

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

- ▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ATryn 1.750 IE pulver til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas indeholder nominelt 1.750 IE* antithrombin alfa**.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 175 IE antithrombin alfa.

ATryns specifikke aktivitet er ca. 7 IE/mg protein.

* styrken (IE) bestemmes ved hjælp af den Europæiske Farmakopés kromogen-analyse.

** rekombinant humant antithrombin fremstillet ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi (rDNA) i mælk fra transgene geder.

Hjælpestoffer med kendt effekt

Dette lægemiddel indeholder 38 mg (1,65 mmol) natrium pr. 10 ml hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske.

Pulveret er hvidt til off-white.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ATryn er indiceret til forebyggelse af venøs tromboembolisme under operation af voksne patienter med medfødt antithrombinmangel. Det administreres normalt sammen med heparin eller lavmolekylært heparin.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal iværksættes under overvågning af en læge, der har erfaring i behandling af patienter med medfødt antithrombinmangel.

Dosering

På grund af forskellene i farmakokinetik for antithrombin alfa og plasmaderiveret antithrombin skal behandling følge de specifikke dosisbefalinger, der er beskrevet i det følgende. Ved behandling af medfødt antithrombinmangel skal dosis- og behandlings varighed individualiseres for hver enkelt patient, idet der tages højde for familiemæssig baggrund med hensyn til tromboemboliske hændelser, de faktiske kliniske risikofaktorer og laboratoriemæssige vurderinger.

Antal indgivne enheder af antithrombin alfa udtrykkes i internationale enheder (IE) i forhold til den aktuelle WHO-standard for antithrombin-koncentrat. Antithrombin (AT) aktivitet i plasma udtrykkes enten som en procent (i forhold til humant plasma) eller i internationale enheder (i forhold til den

internationale standard for antithrombin i plasma). En international enhed (IE) af antithrombin-aktivitet svarer til indholdet af antithrombin i 1 ml normal human plasma. Beregningen af den nødvendige dosis antithrombin alfa er baseret på antithrombin-aktivitet før behandlingen og patientens legemsvægt.

Det terapeutiske mål for behandling med antithrombin alfa er at øge til en antithrombin-aktivitet på mellem 80-120 % af normalen (0,8-1,2 IE/ml) og bevare dette niveau under hele behandlingen.

Den indledende behandling starter med en bolusdosis, der stiler mod et aktivitetsniveau for antithrombin på 100 %. Denne indledende bolusdosis er baseret på legemsvægt og på aktivitetsniveauet for antithrombin før behandlingen.

Den nødvendige bolusdosis beregnes ved hjælp af følgende formel:

Bolusdosis (IE) = [(100 – patientens AT-aktivitetsniveau i % før behandling) / 2,28] x legemsvægt i kg

Den normale bolusdosis til kirurgiske patienter (baseline AT-aktivitet 50 %, legemsvægt 75 kg) med medfødt antithrombinmangel, som befinder sig i kliniske risikosituationer, er 20-25 IE/kg legemsvægt. Bolusdosis skal gives som en 15-minutters infusion, der øjeblikkeligt efterfølges af iværksættelse af vedligeholdelsesinfusionen.

Den nødvendige vedligeholdelsesdosis til kirurgiske patienter gives som en kontinuerlig infusion og beregnes ved hjælp af følgende formel:

Vedligeholdelsesdosis (IE/time) = [(100 – patientens AT-aktivitetsniveau i % før behandling) / 10,22] x legemsvægt i kg

Den normale vedligeholdelsesdosis til kirurgiske patienter med medfødt antithrombinmangel, som befinder sig i kliniske risikosituationer, er 4-5 IE/kg/time. I tilstande med stort forbrug (f.eks. større operationer, samtidig brug af heparin) kan den faktiske dosis være højere. Se anbefalingerne vedrørende terapeutisk overvågning og dosisjustering nedenfor. Behandlingen skal fortsættes, indtil risikoen for venøs tromboembolisme er reduceret, og/eller til effektiv opfølgende antikoagulerende behandling er blevet iværksat.

