50% celkové expirační doby této položky, pokud Kupující nerozhodne jinak (tato doba dále jen „**Záruční doba**“). Prodávající se zavazuje, že každá položka dodaného Zboží bude po celou Záruční dobu způsobilá pro použití k obvyklému účelu a že si nejméně po tuto dobu zachová své vlastnosti v souladu s touto Dohodou a Zadávací dokumentací. Prodávající tedy poskytuje Kupujícímu záruku za jakost dodaného Zboží nejméně po celou Záruční dobu.
- VI.4** Prodávající se zavazuje Kupujícího neprodleně informovat o případných zjištěných vadách již dodaného Zboží.
- VI.5** Kupující je povinen případné vady zboží písemně oznámit Prodávajícímu, a to bez zbytečného odkladu po jejich zjištění a uplatnit svůj požadavek na jejich odstranění.

- VI.6** Má-li zboží vady, je Prodávající povinen bez zbytečného odkladu po oznámení těchto vad Kupujícím dodat Kupujícím náhradní zboží za zboží vadné, nebo vrátit Kupujícím kupní cenu vadného zboží. Volba nároku náleží Kupujícím.
- VI.7** Kupující je oprávněn vedle nároků z vad zboží uplatňovat i jakékoliv jiné nároky související s dodáním vadného Zboží (např. nárok na náhradu újmy).

VII. SANKCE A ODSTOUPENÍ OD SMLOUVY

- VII.1** Prodávající se zavazuje nahradit Kupujícím veškerou újmu, která mu vznikne v případě, kdy třetí osoba úspěšně uplatní autorskoprávní nebo jiný nárok vyplývající z právní vady Zboží nebo kterékoli jeho části (včetně software, popř. databáze, které jsou součástí dodávky).
- VII.2** V případě, že bude Prodávající v prodlení s řádným dodáním Zboží, je povinen uhradit Kupujícím smluvní pokutu ve výši 1000,- Kč (slovy: jedentisíc korun českých), a to za každý takový případ a za každý i započatý kalendářní den prodlení.
- VII.3** V případě, že bude Prodávající v prodlení s řádným dodáním náhradního zboží nebo s vrácením kupní ceny dle odst. VI.6 této Dohody, je povinen uhradit Kupujícím smluvní pokutu ve výši 2000,- Kč (slovy: dvatisíce korun českých), a to za každý takový případ a za každý i započatý kalendářní den prodlení.
- VII.4** Uplatněná či již uhrazená smluvní pokuta nemá vliv na uplatnění nároku Kupujícího na náhradu škody, kterou lze vymáhat samostatně vedle smluvní pokuty v celém rozsahu, tj. částka smluvní pokuty se do výše náhrady škody nezapočítává. Zaplacením smluvní pokuty není dotčena povinnost Prodávajícího splnit závazky vyplývající z této smlouvy.
- VII.5** Kupující se v případě prodlení s úhradou kupní ceny zavazuje uhradit Prodávajícímu úroky z prodlení ve výši stanovené platnými právními předpisy.
- VII.6** Splatnost smluvních pokut je 21 kalendářních dnů po doručení oznámení o uložení smluvní pokuty Prodávajícímu. Kupující si vyhrazuje právo na určení způsobu úhrady smluvní pokuty, a to i formou zápočtu proti kterékoliv splatné pohledávce Prodávajícího za Kupujícím.
- VII.7** Za podstatné porušení této Dohody, které opravňuje Kupujícího k odstoupení od této Dohody, se považuje prodlení Prodávajícího se splněním kterékoli jeho povinnosti sjednané v této Dohodě delší než třicet kalendářních dnů.

VIII. ZÁVĚREČNÁ UJEDNÁNÍ

- VIII.1** Prodávající s ohledem na povinnosti Kupujícího vyplývající zejména ze zákona č. 340/2015 Sb., zákon o registru smluv, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o registru smluv“), souhlasí se zveřejněním veškerých informací týkajících se závazkového vztahu založeného mezi Prodávajícím a Kupujícím touto Dohodou, zejména vlastního obsahu této Dohody. Zveřejnění provede Kupující. Ustanovení občanského zákoníku o obchodním tajemství se nepoužijí.
- VIII.2** Tato Dohoda nabývá účinnosti dnem uveřejnění v registru smluv podle zákona o registru smluv a je uzavřena na dobu 24 měsíců ode dne nabytí účinnosti této Dohody.
- VIII.3** Smluvní strany jsou oprávněny tuto smlouvu kdykoli vypovědět, a to i bez udání důvodu. Výpovědní doba je 2 měsíce a počíná běžet prvním dnem kalendářního měsíce následujícího po kalendářním měsíci, ve kterém byla výpověď doručena druhé smluvní straně.

