

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ATryn 1750 IU infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yhden injektiopullon nimellinen sisältö on 1750 kansainvälistä yksikköä (IU)* antitrombiini alfa**. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 175 IU antitrombiini alfaa.

ATryn-valmisteen spesifinen aktiivisuus on noin 7 IU/mg proteiinia.

* valmisteen voimakkuus (IU) määritetään Euroopan farmakopean kromogeenisella määrittämenetelmällä.

** rekombinantti ihmisen antitrombiini valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla (rDNA) siirtogeenisten vuohien maidossa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 38 mg (1,65 mmol) natriumia 10 ml:n injektiopulloa kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.
Valkoinen tai luonnonvalkoinen kuiva-aine.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ATryn on tarkoitettu synnynnäistä antitrombiinin puutetta sairastaville aikuisille leikkauspotilaille estämään laskimotukoksia ja tromboembolioita. Se annetaan tavallisesti yhdessä hepariinin tai matalan molekyylipainon omaavan hepariinin kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on syytä aloittaa synnynnäistä antitrombiinin puutosta sairastavien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Hoidossa on noudatettava alla olevia annossuosituksia, koska antitrombiini alfan ja plasmasta erotetun antitrombiinin farmakokinetiikka eroavat toisistaan. Synnynnäistä antitrombiinin puutosta sairastavien potilaiden hoidossa annos ja hoidon kesto ovat yksilöllisiä ja on otettava huomioon tromboembolioiden esiintyvyys potilaan suvussa, kliiniset riskitekijät sekä laboratoriokokeiden tulokset.

Antitrombiini alfa yksiköiden määrä ilmaistaan kansainvälisinä yksikköinä (IU), joka suhteutetaan voimassa olevaan WHO:n antitrombiinikonsentraattistandardiin. Antitrombiinin (AT) aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (so. aktiivisuus suhteessa aktiivisuuteen ihmisen plasmassa) tai kansainvälisinä yksikköinä (aktiivisuus suhteessa kansainväliseen antitrombiinin standardiaktiivisuuteen plasmassa). Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) antitrombiiniaktiivisuutta vastaa yhdessä millilitrassa terveän ihmisen plasmassa olevaa antitrombiinin määrää. Tarvittava antitrombiini alfa -annos lasketaan hoitoa edeltävän antitrombiiniaktiivisuuden ja potilaan painon mukaan.

Antitrombiini alfa -hoidon tavoitteena on suurentaa potilaan antitrombiiniaktiivisuus tasolle 80–120 % normaalista (0,8–1,2 IU/ml) ja säilyttää se tällä tasolla hoidon aikana.

Hoidon alussa annostuksen tavoitteena on saavuttaa 100 %:n antitrombiiniaktiivisuustaso. Aloitusannos määräytyy potilaan painon ja hoitoa edeltävän antitrombiiniaktiivisuuden tason mukaan.

Tarvittava aloitusannos lasketaan seuraavalla kaavalla:

Aloitusannos (IU) = [(100 – potilaan hoitoa edeltävä AT-aktiivisuustaso prosentteina) / 2,28] x paino kiloina

Synnynäistä antitrombiinin puutosta sairastavien leikkauspotilaiden tavallinen aloitusannos kliinisissä riskitilanteissa (perustason AT-aktiivisuus 50 %, paino 75 kg) on 20–25 IU/painokiloa kohden. Aloitusannos annetaan 15 minuutin infuusiona, jonka jälkeen aloitetaan heti ylläpitoinfuusio.

Leikkauspotilaiden ylläpitoannos annetaan jatkuvana infuusiona. Ylläpitoannos lasketaan seuraavalla kaavalla:

Ylläpitoannos (IU/tunti) = [(100 – potilaan hoitoa edeltävä AT-aktiivisuustaso prosentteina) / 10,22] x paino kiloina

Synnynäistä antitrombiinin puutosta sairastavien leikkauspotilaiden tavallinen ylläpitoannos kliinisissä riskitilanteissa on 4–5 IU/kg/tunti. Annosta voidaan suurentaa konsumptiotiloissa (esimerkiksi suurissa leikkauksissa tai käytettäessä samanaikaisesti hepariinia). Ks. alla: Vasteen seuranta ja annoksen säätäminen. Hoitoa jatketaan, kunnes laskimotromboemolian riski on pienentynyt ja/tai hoidolla on saavutettu tehokas antikoagulaatio.