Terapeutisk overvågning og dosisjustering

Dosis skal justeres på basis af laboratoriemålinger af antithrombin-aktivitet. Patienter kan respondere forskelligt, således at der opnås forskellige niveauer af in vivo aktivitet og forskellige halveringstider. Hyppig måling af antithrombin-aktivitet og dosisjusteringer kan være nødvendige ved behandlingsstart og lige efter operation.

Efter start på infusion af vedligeholdelsesdosis skal der udtages blodprøver til analyse af AT-aktivitetsniveauer 45 minutter efter start på infusion af bolusdosis. Hvis AT-aktivitetsniveauet er mellem 80 % og 120 % (0,8-1,2 IE/ml), er dosisjustering ikke nødvendig. Hvis AT-aktivitetsniveauet er under 80 %, øges hastigheden af vedligeholdelsesinfusionen med 50 %. Hvis AT-aktivitetsniveauet er større end 120 %, reduceres infusionshastigheden med 30 %. Kontroller AT-aktivitetsniveauet 30 minutter efter enhver ændring af infusionshastigheden eller fire timer efter en værdi, der ligger inden for det terapeutiske mål. Efterfølgende skal antithrombin-aktiviteten kontrolleres 1-2 gange om dagen, og dosis justeres tilsvarende. Antithrombin-aktivitetsniveauet skal opretholdes over 80 % under hele behandlingen, med mindre kliniske forhold indikerer et andet effektivitetsniveau.

Det operative indgreb kan muligvis påvirke AT-aktivitetsniveauerne. Der skal derfor udføres en ekstra kontrol af AT-aktivitetsniveauet efter operationen. Hvis aktivitetsniveauet er under 80 %, kan der gives en 15-minutters bolusinfusion af AT for hurtigt at genoprette AT-aktivitetsniveauet. Dosis kan beregnes ved hjælp af AT-aktiviteten efter operationen i ovenstående formel for bolusdosis.

Pædiatrisk population

ATryns sikkerhed og virkning hos børn og unge <18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Pædiatriske antithrombinniveauer, især hos nyfødte, kan adskille sig fra de niveauer, der ses hos voksne.

Indgivelsesmåde

Til intravenøs anvendelse.

Bolusdosis skal gives som en 15-minutters infusion, der øjeblikkeligt efterfølges af iværksættelse af vedligeholdelsesinfusionen.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført under pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for gedeproteiner eller gedemælk.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhedsreaktioner

Som for alle intravenøse proteinprodukter kan der eventuelt opstå allergiske overfølsomhedsreaktioner. Patienterne skal overvåges nøje og observeres omhyggeligt for eventuelle symptomer i hele infusionsperioden. Patienterne skal informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder nældefeber, generel urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi. Hvis disse symptomer opstår efter indgivelse, skal lægen kontaktes. I tilfælde af chok skal medicinsk standardbehandling gives.

Patienter under behandling med dette lægemiddel bør overvåges for mulige klinisk-immunologiske reaktioner. Antistofstatus skal overvåges og rapporteres.

Erfaring fra gentagen behandling med dette lægemiddel er meget begrænset. Nøje overvågning med hensyn til immunologiske reaktioner er særlig vigtig i sådanne situationer.

Graviditet

Der kan ikke gives nogen anbefaling for dosering under graviditet eller peripartum perioden på grund af forskellene i de farmakokinetiske egenskaber for ATryn hos gravide i forhold til ikke-gravide patienter.