- VIII.4** Ukončením účinnosti této Dohody z jakéhokoli důvodu nejsou dotčena ujednání této smlouvy týkající se Licence, záruky, nároků z odpovědnosti za vady, nároky z odpovědnosti za újmu a nároky ze smluvních pokut, ani další ustanovení a nároky, z jejichž povahy vyplývá, že mají trvat i po skončení účinnosti této Dohody.
- VIII.5** Osoby podepisující tuto Dohodu jménem Prodávajícího prohlašují, že podle stanov společnosti, společenské smlouvy nebo jiného obdobného organizačního předpisu jsou oprávněny tuto Dohodu podepsat a k platnosti této Dohody není třeba podpisu jiné osoby.
- VIII.6** Prodávající prohlašuje, že se nenachází v úpadku ve smyslu zákona č. 182/2006 Sb., o úpadku a způsobech jeho řešení (insolvenční zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména není předlužen a je schopen plnit své splatné závazky, přičemž jeho hospodářská situace nevykazuje žádné známky hrozícího úpadku. Prodávající dále prohlašuje, že na jeho majetek nebyl prohlášen konkurs, ani mu nebyla povolena reorganizace, ani vůči němu není vedeno insolvenční řízení.
- VIII.7** Prodávající prohlašuje, že vůči němu není vedena exekuce a ani nemá žádné dluhy po splatnosti, jejichž splnění by mohlo být vymáháno v exekuci podle zákona č. 120/2001 Sb., o soudních exekutorech a exekuční činnosti (exekuční řád) a o změně dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů, ani vůči němu není veden výkon rozhodnutí a ani nemá žádné dluhy po splatnosti, jejichž splnění by mohlo být vymáháno ve výkonu rozhodnutí podle zákona č. 99/1963 Sb., občanského soudního řádu, ve znění pozdějších předpisů, zákona č. 500/2004 Sb., správního řádu, ve znění pozdějších předpisů, či podle zákona č. 280/2009 Sb., daňového řádu, ve znění pozdějších předpisů.
- VIII.8** Jakékoliv změny či doplňky této Dohody lze činit pouze formou písemných číslovaných dodatků podepsaných oběma smluvními stranami. Odstoupení od této smlouvy lze provést pouze písemnou formou.
- VIII.9** Tato Dohoda je sepsána ve třech vyhotoveních stejné platnosti a závaznosti, přičemž Prodávající obdrží jedno vyhotovení a Kupující obdrží dvě vyhotovení.
- VIII.10** Nedílnou součástí této Dohody jsou tyto její přílohy:
Příloha č. 1: Detailní specifikace Zboží;
Příloha č. 2: Jednotkové kupní ceny Zboží.
- VIII.11** Smluvní strany prohlašují, že se důkladně seznámily s obsahem této Dohody, kterému zcela rozumí a plně vyjadřuje jejich svobodnou a vážnou vůli.

V Praze dne

V Brně dne

**CSL Behring s.r.o., Jednatel
společnosti
XXXXXXXX**

**Fakultní nemocnice Brno
XXXXXXXX, ředitel**

PŘÍLOHA Č. 1

Detailní specifikace Zboží

sp.zn. suks418800/2018

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kybernin P 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok
Kybernin P 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Kybernin P je dodáván jako prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok.
Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně antithrombinum III 500 IU/1000 IU, vyrobeného z plazmy lidských dárců.

Po rekonstituci v 10 ml/20 ml vody pro injekci obsahuje 1 ml roztoku přibližně antithrombinum III 50 IU vyrobeného z plazmy lidských dárců.