Vasteen seuranta ja annoksen säätäminen

Annosta säädetään antitrombiiniaktiivisuuden laboratorioarvojen perusteella. Vaste vaihtelee yksilöllisesti, eli verinäytteistä mitatut tasot ja puoliintumisajat vaihtelevat yksilöittäin. Hoidon alussa ja heti leikkauksen jälkeen voidaan tarvita tiheää antitrombiiniaktiivisuuden mittaamista ja annostuksen säätämistä.

Kun aloitusannoksen alusta on kulunut 45 minuuttia ja potilas on saamassa ylläpitoinfuusiota, otetaan verikoe AT-aktiivisuuden määrittämistä varten. Jos AT-aktiivisuustaso on välillä 80–120 % (0,8–1,2 IU/ml), annosta ei tarvitse säätää. Jos AT-aktiivisuustaso on alle 80 %, ylläpitoinfuusioannosta suurennetaan 50 %. Jos AT-aktiivisuustaso on yli 120 %, ylläpitoinfuusioannosta pienennetään 30 %. AT-aktiivisuustaso on tarkistettava 30 minuutin kuluttua infuusioannoksen muuttamisesta tai neljän tunnin kuluttua siitä, kun arvo on tavoitealueella. Tämän jälkeen antitrombiiniaktiivisuus on tarkistettava 1–2 kertaa päivässä, ja annosta säädetään tarvittaessa. Antitrombiiniaktiivisuuden on pysyttävä yli 80 %:n tason hoidon aikana, ellei jokin muu taso ole kliinisesti perusteltu.

Kirurginen toimenpide voi vaikuttaa AT-aktiivisuustasoihin. Siksi AT-aktiivisuustaso on tarkistettava uudelleen leikkauksen päätyttyä. Jos AT-aktiivisuustaso on alle 80 %, potilaalle voidaan antaa 15 minuutin kestoisen AT:n bolusinfuusio AT-aktiivisuustason palauttamiseksi nopeasti ennalleen. Tämän boluksen annos voidaan laskea leikkauksen jälkeisen AT-aktiivisuuden perusteella käyttämällä eo. aloitusannoksen kaavaa.

Pediatriset potilaat

ATryn-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Lasten ja etenkin vastasyntyneiden antitrombiiniarvoissa voi olla eroja aikuisiin verrattuna.

Antotapa

Laskimonsisäiseen käyttöön.

Aloitusannos annetaan 15 minuuttia kestäväenä infuusiona, jonka jälkeen ylläpitoinfuusio aloitetaan välittömästi.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttövalmiiksi ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.

Yliherkkyys vuohen proteiineille tai vuohiperäisille maidon osille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Allergiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia, kuten kaikille laskimoon annettavilla proteiini- ja valmisteilla. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti infuusion aikana mahdollisten yliherkkyysoireiden varalta. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista merkeistä, kuten nokkospaukamista, yleistyneestä nokkosrokosta, rinnan kireydestä, hengityksen vinkumisesta, verenpaineen laskusta ja anafylaksiasta. Jos tällaisia oireita ilmaantuu annon alkamisen jälkeen, potilaan on otettava yhteys lääkäriin. Mahdollinen shokki hoidetaan tavanomaisesti.

Tällä lääkevalmisteella hoidettavia potilaita on tarkkailtava mahdollisten kliinisten immunologisten reaktioiden varalta. Vasta-ainetasoa on tarkkailtava, ja siitä on raportoitava.