Brug af samtidig antikoagulation

Klinisk og biologisk overvågning når antithrombin anvendes sammen med heparin, lavmolekylært heparin eller andre koagulationshæmmere, der forstærker antithrombins koagulationshæmmende virkning:

- For at kunne justere dosis af koagulationshæmmeren korrekt og undgå for stor hypokoagulabilitet skal der jævnligt og med korte mellemrum udføres kontrol af omfanget af koagulationshæmningen (APTT og, hvor det er relevant, anti-Faktor Xa-aktivitet). Dette gælder især i de første minutter/timer efter påbegyndt anvendelse af antithrombin.
- Antithrombin-niveauerne skal måles hver dag for at justere den enkelte dosis. Risikoen for reduktion af antithrombin-niveauerne ved længerevarende behandling med ufraktioneret heparin skal tages i betragtning.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 1,65 mmol (eller 37,9 mg) natrium pr. hætteglas. Dette skal tages med ind i overvejelserne hos patienter, som er på kontrolleret natriumkost.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

Antithrombin-erstatning under indgivelse af koagulationshæmmere, der forstærker antithrombins koagulationshæmmende virkning (f.eks. heparin, lavmolekylært heparin), kan øge risikoen for blødning. Halveringstiden for rekombinant antithrombin kan ændres ved samtidig behandling med disse koagulationshæmmere på grund af en ændret antithrombin-omsætning. I de tilfælde, hvor antithrombin og heparin, lavmolekylært heparin eller andre koagulationshæmmere, der forstærker antithrombins koagulationshæmmende aktivitet, indgives samtidigt til en patient, der har øget risiko for blødning, skal der derfor udføres klinisk og biologisk overvågning.

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænsede kliniske data til rådighed vedrørende brug af antithrombin alfa til gravide kvinder. De tilgængelige data antyder ikke skadelige virkninger for moder eller barn. Dyreforsøg med rotter antyder ingen skadelige virkninger på fødselsforløb, fosterudvikling og udvikling efter fødslen. På grund af forskellene i de farmakokinetiske egenskaber for dette lægemiddel hos gravide i forhold til ikke-gravide patienter kan der ikke gives nogen anbefaling for dosering til gravide patienter på nuværende tidspunkt (se pkt. 4.4). Antithrombin alfa bør derfor ikke anvendes til gravide kvinder.

Amning

Det er ukendt, om antithrombin alfa eller dets metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med ATryn skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der findes ingen oplysninger om antithrombin alfa mulige indvirkning på mandlig og kvindelig fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige indberettede bivirkninger, der blev observeret i kliniske forsøg, omfatter svimmelhed, hovedpine, blødning, kvalme, blødning på venepunkturstedet, blødning efter indgrebet og sårsekretion.

De alvorligste indberettede bivirkninger, der blev observeret i kliniske forsøg, er blødning og blødning efter indgreb.

Tabel over bivirkninger

I kliniske forsøg med patienter med medfødt antithrombinmangel (n=35) blev én mild bivirkning i form af "pruritis på infusionsstedet" indberettet som relateret til behandling med ATryn.

I andre kliniske forsøg med patienter med erhvervet antithrombinmangel under hjerteoperation (n=118) og raske frivillige forsøgspersoner (n=102) er bivirkninger, der er indberettet som relateret til behandling med ATryn, og som er indberettet mere end én gang, anført efter systemorganklasse i nedenstående tabel.

Bivirkningerne angives herunder efter systemorganklasse og absolut hyppighed. Hyppigheden defineres som følger: Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ t $< 1/100$).

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Hyppighed	Bivirkning
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed Hovedpine
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Blødning
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Kvalme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Blødning på venepunkturstedet
	Ikke almindelig	Varm følelse Erytem på infusionsstedet Smerte på infusionsstedet Udslæt på infusionsstedet Suggilation på venepunkturstedet
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Blødning efter rindgrebet Sårsekretion

Der er ikke observeret antistoffer over for antithrombin alfa op til 90 dage efter behandling med ATryn.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antithrombotiske midler: heparin-gruppe, ATC-kode: B01AB02.

Virkningsmekanisme

Antithrombin, et 58 kD, 432 aminosyre glykoprotein, tilhører superfamilien serpin (serin proteasehæmmer). Det er en af de vigtigste, naturlige blodkoagulationshæmmere. De faktorer, der hæmmes kraftigst, er thrombin og Faktor Xa, men også faktorer for kontaktaktivering, det interne koagulationssystem og Faktor VIIa/vævsfaktorkompleks hæmmes. Antithrombin-aktiviteten forøges kraftigt af heparin, og heparins koagulationshæmmende virkning afhænger af tilstedeværelsen af antithrombin.