Aktivita (IU) se určuje pomocí chromogenního substrátového testu podle Ph.Eur. Specifická aktivita přípravku Kybernin P je přibližně 5 IU/mg proteinu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje maximálně 44,76 mg sodíku v jedné injekční lahvičce přípravku s 500 IU antithrombinu III, což odpovídá 2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje maximálně 89,52 mg sodíku v jedné injekční lahvičce přípravku s 1000 IU antithrombinu III, což odpovídá 4,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok.

Popis přípravku:

Prášek: bílý, jemný prášek.

Rozpouštědlo: čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence a léčba tromboembolických komplikací u:

- dědičného deficitu antithrombinu III
- získaného deficitu antithrombinu III

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

U vrozeného nedostatku by mělo být dávkování individuální pro každého pacienta s ohledem na rodinnou anamnézu tromboembolických příhod, současné klinické rizikové faktory a laboratorní vyšetření.

Dávkování a doba trvání substituční léčby u získaného deficitu závisí na plazmatické hladině antithrombinu III, na přítomnosti známek zvýšeného obratu, na základním onemocnění a závažnosti

klinickém stavu. Podávané množství a četnost podávání by měla být vždy stanovena na základě klinické účinnosti a laboratorního vyšetření v individuálním případě.

Počet jednotek antithrombinu III je vyjádřen v mezinárodních jednotkách (IU), které jsou vztaheny k aktuálnímu standardu WHO pro antithrombin III. Aktivita antithrombinu III v plazmě se vyjadřuje buď v procentech (vzhledem k normální lidské plazmě), nebo v mezinárodních jednotkách (vzhledem k mezinárodnímu standardu pro antithrombin III v plazmě).

Jedna mezinárodní jednotka (IU) aktivity antithrombinu III je ekvivalentní množství antithrombinu III v jednom ml normální lidské plazmy. Výpočet požadované dávky antithrombinu III je založen na empirickém zjištění, že 1 mezinárodní jednotka (IU) antithrombinu III na kg tělesné hmotnosti zvyšuje plazmatickou antithrombinovou aktivitu přibližně o 1,5 %.

Počáteční dávka se určuje podle následujícího vzorce:

$$\text{Požadované jednotky} = \text{tělesná hmotnost [kg]} \times (100 - \text{skutečná aktivita antithrombinu III [\%]}) \times 2/3$$

Počáteční cílová aktivita antithrombinu III závisí na klinickém stavu. Pokud je stanovena indikace pro substituci antithrombinu III, má být dávkování dostatečné, aby se dosáhlo cílové aktivity antithrombinu III a byla udržena účinná hladina. Dávkování se má stanovit a sledovat na základě laboratorních měření biologické aktivity antithrombinu III, které mají být prováděny alespoň dvakrát denně do stabilizace pacienta, pak jednou denně, nejlépe bezprostředně před další infuzí. Úprava dávkování má zohlednit jak známky zvýšeného obratu antithrombinu III podle laboratorních hodnot, tak i klinický průběh. Aktivita antithrombinu III má být během léčby udržována nad 80 %, pokud klinické údaje nevyžadují jinou účinnou hladinu.

Obvyklá počáteční dávka při vrozeném nedostatku je 30-50 IU/kg.

Potom se dávkování, frekvence a délka trvání léčby má upravit podle biologických údajů a klinické situace.

Pediatrická populace

40 – 60 IU antithrombinu III na kg tělesné hmotnosti denně v závislosti na stavu koagulace. Jestliže to klinický stav vyžaduje, mohou být v individuálních případech podávány vyšší dávky. V takových případech musí být aktivita antithrombinu III sledována častěji a neměla by překročit 120 %.

Způsob podání

Pokyny pro rekonstituci přípravku před podáním, viz bod 6.6.

Podávejte pomalu intravenózně injekcí nebo infuzí (max. 4 ml/min).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Údaje z klinických studií a systematických revizí ohledně použití antithrombinu III k léčbě předčasně narozených dětí v neschválené indikace syndromu dechové tísně novorozence (Infant Respiratory Distress Syndrome, IRDS) svědčí o zvýšeném riziku intrakraniálního krvácení a mortality při nepřítomnosti prokázaného příznivého účinku.

