

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ATryn 1750 I.E. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält nominal 1750 I.E.* Antithrombin alfa**.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml der Lösung 175 I.E Antithrombin alfa.

Die spezifische Aktivität von ATryn beträgt etwa 7 I.E./mg Protein.

*Aktivität (I.E.) bestimmt mittels chromogenem Assay gemäß dem Europäischen Arzneibuch.

**Rekombinantes humanes Antithrombin, das durch DNA-Rekombinationstechnik (rDNA) in der Milch transgener Ziegen produziert wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 38 mg (1,65 mmol) Natrium pro 10 ml Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißes bis cremefarbenes Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung .

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ATryn ist indiziert zur Prophylaxe einer venösen Thromboembolie bei chirurgischen Eingriffen an erwachsenen Patienten mit erblich bedingtem Antithrombinmangel. Es wird für gewöhnlich in Verbindung mit Heparin oder niedermolekularem Heparin gegeben.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der in der Behandlung von Patienten mit erblich bedingtem Antithrombinmangel erfahren ist.

Dosierung

Aufgrund von Unterschieden in der Pharmakokinetik von Antithrombin alfa und aus Plasma gewonnenem Antithrombin sind bei der Behandlung die unten beschriebenen speziellen Empfehlungen zur Dosis zu beachten. Bei der Behandlung eines erblich bedingten Antithrombinmangels sind Dosis und Dauer der Behandlung für jeden Patienten individuell

festzulegen. Hierbei ist die Familienanamnese in Bezug auf thromboembolische Ereignisse, vorliegende klinische Risikofaktoren und die Laboruntersuchungen zu berücksichtigen.

Die Anzahl der verabreichten Einheiten Antithrombin alfa wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, was dem aktuellen WHO-Standard für Antithrombinkonzentrate entspricht. Die Aktivität von Antithrombin (AT) in Plasma wird entweder in Prozent (relativ zu Humanplasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum internationalen Standard für Antithrombin in Plasma) angegeben. Eine Internationale Einheit (I.E.) der Antithrombin-Aktivität entspricht der Menge Antithrombin in einem ml normalem Humanplasma. Die erforderliche Dosis Antithrombin alfa wird auf Grundlage der Antithrombinplasma-Aktivität vor der Behandlung und des Körpergewichts berechnet.

Das Therapieziel einer Behandlung mit Antithrombin alfa ist die Erreichung und Erhaltung der Antithrombin-Aktivität zwischen 80 – 120% des Normalwerts (0,8 – 1,2 I.E./ml) während der gesamten Dauer der Behandlung.

Die Behandlung beginnt mit einer Aufsättigungsdosis, um eine Antithrombin-Aktivität von 100% zu erreichen. Diese anfängliche Aufsättigungsdosis richtet sich nach dem Körpergewicht und der Antithrombin-Aktivität vor Behandlungsbeginn.

Die erforderliche Aufsättigungsdosis wird nach folgender Formel berechnet:

Aufsättigungsdosis (I.E.) = [(100 – AT-Aktivität des Patienten vor der Behandlung in %) /2,28] x Körpergewicht in kg

Die übliche Aufsättigungsdosis bei chirurgischen Patienten (AT-Basisaktivität 50%, Körpergewicht 75 kg) mit erblich bedingtem Antithrombinmangel in klinischen Risikosituationen liegt bei 20 - 25 I.E./kg Körpergewicht. Die Aufsättigungsdosis ist als Infusion über 15 Minuten zu geben, im Anschluss wird sofort mit der Infusion der Erhaltungsdosis begonnen.

Die erforderliche Erhaltungsdosis für chirurgische Patienten wird als kontinuierliche Infusion verabreicht und nach folgender Formel berechnet:

Erhaltungsdosis (I.E./Stunde) = [(100 – AT-Aktivität des Patienten vor der Behandlung in %) /10,22] x Körpergewicht in kg

Die übliche Erhaltungsdosis bei chirurgischen Patienten mit erblich bedingtem Antithrombinmangel in klinischen Risikosituationen liegt bei 4 - 5 I.E./kg/Std. In Situationen mit hohem Verbrauch (größere chirurgische Eingriffe, gleichzeitige Verwendung von Heparin) ist die Dosis unter Umständen zu erhöhen. Therapieüberwachung und Empfehlungen zur Dosisanpassung siehe unten. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis das Risiko einer venösen Thromboembolie reduziert und/oder eine effektive Nachfolge-Antikoagulation eingeleitet wurde.