Antithrombin indeholder to funktionsmæssigt vigtige domæner. Det første indeholder det reaktive center og udgør et spaltningssite for proteinaser som thrombin, hvilket er en forudsætning for at danne et stabilt proteinasehæmmer-kompleks. Det andet er et glykosaminoglykan-bindende område, der er ansvarligt for interaktionen med heparin og relaterede stoffer, der forøger thrombin-hæmningen. Koagulationshæmmer enzymkomplekserne fjernes af det retikulo-endoteliale system.

Normal antithrombin-aktivitet hos voksne er 80-120 % (0,8-1,2 IE/ml). Niveauerne hos nyfødte er ca. 40-60 % (0,4-0,6 IE/ml).

Klinisk virkning og sikkerhed

I et formelt klinisk forsøg med en serie af Duplex ultralydsundersøgelser blev det påvist, at antithrombin alfa var effektivt til forebyggelse af tromboemboliske hændelser hos fjorten patienter med medfødt antithrombinmangel, der befandt sig i kliniske højrisikosituationer. Yderligere data er opnået fra et antal patienter under et compassionate use program.

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige omstændigheder". Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for dette lægemiddel fordi det drejer sig om en sjælden sygdom. Det Europæiske Lægemiddelagentur vurderer hvert år ny information vedrørende produktet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive opdateret.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter intravenøs indgivelse af ATryn (intravenøs bolusdosis på 50 IE/kg eller 100 IE/kg legemsvægt) til patienter med medfødt antithrombinmangel, som var uden kliniske symptomer på trombose, og som ikke anvendte heparin, var aktivitetsstigningen $2,07 \pm 1,54$ %/IE/kg legemsvægt (gennemsnit \pm SD).

Populations farmakokinetiske parametre for ATryn afledt fra samme forsøg viste (gennemsnit \pm SD):

- Areal under kurven: $587,88 \pm 1,63$ (% x timer)
- Initial halveringstid: $1,74 \pm 1,28$ timer, terminal halveringstid: $10,16 \pm 1,28$ timer
- Gennemsnitlig residenstid (MRT): $8,57 \pm 1,24$ timer
- Clearance: $0,665 \pm 0,0493$ l/time (gennemsnit \pm SE)

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De ikke-kliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet og toksicitet i forbindelse med reproduktion.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Glycin
Natriumcitrat
Natriumchlorid

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas: 4 år.

Fra en mikrobiologisk synsvinkel skal produktet anvendes umiddelbart efter rekonstitution. Kemisk og fysisk stabilitet er dog blevet påvist 3 timer efter rekonstitution og 8 timer efter fortynding ved en temperatur, der ikke overstiger 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser <og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation>

Pulver i hætteglas af glas (type I) med prop (siliconebehandlet brombutylgummi) dækket af en aluminiumforsegling og en plasthætte, der kan vippes af.

Pakningsstørrelser på 1, 10 eller 25 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Dette lægemiddel er kun beregnet til engangsbrug.

Rekonstitution/fortynding

Hætteglassene skal have stuetemperatur (ikke over 25 °C) før rekonstitution.

Pulveret skal rekonstitueres med 10 ml vand til injektionsvæsker, der injiceres langs hætteglassets side, og hætteglasset svinges forsigtigt rundt (må ikke rystes) for at undgå skumdannelse.

Det rekonstituerede produkt skal inspiceres visuelt for partikler og/eller misfarvning forud for indgivelse. Opløsningen skal være let gul, klar til let opaliserende. Brug ikke opløsninger, der er uklare eller indeholder partikler.

Den rekonstituerede opløsning skal anvendes umiddelbart efter og højst 3 timer efter rekonstitution.

Natriumkloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) kan tilsættes for at fortynde til en koncentration, der er egnet til indgivelse.