Možné jsou hypersenzitivní reakce alergického typu podobně jako v případě všech intravenózních léků s obsahem proteinů. Pacienti se musejí po dobu infuze podrobně monitorovat a pečlivě pozorovat ohledně jakýchkoliv příznaků. Pacienty je třeba informovat o časných příznacích reakcí z přecitlivělosti, které zahrnují vyrážky, generalizovanou kopřivku, napětí v hrudi, sípání, hypotenzi a anafylaxi. Pokud se po podání objeví tyto příznaky, je třeba, aby se pacienti spojili se svým lékařem.

V případě šoku je třeba poskytnout standardní lékařské ošetření.

Virová bezpečnost

Standardní opatření k prevenci přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické markery infekce a zařazení účinných výrobních kroků pro inaktivaci / odstranění virů. Přes všechna tato opatření při přípravě léků vyráběných z lidské krve nebo plazmy, možnost přenosu infekce nemůže být zcela vyloučena. To platí i pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry a jiné patogeny.

Přijatá opatření jsou považována za účinná u obalených virů, jako je virus lidské imunodeficiency (HIV), virus hepatitidy B (HBV), virus hepatitidy C (HCV) a pro neobalené viry jako je virus hepatitidy A (HAV) a parvovirus B19.

Vhodné očkování (hepatitida A a B), by mělo být zváženo u pacientů, kteří pravidelně/opakovaně dostávají přípravky s antithrombinem pocházející z lidské plazmy.

Důrazně se doporučuje, aby byly zaznamenány název a číslo šarže přípravku při každém podání přípravku Kybernin P pacientovi pro zachování souvislosti mezi pacientem a šarží přípravku.

Klinické a biologické sledování při použití antithrombinu III spolu s heparinem:

- Při úpravě dávkování heparinu a zabránění nadměrné hypokoagulaci se mají pravidelně provádět kontroly rozsahu antikoagulace (APPT a případně aktivita anti-FXa) v krátkých intervalech, zejména v prvních minutách/hodinách po zahájení používání antithrombinu III.
- Každodenní měření hladiny antithrombinu III na úpravu individuální dávky vzhledem k riziku snížení hladiny antithrombinu III při dlouhodobé léčbě nefrakcionovaným heparinem.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje maximálně 44,76 mg sodíku v jedné injekční lahvičce přípravku s 500 IU antithrombinu III, což odpovídá 2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje maximálně 89,52 mg sodíku v jedné injekční lahvičce přípravku s 1000 IU antithrombinu III, což odpovídá 4,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Heparin: náhrada antithrombinu III během podávání heparinu v terapeutických dávkách zvyšuje riziko krvácení. Účinek antithrombinu III je výrazně zvýšený heparinem. Biologický poločas antithrombinu III může výrazně klesnout při současném podávání heparinu v důsledku zrychleného metabolismu antithrombinu III. Proto u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení je třeba klinicky a biologicky sledovat souběžné podávání antithrombinu III s heparinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Zkušenosti s bezpečností přípravků s obsahem lidského antithrombinu III během těhotenství u lidí jsou omezené.

Bezpečnost používání Kyberninu P u těhotných žen nebyla stanovena v kontrolovaných klinických studiích. Údaje z experimentálních studií na zvířatech nepostačují k určení míry bezpečnosti vzhledem k reprodukci, vývoji embrya nebo plodu, průběhu gestace a pre- a postnatálnímu vývoji.

Neexistuje žádná negativní zkušenost, pokud jde o léčbu během těhotenství a kojení.

Proto má být Kybernin P podáván těhotným nebo kojícím ženám s nedostatkem antithrombinu III pouze pokud je to jednoznačně indikováno, přičemž v případě těchto pacientek je třeba vzít v úvahu, že těhotenství znamená zvýšené riziko tromboembolických událostí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Hypersenzitivita nebo alergické reakce (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a píchání v místě infuze, zimnici, zčervenání, generalizovanou kopřivku, bolest hlavy, kopřivku, hypotenzi, letargii, nauzea, neklid, tachykardii, tlak na hrudi, mravenčení, zvracení, pískání) byly pozorovány vzácně, a v některých případech mohou přejít až do těžké anafylaxe (včetně šoku).

Ve vzácných případech byla pozorována horečka.

Následující nežádoucí účinky byly získány z postmarketingových zkušeností.