Therapieüberwachung und Dosisanpassung

Die Dosis ist entsprechend den Labormessungen der Antithrombin-Aktivität anzupassen. Das Ansprechen kann individuell unterschiedlich sein, so dass unterschiedliche Wiederfindungsraten *in vivo* und unterschiedliche Halbwertszeiten erreicht werden. Zu Beginn einer Behandlung und unmittelbar nach einer Operation sind gegebenenfalls häufige Bestimmungen der Antithrombin-Aktivität und Dosisanpassungen erforderlich.

Nach Beginn der Infusion der Erhaltungsdosis ist 45 Minuten nach Beginn der Infusion der Aufsättigungsdosis zur Bestimmung der AT-Aktivität eine Blutprobe abzunehmen. Liegt die AT-Aktivität zwischen 80% und 120% (0,8 – 1,2 I.E./ml), ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wenn die AT-Aktivität geringer als 80% ist, wird die Infusionsrate der Erhaltungsdosis um 50% erhöht. Wenn die AT-Aktivität höher als 120% ist, wird die Infusionsrate um 30% reduziert. Die AT-

Aktivität ist 30 Minuten nach jeder Veränderung der Infusionsrate bzw. vier Stunden bei Werten innerhalb des Zielbereichs erneut zu messen. Anschließend ist die Antithrombin-Aktivität 1-2-mal täglich zu messen und gegebenenfalls die Dosis anzupassen. Die Antithrombin-Aktivität sollte während der gesamten Dauer der Behandlung bei über 80% liegen, es sei denn, die klinischen Parameter erfordern einen anderen effektiven Wert.

Die AT-Aktivität kann möglicherweise durch den chirurgischen Eingriff beeinflusst werden. Aus diesem Grund ist nach der Operation die AT-Aktivität erneut zu bestimmen. Wenn die AT-Aktivität geringer als 80% ist, kann AT als Bolus über 15 Minuten gegeben werden, um die AT-Aktivität rasch wiederherzustellen. Die Dosis lässt sich berechnen, indem obige Formel zur Berechnung der Aufsättigungsdosis verwendet und darin die postoperativ gemessene AT-Aktivität eingesetzt wird.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ATryn bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahre) ist nicht nachgewiesen. Es stehen keine Daten zur Verfügung. Pädiatrische Antithrombinspiegel könnten anders sein als bei Erwachsenen, insbesondere bei Neugeborenen.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Die Aufsättigungsdosis ist als Infusion über 15 Minuten zu geben, im Anschluss wird sofort mit der Infusion der Erhaltungsdosis begonnen.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Ziegenprotein oder Ziegenmilchbestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei jedem Proteinprodukt zur intravenösen Anwendung können allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Die Patienten sind während der Dauer der Infusion engmaschig zu überwachen und hinsichtlich des Auftretens von Symptomen sorgfältig zu beobachten. Die Patienten sind über die frühen Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen aufzuklären, wie beispielsweise Nesselausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Stenoseatmung, Hypotonie und Anaphylaxie. Bei Auftreten dieser Symptome nach der Verabreichung ist der Arzt zu kontaktieren. Im Falle eines Schocks sind die medizinischen Standardmaßnahmen zur Schockbehandlung anzuwenden.

Mit diesem Arzneimittel behandelte Patienten sollten auf potentielle klinisch-immunologische Reaktionen überwacht werden. Der Antikörperstatus sollte überwacht und aufgezeichnet werden.

Die Erfahrung mit Wiederholungsbehandlungen mit diesem Arzneimittel ist sehr eingeschränkt. In solchen Fällen ist eine engmaschige Überwachung auf immunologische Reaktionen besonders wichtig.

Schwangerschaft

Aufgrund der unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften von ATryn bei Schwangeren im Vergleich zu Nichtschwangeren können keine Empfehlungen zur Dosierung bei Schwangerschaft oder Geburt gegeben werden.

Gebrauch von begleitender Antikoagulation

Klinische und biologische Überwachung bei Gebrauch von Antithrombin in Verbindung mit Heparin, niedermolekularem Heparin oder anderen Antikoagulanzen, die die gerinnungshemmende Aktivität von Antithrombin steigern:

- Zur ordnungsgemäßen Anpassung der Dosis des Antikoagulans und zur Vermeidung einer exzessiven Hypokoagulabilität sind regelmäßig und in kurzen Abständen, vor allem in den ersten Minuten/Stunden nach Beginn der Verabreichung von Antithrombin, Kontrollen der Gerinnungshemmung durchzuführen (aPTT- und gegebenenfalls die Anti-Faktor-Xa-Aktivität).
- Zur individuellen Dosisanpassung ist der Antithrombinspiegel täglich zu messen. Das Risiko einer Abnahme des Antithrombinspiegels durch längere Behandlung mit einem nicht fraktionierten Heparin ist zu berücksichtigen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 1,65 mmol (oder 37,9 mg) Natrium pro Durchstechflasche. Dies ist bei Patienten mit einer natriumarmen Diät zu beachten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die Substitution von Antithrombin während der Gabe von Antikoagulanzen, welche die gerinnungshemmende Aktivität von Antithrombin verstärken (z. B. Heparin, niedermolekulares Heparin) kann das Blutungsrisiko erhöhen. Die Halbwertszeit von rekombinantem Antithrombin kann durch eine Begleitbehandlung mit diesen Antikoagulanzen aufgrund eines veränderten Antithrombin-Umsatzes verändert sein. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Antithrombin und Heparin, niedermolekularem Heparin oder anderen Gerinnungshemmern, die die gerinnungshemmende Wirkung von Antithrombin verstärken, bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko klinisch und laborchemisch zu überwachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Verwendung von Antithrombin alfa bei Schwangeren sind nur eingeschränkte Daten vorhanden. Die vorliegenden Daten liefern keine Hinweise auf einen schädlichen Einfluss auf Mutter oder Kind. Tierexperimentelle Studien an Ratten lieferten keine Hinweise auf einen schädlichen Einfluss auf die Geburt oder die embryonale/fötale und postnatale Entwicklung. Dennoch können aufgrund der unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften dieses Arzneimittels bei schwangeren im Vergleich zu nicht-schwangeren Patientinnen derzeit keine Empfehlungen hinsichtlich einer Dosierung bei Schwangerschaft gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4). Antithrombin alfa sollte deshalb nicht bei schwangeren Frauen verwendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Antithrombin alfa oder seine Metaboliten in der menschlichen Milch ausgeschieden werden. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Frau muss entschieden werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Antithrombin alfa eingestellt bzw. nicht begonnen werden sollte.

Fertilität

Es stehen keine Informationen über die möglichen Wirkungen von Antithrombin alfa auf die Fruchtbarkeit des Mannes und der Frau zur Verfügung.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, die in klinischen Prüfungen beobachtet wurden, sind Schwindel, Kopfschmerzen, Blutungen, Übelkeit, Blutungen an der Einstichstelle einer Nadel, Blutungen nach dem Verfahren und sezernierende Wunden. Die schwerwiegendsten berichteten Nebenwirkungen, die in klinischen Prüfungen beobachtet wurden, sind Blutungen und Blutungen nach dem Verfahren.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit Patienten mit erblich bedingtem Antithrombinmangel (n=35) wurde in Verbindung mit der Behandlung mit ATryn eine leichte Nebenwirkung „Pruritus an der Applikationsstelle“ angegeben.

In anderen klinischen Studien mit herzchirurgischen Patienten mit erworbenem Antithrombinmangel (n=118) und gesunden Freiwilligen (n=102) wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von ATryn folgende, nach Organsystemen aufgeführte, Nebenwirkungen berichtet.

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$).

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Blutungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Häufig	Übelkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Blutungen an der Venenpunktionsstelle
	Gelegentlich	Hitzegefühl Erythem am Infusionsort Schmerzen am Infusionsort Ausschlag am Infusionsort Bluterguss an der Venenpunktionsstelle
Verletzung und Vergiftung und Verfahrenskomplikationen	Häufig	Blutungen nach dem Eingriff Wundsekretion

Bis zu 90 Tage nach der Behandlung mit ATryn wurden keine Antithrombin alfa-Antikörper nachgewiesen.

Meldungen des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle einer Überdosierung mit Antithrombin alfa berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel: Heparin-Gruppe; ATC-Code: B01AB02.

Wirkmechanismus

Antithrombin, ein 58-kD-Glykoprotein aus 432 Aminosäuren, gehört zur Superfamilie der Serpine (Serinproteaseinhibitoren) und ist einer der wichtigsten natürlichen Hemmstoffe der Blutgerinnung. Die Hemmwirkung ist bei Thrombin und Faktor Xa am stärksten, betrifft jedoch auch Faktoren zur Aktivierung des Kontaktphasensystems, des intrinsischen Systems und den Faktor-VIIa/Gewebefaktor-Komplex. Die Antithrombin-Aktivität wird durch Heparin stark erhöht und die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin ist vom Vorhandensein von Antithrombin abhängig.

Antithrombin enthält zwei funktionell wichtige Domänen. In der ersten befindet sich das Reaktionszentrum mit einer Spaltstelle für Proteinasen wie Thrombin, eine Voraussetzung zur Ausbildung eines stabilen Proteinase-Inhibitor-Komplexes. In der zweiten Domäne findet sich eine Bindungsstelle für Glykosaminoglykan, verantwortlich für die Interaktion mit Heparin und verwandten Substanzen, welche die Hemmung von Thrombin beschleunigt. Die Komplexe aus Inhibitor und Gerinnungsenzym werden durch das retikuloendotheliale System entfernt.