Administration

Efter fuldstændig opløsning kan det rekonstituerede produkt trækkes op i en steril engangssprøjte. Det rekonstituerede produkt skal indgives ved intravenøs infusion ved hjælp af en steril engangssprøjte eller en infusionspose med in-line filter med porestørrelse på 0,22 mikron. Indholdet af sprøjterne skal indgives med det samme og højst 3 timer efter rekonstitution. Ved fortynding skal opløsningen efter klargøring i infusionsposer indgives med det samme og højst 8 timer efter fortynding. Kompatibilitet med PVC-infusionsslanger med in-line filtre er påvist.

Bortskaffelse

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/355/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. juli 2006

Dato for seneste fornyelse: 15. juli 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen, Holland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering)er nået.

• **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lancering af ATryn i hver medlemstat, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen og de nationale tilsynsmyndigheder være enige om indholdet og formatet af undervisningsprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmodaliteter og alle øvrige aspekter af programmet.

Undervisningsmaterialet til sundhedsprofessionelle har til formål at øge bevidstheden om potentielle problemer med effekt, der resultere fra off-label brug af ATryn.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i hver medlemsstat, hvor ATryn markedsføres, sørge for, at sundhedsprofessionelle, som det forventes vil ordinere og bruge ATryn, har adgang til/forsynes med den følgende undervisningspakke:

- Undervisningsmateriale til læger (vejledning)
- Produktresumé

Undervisningsmaterialet til læger skal indeholde følgende elementer:

- Information om de aktuelt registrerede indikationer og population, herunder at produktet ikke er indiceret til den pædiatriske population.
- Information om problemerne med effekt, som resulterer fra off-label brug af ATryn, særligt til den pædiatriske population.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en godkendelse under særlige omstændigheder, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
<p>Protokol GTC AT HD 012-04: Et multicenter, multinationalt studie for at undersøge sikkerheden og effekten af antithrombin alfa hos patienter med medfødt antithrombin (AT) mangel i situationer med høj risiko for trombose. Resultaterne af det gennemførte studie GTC AT HD 012-04 og specielt resultaterne fra undersøgelser af gravide kvinder behandlet i peripartum perioden er blevet indsendt. En variationsansøgning af markedsføringstilladelsen vil blive indsendt med henblik på at udvide indikationen og doseringen af gravide kvinder.</p>	31/03/2020
<p>Post-marketing overvågning</p> <p>a) Før markedsføring i noget land i EU, vil Indehaveren af markedsføringstilladelsen have et post-marketing overvågningssystem på plads for at indsamle følgende oplysninger om patienter med medfødt AT-mangel, som behandles med ATryn</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demografi • Indikation • Dosering • Behandlingsvarighed • Tidligere behandling med ATryn • Brug af anti-koagulanter • Bivirkninger inklusiv mangel på effekt • Udvikling af antistoffer <p>Læger skal opfordres til at rekruttere patienter til overvågningsprogrammet. Resultater af denne overvågning skal gives i en opdatering af EU risk management plan eller på tidspunktet for den årlige revurdering, hvis det sker</p>	31/03/2018

Beskrivelse	Tidsfrist
<p>først.</p> <p>b) Før markedsføring i noget land i EU vil indehaveren af markedsføringstilladelsen oprette et immun-overvågningsprogram og tilbyde læger antistoftest for anti-ATryn antistoffer. Denne antistoftest skal tilbydes ved forespørgsel fra en læge, og når indehaveren af markedsføringstilladelsen modtager en rapport, som kunne tyde på en mulig immunreaktion eller mangel på effekt.</p> <p>c) Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil sikre, at der i det materiale, som gøres tilgængeligt for lægestanden, er oplysninger om post-marketing overvågningsprogrammet og immun-overvågningsprogrammet.</p> <p>Denne post-marketingovervågning vil ske indtil 40 patienter er rekrutteret.</p>	

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON (1, 10 ELLER 25 HÆTTEGLAS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ATryn 1.750 IE pulver til infusionsvæske, opløsning
antithrombin alfa (rDNA)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder nominelt 1.750 IE antithrombin alfa*. Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 175 IE antithrombin alfa.