Tämän lääkevalmisteen toistuvasta annostuksesta on vain rajoitetusti kokemuksia. Tiivistä immunologisten reaktioiden seurantaan tarvitaan tällaisissa tilanteissa.

Raskaus

Johtuen farmakokineettisten ominaisuuksien eroista raskaana tai peripartumvaiheessa olevilla naisilla, ei annostussuosituksia ATryn-valmisteen käytöstä näille potilasryhmille voida antaa.

Muiden antikoagulanttien samanaikainen käyttö

Tarvitaan kliinistä ja biologista seurantaä käytettäessä antitrombiinia yhdessä hepariinin, pienimolekyylisen hepariinin tai muiden antikoagulanttien kanssa, jotka tehostavat antitrombiinin antikoagulanttivaikutusta.

- Antikoagulaation tasoa on tarkkailtava säännöllisesti (määrittämällä APTT ja tarvittaessa tekijän Xa aktiivisuus) antikoagulanttiannoksen säätämiseksi asianmukaisesti ja veren hyytyvyyden liiallisen vähenemisen välttämiseksi. Tason määrittämiseksi on otettava verinäytteet säännöllisesti ja tiheään, etenkin antitrombiini-infuusion alun jälkeisten ensimmäisten minuuttien ja tuntien aikana.
- Antitrombiinitaso tulisi mitata päivittäin yksilöllisen annoksen säätämiseksi. On muistettava, että antitrombiinitaso voi laskea, jos potilas saa fraktioimatonta hepariinia pitkään.

Natriumsisältö

Tämä lääke sisältää natriumia 1,65 mmol (tai 37,9 mg) per injektio-pullo. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Antitrombiini voi syrjäytyä, jos potilasta hoidetaan antikoagulanteilla, jotka vahvistavat antitrombiinin antikoagulaatiovaikutusta (esimerkiksi hepariinilla tai pienimolekyylisellä hepariinilla), ja tämä voi lisätä verenvuodon vaaraa. Tällaisten antikoagulanttien yhteiskäyttö voi muuttaa yhdistelmätekniisesti valmistetun antitrombiinin puoliintumisaikaa antitrombiinin aineenvaihdunnan muuttumisen vuoksi. Käytettäessä antitrombiinia yhdessä hepariinin, pienimolekyylisen hepariinin tai muiden antitrombiinin antikoagulaatiovaikutusta tehostavien antikoagulanttien kanssa potilaan verenvuorovaara näin ollen lisääntyy, ja siksi potilasta on seurattava kliinisesti ja biologisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Antitrombiini alfan käyttämisestä raskauden aikana on vain rajoitetusti kliinisiä tietoja. Käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että äidille tai lapselle ei aiheudu haittavaikutuksia. Rotille tehdyissä eläinkokeissa ei havaittu haittavaikutuksia synnytykseen, alkion/sikiön kehitykseen eikä postnataalikehitykseen. Annostussuosituksia ei voida kuitenkaan antaa raskaana oleville naisille, koska tämän lääkevalmisteen farmakokinetiikka ei ole samanlainen raskaana olevilla naisilla kuin muilla naisilla (lisätietoja on kohdassa 4.4.). Tästä syystä antitrombiini alfaa ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö antitrombiini alfa tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko ATryn-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoa antitrombiini alfan mahdollisista vaikutuksista miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

Yleisimmin ilmoitetut kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset ovat huimaus, päänsärky, verenvuoto, pahoinvointi, laskimopunktiokohdan verenvuoto, leikkauksen jälkeinen verenvuoto ja haavaerite. Vakavimmat kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset ovat verenvuoto ja leikkauksen jälkeinen verenvuoto.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Synnynnäistä antitrombiinin puutosta sairastavilla potilailla (n=35) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin yksi lievä haittavaikutus (infuusiopaikan kutina), joka oli yhteydessä ATryn-hoitoon.