Bei Erwachsenen liegt die normale Antithrombin-Aktivität bei 80 – 120% (0,8 - 1,2 I.E./ml), bei Neugeborenen bei etwa 40 – 60% (0,4 - 0,6 I.E./ml).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer klinischen Studie, in der serielle Duplex-Ultraschalluntersuchungen durchgeführt wurden, erwies sich Antithrombin alfa als wirksam zur Prävention thromboembolischer Ereignisse bei vierzehn Patienten mit erblich bedingtem Antithrombinmangel in klinischen Hochrisikosituationen. Im Rahmen eines „Compassionate-Use“-Programmes wurden bei einer Reihe von Patienten zusätzliche Daten gewonnen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der intravenösen Applikation von ATryn (intravenöse Bolusdosis 50 I.E./kg oder 100 I.E./kg Körpergewicht) an Patienten mit erblich bedingtem Antithrombinmangel ohne klinische Symptome einer Thrombose und ohne Verwendung von Heparin lag die stufenweise Wiederfindungsrate bei $2,07 \pm 1,54$ %/I.E./kg Körpergewicht (Mittelwert \pm SD). Die pharmakokinetischen Parameter für ATryn aus derselben Studie ergaben (Mittelwert \pm SD):

- Fläche unter der Kurve: $587,88 \pm 1,63$ (% x Std.)
- Verteilungshalbwertszeit: $1,74 \pm 1,28$ Std., Eliminationshalbwertszeit: $10,16 \pm 1,28$ Std.
- Mittlere Verweildauer (Mean Residence Time, MRT): $8,57 \pm 1,24$ Std.
- Clearance: $0,665 \pm 0,0493$ l/Std. (Mittelwert \pm SE)

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität, und zur Reproduktionstoxizität zeigen die nicht-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin
Natriumcitrat
Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im ungeöffneten Behältnis: 4 Jahre.

Das Medizinprodukt sollte aus mikrobiologischer Sicht unmittelbar nach der Rekonstitution verwendet werden. Die chemische und physikalische Haltbarkeit wurde allerdings für 3 Stunden nach der Rekonstitution und 8 Stunden nach der Verdünnung bei einer Temperatur bis maximal 25 °C nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Die Aufbewahrungsbedingungen nach der Rekonstitution des Arzneimittels sind in Abschnitt 6.3 angegeben.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in einer Glas-Durchstechflasche (Typ-I) mit einem Stopfen (silikonisiertes Brombutylgummi) mit einer Kappe (Aluminium) versiegelt und mit Flip-off-Deckel (Kunststoff).

Packungsgrößen von 1, 10 oder 25 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt.

Rekonstitution/Verdünnung

Die Durchstechflaschen sind vor der Rekonstitution auf Raumtemperatur bis maximal 25 °C zu bringen.

Das Pulver wird in 10 ml Wasser für Injektionszwecke (WFI) aufgelöst; das Wasser wird dabei entlang der Innenwand des Fläschchens injiziert und die Durchstechflasche vorsichtig geschwenkt (nicht geschüttelt), um Schaumbildung zu vermeiden.

Das aufgelöste Produkt ist vor dem Gebrauch durch Sichtprüfung auf Partikel und/oder Verfärbungen zu kontrollieren. Die Lösung sollte leicht gelblich und klar bis leicht schillernd sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

Die rekonstituierte Lösung sollte unmittelbar nach der Rekonstitution bis maximal 3 Stunden danach verwendet werden.

Die Lösung kann mit normaler Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt werden, um eine für die Verabreichung geeignete Konzentration zu erhalten.

Verabreichung

Nach der vollständigen Auflösung kann das rekonstituierte Produkt in eine sterile Einwegspritze aufgezogen werden. Das aufgelöste Produkt sollte durch intravenöse Infusion unter Verwendung einer sterilen Einwegspritze oder eines Infusionsbeutels mit integriertem Filter mit einer Porengröße von 0,22 Mikrometer verabreicht werden. Der Inhalt der Spritzen sollte unmittelbar nach der Rekonstitution bis maximal 3 Stunden danach verabreicht werden. Die verdünnte Lösung in Infusionsbeuteln sollte unmittelbar nach der Verdünnung bis maximal 8 Stunden danach verabreicht werden. Die Kompatibilität mit Infusionszubehör aus PVC mit integrierten Filtern wurde geprüft.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/06/355/001-003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Juli 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Juli 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen, Niederlande

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Bevor es in den einzelnen Mitgliedstaaten zur Markteinführung von ATryn kommt, muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der nationalen zuständigen Behörde über den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms abstimmen; dazu gehören unter anderem Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten sowie jegliche sonstige Aspekte des Programms.

Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal zielt darauf ab, das Bewusstsein über die potentiellen Wirksamkeitsprobleme zu erhöhen, die sich aus einer zulassungsüberschreitenden Anwendung von ATryn ergeben können.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass jeder Mitgliedstaat, in dem ATryn vertrieben wird, allen medizinischen Fachkräften, von denen erwartet wird, dass sie ATryn verschreiben und verwenden, das folgende Schulungspaket zur Verfügung stellt/den Zugriff darauf ermöglicht:

- Schulungsmaterial für Ärzte (Anleitung)
- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Das Schulungsmaterial für Ärzte muss die folgenden wesentlichen Punkte enthalten:

- Informationen über die aktuellen angemeldeten Indikationen und Populationen. Dazu gehört unter anderem, dass das Produkt nicht für die pädiatrische Population indiziert ist.
- Informationen über die Wirksamkeitsprobleme, die sich mit der zulassungsüberschreitenden Anwendung von ATryn ergeben, insbesondere bei der pädiatrischen Population.

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fälligkeit
<p>Prüfplan GTC AT HD 012-04: Multizentrische multinationale Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Antithrombin alfa bei Patienten mit erblicher Antithrombin-Defizienz bei hohem Thromboserisiko.</p> <p>Die Ergebnisse der abgeschlossenen Studie GTC AT HD 012-04 und insbesondere die Ergebnisse von Untersuchungen bei Schwangeren, die peri-partal behandelt worden sind, wurden vorgelegt. Es wird eine Änderung der Zulassung beantragt, um die Indikation und Dosierung auf Schwangere zu erweitern.</p>	31/03/2020
<p>Post-Marketing Surveillance</p> <p>a) Vor dem Inverkehrbringen in einem EU-Mitgliedsland erstellt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein Programm zur ‚Post-Marketing Surveillance‘, um folgende Informationen über Patienten mit erblicher Antithrombin-Defizienz unter Behandlung mit ATryn zusammenzustellen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demographische Daten • Indikation • Dosierung • Behandlungsdauer • Vorherige Behandlung mit ATryn 	31/03/2018

- Anwendung von Gerinnungshemmern
- Nebenwirkungen, einschließlich Mangel an Wirksamkeit
- Auftreten von Antikörpern

Die Ärzte sollten angehalten werden, Patienten in das Beobachtungsprogramm aufzunehmen. Die Ergebnisse der Beobachtung sind im Aktualisierungsbericht des EU-RMP (EU-Risikomanagementplan) oder zum Zeitpunkt der jährlichen Neubeurteilung vorzulegen, je nachdem, was früher eintritt.

b) Vor dem Inverkehrbringen in einem EU-Mitgliedsland erstellt der Zulassungsinhaber ein Programm zur Immunüberwachung und ermöglicht Ärzten die Testung auf Anti-A-Tryn-Antikörper. Der Zulassungsinhaber wird diese Antikörperbestimmung entweder auf Anfrage des Arztes vornehmen oder wenn er einen Bericht erhält, der auf eine mögliche Immunreaktion oder einen Mangel an Wirksamkeit hinweist.

c) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass das den Ärzten zur Verfügung gestellte Material Informationen über das ‚Post-Marketing Surveillance‘- und Immunüberwachungsprogramm enthält.

Die ‚Post-Marketing Surveillance‘ läuft so lange bis 40 Patienten eingeschlossen wurden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (1, 10 ODER 25 DURCHSTECHFLASCHEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ATryn 1750 I.E. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Antithrombin alfa (rDNA)

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält nominal 1750 I.E. Antithrombin alfa*. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml der Lösung 175 I.E. Antithrombin alfa.

*Rekombinantes humanes Antithrombin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:
Glycin
Natriumchlorid
Natriumcitrat

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (1750 I.E.)
1 Durchstechflasche
10 Durchstechflaschen
25 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL NICHT SICHTBAR UND FÜR KINDER UNERREICHBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

Im Kühlschrank lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nur zur einmaligen Anwendung.