V případě, že jsou k dispozici údaje, byly použity následující standardní kategorie četnosti:

Velmi časté	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 až < 1/10
Méně časté	≥ 1/1000 až < 1/100
Vzácné	≥ 1/10 000 až < 1/1000
Velmi vzácné	> 1/10 000 (včetně hlášených jednotlivých případů)

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy nervového systému	Hypersenzitivita / anafylaktické reakce včetně těžké anafylaxe a šoku	Vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka	Vzácné

Informace o virové bezpečnosti jsou uvedeny v bodě 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné příznaky předávkování antithrombinem III.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina:

Antitrombotika, hepariny

ATC kód: B01AB02

Antithrombin III s molekulovou hmotností 58 kD je glykoprotein složený ze 432 aminokyselin, který patří do velké skupiny serpinů (inhibitory serinproteázy). Je to jeden z nejdůležitějších přirozených inhibitorů krevní koagulace. Inhibiční působení je založeno na tvorbě kovalentní vazby mezi

antithrombinem III a aktivním centrem serinových proteáz. K faktorům, které jsou inhibovány nejsilněji, patří trombin a faktor Xa, ale také faktory aktivace kontaktu, vlastního systému a faktor VIIa/komplex tkáňových faktorů. Aktivitu antithrombinu III značně zvyšuje heparin a antikoagulační účinky heparinu závisí na přítomnosti antithrombinu III.

Antithrombin III obsahuje dvě funkčně důležité domény. První doména obsahuje reaktivní centrum a představuje místo štěpení pro proteinázy, jako je například trombin, předpoklad pro tvorbu stabilního komplexu proteináza-inhibitor. Druhá doména se váže na glykosaminoglykan a je zodpovědná za interakci s heparinem a příbuznými látkami, což urychluje inhibici trombinu. Komplexy inhibitor-koagulační enzym se odstraňují prostřednictvím retikuloendoteliálního systému.

Aktivita antithrombinu III u dospělých je 80-120 % a u novorozenců je asi 40-60 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Intravenózní podání znamená, že přípravek je dostupný okamžitě po podání; jeho biologická dostupnost je přímo úměrná podané dávce. U 5 zdravých testovaných osob bylo po podání zjištěno 65 % podané dávky *in vivo* (kvantifikováno při $t_{max} = 1,15$ hodin).

Kybernin je distribuován a metabolizován stejným způsobem jako fyziologický inhibitor.

Biologický poločas je 2,5 dne, ale za podmínek akutní spotřeby může být zkrácen na několik hodin. U takových pacientů je nutné stanovovat aktivitu antithrombinu III několikrát denně. Pro tyto účely je vhodná analytická metoda s využitím chromogenního substrátu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické vlastnosti

Lidský antithrombin III je normální složkou lidské plazmy. Testování toxicity po jednorázovém podání má malý význam a nedovoluje odhadnout toxické či letální dávky. Na zvířecích modelech nebyly nalezeny žádné známky akutní toxicity.

Testování toxicity po opakovaném podání na zvířatech je neproveditelné, protože se tvoří protilátky proti heterologním proteinům.

Mutagenita

Dosavadní zkušenosti z klinické praxe nenaznačují, že by přípravek měl toxické účinky na embryo či plod. Nebyly pozorovány onkogenní ani mutagenní účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Glycin

Chlorid sodný

Dihydrát natrium-citrátu

Kyselina chlorovodíková 35% nebo hydroxid sodný (na úpravu pH)

Rozpouštědlo:

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Vzhledem k pozorované ztrátě aktivity antithrombinu III se nedoporučuje použít hydroxyethylškrob (HES) jako rozpouštědlo na infuze.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky v injekční stříkačce/infuzní soupravě s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.
Stejným žilním přístupem nemají být podávány dopamin, dobutamin a furosemid.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Kybernin P nesmí být používán po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu a injekční lahvičce.

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci před použitím byla prokázána na dobu 8 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Pokud již byla injekční lahvička otevřená, obsah se musí okamžitě použít.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání po rekonstituci přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek (500/1000 IU) v injekční lahvičce (sklo třídy II) se zátkou, hliníkovým uzávěrem a odtrhovacím víčkem (polypropylen).