* rekombinant humant antithrombin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler:
Glycin
Natriumchlorid
Natriumcitrat

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusionsvæske, opløsning (1.750 IE)
1 hætteglas
10 hætteglas
25 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/355/001

EU/1/06/355/002

EU/1/06/355/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Batch

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Hætteglasmærkat****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ATryn 1.750 IE pulver til infusionsvæske, opløsning
antithrombin alfa (rDNA)
Til intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1.750 IE antithrombin alfa

6. ANDET

Opbevares i køleskab.

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

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

ATryn 1.750 IE pulver til infusionsvæske, opløsning antithrombin alfa (rDNA)

- ▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ATryn
3. Sådan skal du bruge ATryn
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ATryn indeholder antithrombin alfa, som svarer til det naturligt forekommende humane antithrombin. I kroppen blokerer antithrombin thrombin, som er et stof, der har en vigtig rolle i dannelsen af blodpropper.

Hvis De lider af medfødt antithrombin-mangel, er indholdet af antithrombin i Deres blod lavere end normalt. Dette kan føre til en øget tendens til blodpropdannelse i blodkarrene. Dette kan ske i karrene i Deres ben (dyb venetrombose) eller i andre kar i kroppen (tromboembolisme). I forbindelse med større operationer øges denne tendens til blodpropdannelse yderligere. Det er derfor vigtigt, at niveauet for antithrombin i blodet kan opretholdes på et tilstrækkeligt niveau i disse situationer.

Dette lægemiddel bruges til patienter som lider af medfødt mangel på proteinet antithrombin (kongenit antithrombinmangel). Det bruges, når patienten skal opereres, for at forebygge problemer på grund af dannelsen af blodpropper i karrene. Det gives som regel sammen med heparin eller lavmolekylært heparin (et andet lægemiddel, som hjælper med at forhindre blodpropper).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ATryn

Brug ikke ATryn:

- Hvis De er overfølsom (allergisk) over for antithrombin alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer.
- Hvis De er allergisk over for gedeprodukter, skal De fortælle det til den behandlende læge. I givet fald må De ikke blive behandlet med ATryn, idet antithrombin alfa produceres i mælken fra transgene geder ved rekombinant DNA-teknologi (rDNA).

Advarsler og forsigtighedsregler

Hvis De oplever nældefeber, kløende rande eller pletter overalt på huden, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning (problemer med at trække vejret), skal De straks kontakte Deres læge, da dette kan være

symptomer på en svær allergisk reaktion. For at undersøge om De har udviklet en allergisk reaktion, kan der blive taget blodprøver både før og efter, De er blevet behandlet med ATryn.

Børn og unge

Der findes ingen oplysninger om brugen af ATryn til patienter under 18 år. Dette lægemiddel må derfor ikke bruges, hvis De er under 18 år gammel.

Brug af anden medicin sammen med ATryn

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger, for nylig har brugt eller eventuelt skal tage anden medicin.

Når ATryn anvendes sammen med heparin (et lægemiddel, der modvirker dannelse af blodpropper) eller visse andre lægemidler, der modvirker blodpropper, kan dette øge risikoen for blødning. Derfor vil Deres læge omhyggeligt overvåge brugen af dette lægemiddel, når det gives sammen med medicin, der modvirker dannelse af blodpropper.

Graviditet og amning

ATryn er ikke indiceret til brug i gravide kvinder. Det vides ikke, om det udskilles i modermælk. Det anbefales derfor ikke at amme under behandling med dette lægemiddel.

ATryn indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 1,65 mmol (eller 37,9 mg) natrium pr. hætteglas. Det skal tages med ind i overvejelserne hos patienter, som er på kontrolleret natriumkost.

3. Sådan skal De bruge ATryn

Deres behandling påbegyndes under overvågning af en læge, som har erfaring med behandling af patienter med medfødt mangel på antithrombin.

Sundhedspersonalet klargør en opløsning af antithrombin alfa, der skal indgives ved infusion direkte i en vene. For at beskytte Dem mod dannelsen af blodpropper indgives lægemidlet fortløbende indtil lægen beslutter, at det er sikkert at afbryde behandlingen.