Nicht verbrauchte Medizinprodukte gemäß den örtlichen Bestimmungen entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/355/001

EU/1/06/355/002

EU/1/06/355/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Begründung für die Nichtaufnahme von Braille-Schrift akzeptiert.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FÜR DIE DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ATryn 1750 I.E. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Antithrombin alfa (rDNA)
Zur intravenösen Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEIT

1750 I.E. Antithrombin alfa

6. WEITERE ANGABEN

Im Kühlschrank aufbewahren

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

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER

ATryn 1750 IE Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung Antithrombin alfa (rDNA)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Sollten sich Nebenwirkungen als schwerwiegend herausstellen oder sich Nebenwirkungen einstellen, die in dieser Packungsbeilage nicht aufgeführt werden, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist ATryn und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ATryn beachten?
3. Wie ist ATryn anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ATryn aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. WAS IST ATryn UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

ATryn enthält Antithrombin alfa, das mit dem natürlichen menschlichen Antithrombin vergleichbar ist. Im Körper blockiert Antithrombin Thrombin, eine Substanz, die eine zentrale Rolle bei der Blutgerinnung spielt.

Wenn Sie an einem erblich bedingten Antithrombinmangel leiden, ist der Spiegel von Antithrombin in Ihrem Blut geringer als üblich. Dies kann zu einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Bildung von Blutgerinnseln in Ihren Blutgefäßen führen. Dies könnte in den Gefäßen Ihrer Beine (Thrombose tiefer Venen) oder in anderen Gefäßen Ihres Körpers (Thromboembolie) eintreten. Bei einem größeren chirurgischen Eingriff ist die Wahrscheinlichkeit für die Bildung von Blutgerinnseln noch mehr erhöht. Es ist daher wichtig, dass der Antithrombinspiegel in Ihrem Blut in solchen Fällen in ausreichender Höhe aufrechterhalten wird.

Dieses Arzneimittel wird bei Patienten mit einem erblich bedingten Antithrombinmangel (angeborener niedriger Spiegel des Proteins Antithrombin) verwendet. Es wird bei Operationen verwendet, um Probleme aufgrund der Bildung von Blutgerinnseln in den Gefäßen zu vermeiden. Es wird normalerweise zusammen mit Heparin oder niedermolekularem Heparin verabreicht (ein anderes Medikament zur Vermeidung von Blutgerinnseln).

2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON ATryn BEACHTEN?

ATryn darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Antithrombin alfa oder einen der sonstigen Bestandteile von ATryn sind.
- wenn Sie gegen Ziegenprodukte (Antithrombin alfa wird durch DNA-Rekombinationstechnik (rDNA) in der Milch transgener Ziegen produziert) allergisch sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt, da Sie dann nicht mit ATryn behandelt werden sollten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wenn Sie einen Nesselausschlag, Pusteln mit Juckreiz oder Quaddeln auf der Haut, ein Engegefühl in der Brust oder Atemnot bemerken, nehmen Sie sofort Kontakt mit Ihrem Arzt auf, da dies Symptome einer schwerwiegenden allergischen Reaktion sein können. Um feststellen zu können, ob Sie eine allergische Reaktion entwickelt haben, kann eine Blutprobe vor der Behandlung mit ATryn und einige Zeit danach entnommen werden.

Kinder und Jugendliche

Es stehen keine Informationen über die Anwendung von ATryn bei Patienten unter 18 Jahren zur Verfügung. Deshalb sollte dieses Arzneimittel nicht verwendet werden, wenn Sie unter 18 Jahre alt sind.

Anwendung von ATryn zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Wenn ATryn zusammen mit Heparin (einem gerinnungshemmenden Arzneimittel) oder anderen gerinnungshemmenden Arzneimitteln verwendet wird, kann dies das Blutungsrisiko verstärken. Ihr Arzt überwacht daher sorgfältig die Anwendung dieses Arzneimittels, wenn es zusammen mit diesen gerinnungshemmenden Arzneimitteln verabreicht wird.

Schwangerschaft und Stillzeit

ATryn darf nicht bei Schwangeren angewendet werden. Es ist nicht bekannt, ob ATryn in die Muttermilch übergeht. Es wird daher nicht empfohlen, während der Behandlung mit diesem Arzneimittel zu stillen.

ATryn enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 1,65 mmol (oder 37,9 mg) Natrium pro Durchstechflasche. Dies ist bei Patienten mit einer natriumarmen Diät zu berücksichtigen.

3. WIE IST ATryn ANZUWENDEN?

Ihre Behandlung wird unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet, der in der Behandlung von Patienten mit angeborenem Antithrombinmangel erfahren ist.

Ihr Arzt oder Ihre Krankenschwester stellt eine Lösung von Antithrombin alfa her, die durch Ihre Vene verabreicht wird. Um Sie vor der Entwicklung von Blutgerinnseln zu schützen, wird das Arzneimittel so lange verabreicht, bis Ihr Arzt es für sicher hält, die Behandlung zu stoppen.