Hankinnaista antitrombiinin puutosta sairastavilla sydänleikkauspotilailla (n=118) ja terveillä vapaaehtoisilla (n=102) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaitut ATryn-hoitoon liittyneet haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmittäin, jos niitä on havaittu enemmän kuin yksi.

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmän ja absoluuttisen yleisyyden mukaisessa järjestyksessä. Yleisyysluokat määritellään seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

MedDRA-elinjärjestelmä	Yleisyysluokitus	Haittavaikutukset
Hermosto	Yleinen	Huimaus Päänsärky
Verisuonisto	Yleinen	Verenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Verenvuoto infuusiokohdassa
	Melko harvinainen	Kuumotus Infuusiokohdan punoitus Infuusiokohdan kipu Infuusiokohdan ihottuma Mustelma infuusiokohdassa
Vammat ja myrkytykset	Yleinen	Verenvuoto toimenpiteen jälkeen Haavaerite

Antitrombiinin vasta-aineita ei ole havaittu 90 päivää ATryn-hoidon jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset aineet: hepariiniiryhmä. ATC-koodi: B01AB02.

Vaikutusmekanismi

Antitrombiini on 58 kD:n kokoinen, 432-aminohappomolekyyliä sisältävä glykoproteiini, joka kuuluu serpiineihin (seriini proteaasin estäjiin). Se on veren hyytymisen tärkeimpiä luontaisia estäjiä. Tehokkaimmin antitrombiini estää trombiinia ja tekijä Xa:ta, mutta se estää myös kontaktiaktivaatiota, sisäistä hyytymisjärjestelmää ja tekijä VIIa/kudostekijäkompleksia. Heparini tehostaa antitrombiinin vaikutusta huomattavasti. Heparinin antikoagulanttivaikutus edellyttää antitrombiinia.

Antitrombiini sisältää kaksi toiminnallisesti tärkeää aluetta (domeenia). Toinen sisältää reaktiivisen keskuksen, joka toimii pilkkoutumispaikkana proteinaaseille, kuten trombiinille, joka on edellytys stabiilin proteinaasi-inhibiittorikompleksin syntymiselle. Toinen on glykosaminoglykaania sitova alue, joka on vuorovaikutuksessa hepariinin ja hepariinkaltaisten aineiden kanssa; tämä vuorovaikutus kiihdyttää trombiinin estoa. Retikuloentoteliaalinen järjestelmä poistaa inhibiittori-koagulaatioentsyymikompleksit elimistöstä.

Antitrombiinitaso on terveillä aikuisilla 80–120 % (0,8–1,2 IU/ml) ja vastasyntyneillä lapsilla noin 40–60 % (0,4–0,6 IU/ml).

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin toistuvia dopplerultraäänitutkimuksia, havaittiin, että antitrombiini alfa esti tromboembolisia tapahtumia neljällätoista synnynnäistä antitrombiinin puutosta sairastavalla potilailla, joiden kliininen riski saada laskimotukos oli suuri. Lisätietoja on saatu useista potilaista samanlaisesta tutkimussarjasta.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty ”poikkeuksellisilla perusteilla”. Tämä merkitsee, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa johtuen sairauden harvinaisuudesta.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

ATryn-valmistetta annettiin boluksena laskimoon annoksin 50 IU/kg tai 100 IU/kg synnynnäistä antitrombiinin puutosta sairastaville potilaille, joilla ei ollut tromboosin kliinisiä oireita ja jotka eivät käyttäneet hepariinia. Incremental recovery -arvo oli $2,07 \pm 1,54$ %/IU/kg (keskiarvo \pm standardipoikkeama). Samasta tutkimuksesta määritettiin seuraavat populaatiofarmakokineettiset muuttujat ATryn-valmisteelle (keskiarvo \pm standardipoikkeama):

- Pitoisuuspinta-ala (AUC): $587,88 \pm 1,63$ (% x h)
- Jakaantumisen puoliintumisaika: $1,74 \pm 1,28$ h, eliminaation puoliintumisaika: $10,16 \pm 1,28$ h.
- Lääkeaineen keskimääräinen elimistössäoloaika (MRT): $8,57 \pm 1,24$ h
- Poistuma: $0,665 \pm 0,0493$ l/h (keskiarvo \pm standardivirhe)