Hvis De har brugt for meget ATryn

Hvis De får nogen særlige bivirkninger, vil lægen behandle Dem efter behov.

Hvis De holder op med at bruge ATryn

De bedes venligst drøfte muligheden af at ophøre med behandlingen med Deres læge.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

ATryn kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis De oplever nældefeber, kløende rande eller pletter overalt på huden, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning (problemer med at trække vejret) skal De straks kontakte lægen, da der kan være tale om symptomer på en alvorlig allergisk reaktion.

I undersøgelser med ATryn er følgende bivirkninger indberettet:

Almindelige bivirkninger (kan ramme 1 ud af 10 mennesker):

- kløe på infusionsstedet
- svimmelhed
- hovedpine
- blødning (på infusionsstedet eller efter operationen)
- kvalme.

Ikke almindelige bivirkninger (kan ramme 1 ud af 100 mennesker):

- følelse af varme
- reaktioner på infusionsstedet som f.eks. smerte, blå mærker og rødme

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares utilgængeligt for børn.

Uåbnede hætteglas:

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningens og hætteglassets mærkat. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Rekonstituerede/fortyndede opløsninger:

Fra en mikrobiologisk synsvinkel skal produktet anvendes umiddelbart efter rekonstitution. Kemisk og fysisk stabilitet er dog blevet påvist 3 timer efter rekonstitution og 8 timer efter fortynding ved en temperatur, der ikke overstiger 25 °C.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ATryn indeholder:

Aktivt stof: antithrombin alfa*: 1.750 IE. Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 175 IE antithrombin alfa.

ATryns specifikke aktivitet er cirka 7 IE/mg protein.

* rekombinant humant antithrombin fremstillet ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi (rDNA) i mælk fra transgene geder.

Øvrige indholdsstoffer: glycin, natriumchlorid, natriumcitrat

Udseende og pakningsstørrelser

ATryn leveres som pulver til infusionsvæske, opløsning (1750 IE pulver i hætteglas).

Pulveret er hvidt til off-white.

Pakningsstørrelser på 1, 10 eller 25 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

[MedImmune Pharma BV Lagelandseweg 78 6545 CG Nijmegen, Holland](#)

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige omstændigheder”.

Det betyder, at det af videnskabelige årsager ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet, fordi det anvendes til en sjælden sygdom. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

<----->
Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Dette lægemiddel er kun beregnet til engangsbrug.

Rekonstitution/fortynding

Hætteglas skal have stuetemperatur (ikke over 25 °C) før rekonstitution. Pulveret skal rekonstitueres med 10 ml vand til injektionsvæsker, der injiceres langs hætteglassets side, og hætteglasset svinges forsigtigt rundt (må ikke rystes) for at undgå skumdannelse.

Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres visuelt for partikler og/eller misfarvning forud for indgivelse. Opløsningen skal være let gul, klar til let opaliserende. Brug ikke opløsninger, der er uklare eller indeholder partikler.

Hætteglassene skal anvendes umiddelbart efter og højst 3 timer efter rekonstitution.

Natriumkloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) kan tilsættes for at fortynde til en koncentration, der er egnet til indgivelse.

Administration

Efter fuldstændig opløsning kan det rekonstituerede produkt trækkes op i en steril engangssprøjte. Det rekonstituerede produkt skal indgives ved intravenøs infusion ved hjælp af en steril engangssprøjte eller en infusionspose med in-line filter med porestørrelse på 0,22 mikron. Indholdet af sprøjterne skal indgives med det samme og højst 3 timer efter rekonstitution. Ved fortyndning skal opløsningen, efter klargøring i infusionsposer, indgives med det samme og højst 8 timer efter fortynding. Kompatibilitet med PVC-infusionsslanger med in-line filtre er påvist.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Det terapeutiske mål for behandling med antithrombin alfa er at øge til en antithrombin-aktivitet på mellem 80-120 % (0,8-1,2 IE/ml) og bevare dette niveau under hele behandlingen.