Wenn Sie eine größere Menge ATryn angewendet haben, als Sie sollten

Sollten bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, wird Sie Ihr Arzt entsprechend behandeln.

Wenn Sie die Anwendung von ATryn abbrechen

Bitte besprechen Sie die Möglichkeit des Behandlungsabbruchs mit Ihrem Arzt.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann ATryn Nebenwirkungen verursachen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Wenn Sie einen Nesselausschlag, Pusteln mit Juckreiz oder Quaddeln auf der Haut, ein Engegefühl in der Brust oder Atemnot bemerken, nehmen Sie sofort Kontakt mit Ihrem Arzt auf, da dies Symptome einer schwerwiegenden allergischen Reaktion sein können.

In Studien zu ATryn wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet:

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) sind:

- Juckreiz an der Infusionsstelle
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Blutungen (an der Infusionsstelle oder nach der Operation)
- Übelkeit.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) sind:

- Hitzegefühl
- Reaktionen an der Infusionsstelle wie Schmerzen, Bluterguss und Rötung

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden können.

5. WIE IST ATryn AUFZUBEWAHREN?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Ungeöffnete Durchstechflaschen:

Im Kühlschrank aufbewahren (2°C – 8°C).

Sie dürfen dieses Medikament nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach der Angabe „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Rekonstituierte/verdünnte Lösungen:

Das Medizinprodukt sollte aus mikrobiologischer Sicht unmittelbar nach der Rekonstitution verwendet werden. Die chemische und physikalische Haltbarkeit wurde allerdings für 3 Stunden nach der Rekonstitution und 8 Stunden nach der Verdünnung bei einer Temperatur bis maximal 25 °C nachgewiesen.

6. INHALT DER PACKUNG UND WEITERE ANGABEN

Was ATryn enthält?

Der Wirkstoff ist: Antithrombin alfa*1750 I.E. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml der Lösung 175 I.E. Antithrombin alfa.

Die spezifische Aktivität von ATryn ist ca. 7 I.E./mg Protein.

*Rekombinantes humanes Antithrombin, das durch DNA-Rekombinationstechnik (rDNA) in der Milch transgener Ziegen produziert wird.

Die sonstigen Bestandteile sind Glycin, Natriumcitrat, Natriumchlorid

Wie ATryn aussieht und Inhalt der Packung

ATryn wird als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung geliefert (1750 I.E. Pulver in einer Durchstechflasche).

Das Pulver ist weiß bis cremefarben.

Packungsgrößen mit 1, 10 oder 25 Durchstechflasche(n).

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

MedImmune Pharma BV Lagelandseweg 78 6545 CG Nijmegen, Niederlande

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und die Packungsbeilage aktualisieren, falls erforderlich.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Dieses Arzneimittel ist für den Einmalgebrauch bestimmt.

Rekonstitution/Verdünnung

Vor der Rekonstitution sollten die Durchstechflasche auf Raumtemperatur bis maximal 25 °C gebracht werden. Das Pulver wird in 10 ml Wasser für Injektionszwecke (WFI) durch Injektion entlang der Innenwand der Durchstechflasche gelöst und das Fläschchen vorsichtig geschwenkt (nicht schütteln), um Schaumbildung zu vermeiden.

Die rekonstituierte Lösung ist vor der Verabreichung durch Sichtprüfung auf Partikel und/oder Verfärbungen zu kontrollieren. Die Lösung sollte leicht gelblich und klar bis leicht schillernd sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

Die rekonstituierte Lösung sollte unmittelbar nach der Rekonstitution bis maximal 3 Stunden danach verwendet werden.

Die Lösung kann mit normaler Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt werden, um eine für die Verabreichung geeignete Konzentration zu erhalten.

Verabreichung

Nach der vollständigen Auflösung kann das rekonstituierte Produkt in eine sterile Einwegspritze aufgezogen werden. Das aufgelöste Produkt sollte durch intravenöse Infusion unter Verwendung einer sterilen Einwegspritze oder eines Infusionsbeutels mit integriertem Filter z.B. einem Methylcellulosefilter mit einer Porengröße von 0,2 µm verabreicht werden. Der Spritzeninhalt sollte unmittelbar nach der Rekonstitution bis maximal 3 Stunden danach verabreicht werden. Die verdünnte Lösung in Infusionsbeuteln sollte unmittelbar nach der Verdünnung bis maximal 8 Stunden danach verabreicht werden. Die Kompatibilität mit Infusionszubehör aus PVC mit integrierten Filtern wurde geprüft.