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot, jotka perustuvat konventionaalisiin turvallisuusfarmakologisiin tutkimuksiin, yhden ja toistuvan annoksen toksisuustutkimuksiin ja lisääntymistoksisuustutkimuksiin, eivät viittaa siihen, että valmisteesta olisi erityistä vaaraa ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glysiini

Natriumsitraatti

Natriumkloridi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkeainetta ei saa sekoittaa muihin lääkeaineisiin, sillä yhteensopivuustietoja ei ole.

6.3 Kesto aika

Avaamattomat injektiopullot: 4 vuotta.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi liuottamisen jälkeen. Valmiste säilyy kuitenkin kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 3 tuntia käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen ja 8 tuntia laimentamisesta enintään 25°C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lasinen (tyyppi 1) injektiopullo, joka sisältää kuiva-aineen. Injektiopullo on suljettu silikonidusta bromobutyylikumista valmistetulla tulpalla, alumiinitiivisteellä ja muovisuojuksella.

Pakkauskoot: 1, 10 tai 25 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Käyttövalmiiksi sekoittaminen/laimentaminen

Injektiopullot on tuotava enintään 25 °C:n huoneenlämpöön ennen käyttövalmiiksi sekoittamista. Jauhe liuotetaan 10 ml:aan vettä injektiooliuosta varten. Vesi ruiskutetaan injektiopullon seinämää pitkin. Injektiopulloa pyöritellään varovasti. Sitä ei saa ravistella, jottei liuos vaahtoa.

Liuos tulee tarkistaa silmämääräisesti partikkelien ja/tai väripoikkeaman varalta ennen antoa potilaalle. Liuoksen on oltava hieman kellertävää, kirkasta tai hieman sameaa. Älä käytä liuosta, jos se on sakeaa tai sisältää sakkaa.

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos on käytettävä välittömästi enintään 3 tunnin kuluessa käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Liuoksen pitoisuutta voidaan laimentaa sopivaksi infuusiota varten 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella.

Anto

Kun jauhe on täysin liuennut, vedetään liuos steriiliin kertakäyttöiseen injektioruiskuun. Liuos annetaan infuusiona laskimoon käyttämällä steriiliä kertakäyttöistä injektioruiskua tai infuusiopussia, jossa on letkunsisäinen suodatin huokoskooltaan 0,22 µm. Infuusioruiskun sisältämä liuos on annettava välittömästi enintään 3 tunnin kuluessa valmistamisesta. Infuusiopussin sisältämä laimennettu liuos on annettava välittömästi enintään 8 tunnin kuluessa laimentamisesta. Valmiste on yhteensopiva PVC:stä valmistettujen infuusioletkujen ja letkunsisäisten suodattimien kanssa.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/355/001-003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. heinäkuuta 2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. heinäkuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston sivustolta <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITUKSEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

MedImmune Pharma BV Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen, The Netherlands

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITUKSEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Rajoitettu lääkemääräys.(ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen ATryn-valmisteen lanseerausta kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, viestintämedia, jakelumodaliteetit ja muut ohjelman piirteet mukaan lukien, kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa.

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun koulutusmateriaalin tarkoitus on parantaa tietoisuutta mahdollisista tehoon liittyvistä ongelmista, jotka liittyvät ATryn-valmisteen myyntiluvasta poikkeavaan käyttöön (ns. off-label-käyttö).