Den indledende behandling starter med en bolusdosis, der stiler mod et aktivitetsniveau for antithrombin på 100 %. Denne indledende bolusdosis er baseret på legemsvægt og på aktivitetsniveauet for antithrombin før behandlingen.

Den nødvendige bolusdosis beregnes ved hjælp af følgende formel:

$$\text{Bolusdosis (IE)} = [(100 - \text{patientens AT-aktivitetsniveau i \% før behandling}) / 2,28] \times \text{legemsvægt i kg}$$

Den normale bolusdosis til kirurgiske patienter (baseline AT-aktivitet 50 %, legemsvægt 75 kg) med medfødt antithrombinmangel, som befinder sig i kliniske risikosituationer, er 20-25 IE/kg legemsvægt. Bolusdosis skal gives som en 15-minutters infusion, der øjeblikkeligt efterfølges af iværksættelse af vedligeholdelsesinfusionen.

Den nødvendige vedligeholdelsesdosis til kirurgiske patienter gives som en kontinuerlig infusion og beregnes ved hjælp af følgende formel:

Vedligeholdelsesdosis (IE/time) = [(100 – patientens AT-aktivitetsniveau i % før behandling) / 10,22] x legemsvægt i kg

Den normale vedligeholdelsesdosis til kirurgiske patienter med medfødt antithrombinmangel, som befinder sig i kliniske risikosituationer, er 4-5 IE/kg/time. I tilstande med stort forbrug (f.eks. større operationer, samtidig brug af heparin) kan den faktiske dosis være højere. Se anbefalingerne vedrørende terapeutisk overvågning og dosisjustering nedenfor. Behandlingen skal fortsættes, indtil risikoen for venøs tromboembolisme er reduceret, og/eller til effektiv opfølgende antikoagulerende behandling er blevet iværksat.

Terapeutisk overvågning og dosisjustering

Dosis skal justeres på basis af laboratoriemålinger af antithrombin-aktivitet. Patienter kan respondere forskelligt, således at der opnås forskellige niveauer af in vivo aktivitet og forskellige halveringstider. Hyppig måling af antithrombin-aktivitet og dosisjusteringer kan være nødvendige ved behandlingsstart og lige efter operation.

Efter start på infusion af vedligeholdelsesdosis skal der udtages blodprøver til analyse af AT-aktivitetsniveauer 45 minutter efter start på infusion af bolusdosis. Hvis AT-aktivitetsniveauet er mellem 80 % og 120 % (0,8-1,2 IE/ml), er dosisjustering ikke nødvendig. Hvis AT-aktivitetsniveauet er under 80 %, øges hastigheden af vedligeholdelsesinfusionen med 50 %. Hvis AT-aktivitetsniveauet er over 120 %, reduceres infusionshastigheden med 30 %. Kontroller AT-aktivitetsniveauet 30 minutter efter enhver ændring af infusionshastigheden eller fire timer efter en værdi, der ligger inden for det terapeutiske mål. Efterfølgende skal antithrombin-aktiviteten kontrolleres 1-2 gange om dagen, og dosis justeres tilsvarende. Antithrombin-aktivitetsniveauet skal opretholdes over 80 % under hele behandlingen, med mindre kliniske forhold indikerer et andet effektivitetsniveau.

Det operative indgreb kan muligvis påvirke AT-aktivitetsniveauerne. Der skal derfor udføres en ekstra kontrol af AT-aktivitetsniveauet efter operationen. Hvis aktivitetsniveauet er under 80 %, kan der gives en 15-minutters bolusinfusion af AT for hurtigt at genoprette AT-aktivitetsniveauet. Dosis kan beregnes ved hjælp af AT-aktiviteten efter operationen i ovenstående formel for bolusdosis.

Pædiatrisk population

ATrøns sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen <18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Pædiatriske antithrombin-niveauer, især hos nyfødte, kan adskille sig fra de niveauer, der ses hos voksne.

Administration

Til intravenøs anvendelse.

Bolusdosis skal gives som en 15-minutters infusion, der øjeblikkeligt efterfølges af iværksættelse af vedligeholdelsesinfusionen.