Entsorgung

Nicht verbrauchtes Medizinprodukt oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Das Therapieziel einer Behandlung mit Antithrombin alfa ist die Erreichung und Erhaltung der Antithrombin-Aktivität zwischen 80 – 120% (0,8 – 1,2 I.E./ml) für die Dauer der Behandlung.

Die Behandlung beginnt mit einer Aufsättigungsdosis, um eine Antithrombin-Aktivität von 100% zu erreichen. Diese anfängliche Aufsättigungsdosis richtet sich nach dem Körpergewicht und der Antithrombin-Aktivität vor Behandlungsbeginn.

Die erforderliche Aufsättigungsdosis wird nach folgender Formel berechnet:

Aufsättigungsdosis (I.E.) = [(100 – AT-Aktivität des Patienten vor der Behandlung in %) / 2,28] x Körpergewicht in kg

Die übliche Aufsättigungsdosis bei chirurgischen Patienten (AT-Basisaktivität 50%, Körpergewicht 75 kg) mit erblich bedingtem Antithrombinmangel in klinischen Risikosituationen liegt bei 20 - 25 I.E./kg Körpergewicht. Die Aufsättigungsdosis ist als Infusion über 15 Minuten zu geben, im Anschluss wird sofort mit der Infusion der Erhaltungsdosis begonnen.

Die erforderliche Erhaltungsdosis für chirurgische Patienten wird als kontinuierliche Infusion verabreicht und nach folgender Formel berechnet:

Erhaltungsdosis (I.E./Stunde) = [(100 – AT-Aktivität des Patienten vor der Behandlung in %) / 10,22] x Körpergewicht in kg

Die übliche Erhaltungsdosis bei chirurgischen Patienten mit erblich bedingtem Antithrombinmangel in klinischen Risikosituationen liegt bei 4 - 5 I.E./kg/Std. In Situationen mit hohem Verbrauch (größere chirurgische Eingriffe, gleichzeitige Verwendung von Heparin) ist die Dosis unter Umständen zu erhöhen. Therapieüberwachung und Empfehlungen zur Dosisanpassung siehe unten. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis das Risiko einer venösen Thromboembolie reduziert und/oder eine effektive Nachfolge-Antikoagulation eingeleitet wurde.

Therapieüberwachung und Dosisanpassung

Die Dosis ist entsprechend den Labormessungen der Antithrombin-Aktivität anzupassen. Das Ansprechen kann individuell unterschiedlich sein, so dass unterschiedliche Wiederfindungsraten *in vivo* und unterschiedliche Halbwertszeiten erreicht werden. Zu Beginn einer Behandlung und unmittelbar nach der Operation sind gegebenenfalls häufige Bestimmungen der Antithrombin-Aktivität und Dosisanpassungen erforderlich.

Nach Beginn der Infusion der Erhaltungsdosis ist 45 Minuten nach Beginn der Infusion der Aufsättigungsdosis zur Bestimmung der AT-Aktivität eine Blutprobe abzunehmen. Liegt die AT-Aktivität zwischen 80% und 120% (0,8 – 1,2 I.E./ml), ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wenn die AT-Aktivität geringer als 80% ist, wird die Infusionsrate der Erhaltungsdosis um 50% erhöht. Wenn die AT-Aktivität höher als 120% ist, wird die Infusionsrate um 30% reduziert. Die AT-Aktivität ist 30 Minuten nach jeder Veränderung der Infusionsrate bzw. vier Stunden bei Werten

innerhalb des Zielbereichs erneut zu messen. Danach ist die Antithrombin-Aktivität 1-2-mal täglich zu messen und gegebenenfalls die Dosis anzupassen. Die Antithrombin-Aktivität sollte während der gesamten Dauer der Behandlung bei über 80% liegen, es sei denn, die klinischen Parameter erfordern einen anderen effektiven Wert.

Die AT-Aktivität kann möglicherweise durch den chirurgischen Eingriff beeinflusst werden. Aus diesem Grund ist nach der Operation die AT-Aktivität erneut zu bestimmen. Wenn die AT-Aktivität geringer als 80% ist, kann AT als Bolus über 15 Minuten gegeben werden, um die AT-Aktivität rasch wiederherzustellen. Die Dosis lässt sich berechnen, indem obige Formel zur Berechnung der Aufsättigungsdosis verwendet und darin die postoperativ gemessene AT-Aktivität eingesetzt wird.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ATryn bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahre) ist nicht nachgewiesen. Es stehen keine Daten zur Verfügung. Pädiatrische Antithrombinspiegel können anders sein als bei Erwachsenen, insbesondere bei Neugeborenen.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Die Aufsättigungsdosis ist als Infusion über 15 Minuten zu geben, im Anschluss wird sofort mit der Infusion der Erhaltungsdosis begonnen.