Rozpuštědlo (10/20 ml) v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou, hliníkovým uzávěrem a odtrhovacím víčkem (polypropylen).

Transferový set

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecné pokyny

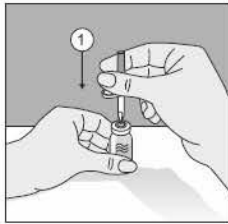
Prášek se úplně rozpustí v dodaném množství vody na injekci za aseptických podmínek. Získá se čirý nebo slabě opalizující roztok.

Pro podání infuzí je vhodný 5% roztok lidského albuminu jako ředidlo. K přípravě ředění do poměru 1:5 jsou také vhodné tyto roztoky: Ringerův laktátový roztok, fyziologický roztok chloridu sodného, 5% roztok glukosy, nebo polygelin.

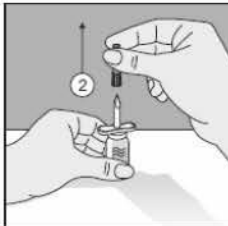
Rekonstituovaný přípravek musí být vizuálně zkontrolován na výskyt částic a změnu barvy před podáním. Roztok musí být čirý nebo slabě opalizující. Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeniny.

Rekonstituce

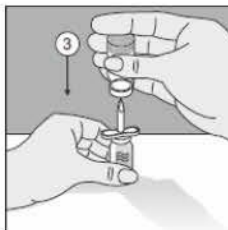
Pro správné zacházení s dvojitým hrotem Transofix® postupujte podle následujících kroků:



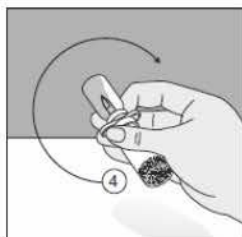
1. Po odstranění jedné ze dvou ochranných krytek zatlačte odkrytý hrot kolmo na pryžovou zátku injekční lahvičky s rozpouštědlem.



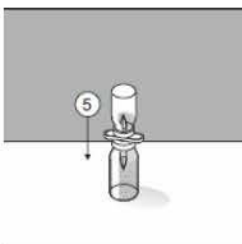
2. Odstraňte ochrannou krytku z druhého hrotu.



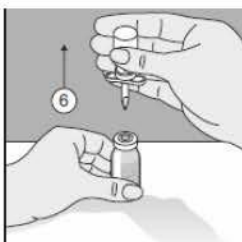
3. Nejdříve propíchněte tímto hrotem zátku injekční lahvičky s přípravkem.



4. Otočte celou sestavu o 180°.



5. Postavte injekční lahvičku s přípravkem dnem dolů. Rozpouštědlo nyní přeteče do injekční lahvičky s přípravkem.



6. Vytáhněte dvojitý hrot Transofix® spolu s injekční lahvičkou od rozpouštědla z injekční lahvičky s přípravkem a následně se přípravek Kybermin P rozpustí. Rekonstituovaný přípravek Kybermin P můžete natáhnout do injekční stříkačky a podat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

75/131/84-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19.3.1984
Datum posledního prodloužení registrace: 19.9.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 12. 2018

PŘÍLOHA Č. 2

Ceny za příslušnou měrnou jednotku

Specifikace položky	Nabídková cena			
	Cena za <u>1 UI</u> bez DPH v Kč	Sazba DPH v %	Výše DPH v Kč	Cena za <u>1 ml</u> včetně DPH v Kč
Kybernin P 50IU/ML INJ/INF PSO LQF 1+1X10ML - SUKL KOD 0085771 Kybernin 50IU/ML INJ/INF PSO LQF 1+1X20ML - SUKL KOD 0085772	1,80 Kč	10%	0,18 Kč	1,98 Kč

Ceny za jednotlivé dávky

Specifikace položky	Nabídková cena			
	Cena za <u>balení</u> bez DPH v Kč	Sazba DPH v %	Výše DPH v Kč	Cena za <u>balení</u> včetně DPH v Kč
Kybernin P 50IU/ML INJ/INF PSO LQF 1+1X10ML - SUKL KOD 0085771	900 Kč	10%	90 Kč	990 Kč
Kybernin 50IU/ML INJ/INF PSO LQF 1+1X20ML - SUKL KOD 0085772	1800 Kč	10%	180 Kč	1980 Kč