Myyntiluvan haltija varmistaa, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa ATryn-valmistetta markkinoidaan, seuraava koulutuspaketti on tarjolla tai toimitetaan kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan määrävän ja käyttävän ATryn-valmistetta:

- Lääkärin koulutusmateriaali (opas)
- Valmisteyhteenvedo

Lääkärin koulutusmateriaalin tulee sisältää seuraavat oleelliset elementit:

- Tiedot tällä hetkellä rekisteröidyistä käyttöaiheista ja ryhmistä, mukaan lukien tieto, että valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi pediatriisilla potilailla.
- Tiedot mahdollisista tehoon liittyvistä ongelmista, jotka liittyvät ATryn-valmisteen myyntiluvasta poikkeavaan käyttöön, erityisesti pediatriisilla potilailla.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräpäivä
GTC AT HD 012-04: Monessa paikassa ja maassa tehty tutkimus antritrombiinialfan turvallisuuden ja tehon arvioimiseksi perinnöllistä antitrombiiniin (AT) puutetta sairastavilla potilailla tilanteissa, joihin liittyy suuri tromboosin vaara. Valmistuneen tutkimuksen GTC AT HD 012-04 tulokset ja erityisesti tulokset, jotka on saatu tutkittaessa raskaana olevia naisia peripartuaalisen jakson aikana, on toimitettu. Myyntiluvan muutoshakemus toimitetaan haettaessa indikaation laajennusta ja annostelua raskaana oleville naisille.	31/03/2020
Lääkkeen myyntiintulon jälkeen a) Lääkkeen tultua myyntiin jossain EU-maassa myyntiluvan haltija käynnistää myyntiintulon jälkeisen tutkimuksen seuraavien tietojen keräämiseksi synnynnäistä antitrombiiniin puutetta sairastavilta ATryn-hoitoa saaneilta potilailta: <ul style="list-style-type: none"> • Demografia • Käyttöaiheet • Annostus • Hoidon kesto • Aiempi ATryn-hoito • Hyytymistä estävien lääkkeiden käyttö • Haittavaikutukset ja tehottomuus • Vasta-aineiden kehittyminen Lääkäreiden on kehotettava potilaita ilmoittautumaan tarkkailuohjelmaan.	31/03/2018

Tarkkailun tulokset on ilmoitettava EU:n RMP:lle tai vuosittaisen uudelleenarvioinnin aikana sen mukaan, kumman ajankohta on aikaisempi.

b) Ennen lääkkeen tuloa myyntiin jossain EU-maassa myyntiluvan haltija käynnistää immuunitutkimusohjelman, joka tuottaa lääkäreille vasta-ainetutkimustietoja ATryn-vasta-aineista. Tämä vasta-ainetutkimus tehdään lääkärin pyynnöstä, kun myyntiluvan haltijalle raportoidaan mahdollisesta immuunireaktiosta tai tehottomuudesta.

c) Myyntiluvan haltija varmistaa, että lääkärit saavat tietoja myyntiintulon jälkeisestä tutkimusohjelmasta ja immuunitutkimusohjelmasta.

Tämä markkinoilletulon jälkeen aloitettu seuranta jatkuu kunnes 40 potilasta on mukana seurannassa.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ULKOPAKKAUS (1, 10 TAI 25 INJEKTIOPULLOA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ATryn 1750 IU -infuusiokuiva-aine, liuosta varten
antitrombiini alfa (rDNA)

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 1750 IU antitrombiini alfaa*. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 175 IU antitrombiini alfaa.

* rekombinantti ihmisen antitrombiini

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Glysiini
Natriumkloridi
Natriumsitraatti

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva aine, liuosta varten (1750 IU)

1 injektiopullo
10 injektiopulloa
25 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Laskimonsisäiseen käyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Ainoastaan kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/06/355/001

EU/1/06/355/002

EU/1/06/355/003

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

Injektionpullon etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

ATryn 1750 IU -infuusiokuiva-aine, liuosta varten
antitrombiini alfa (rDNA)
Laskimonsisäiseen käyttöön.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1750 IU antitrombiini alfa.

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa.

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

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

ATryn 1750 IU -infuusiokuiva-aine, liuosta varten antitrombiini alfa (rDNA)

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä ATryn on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät ATryn -valmistetta
3. Miten ATryn-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ATryn-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ ATryn ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

ATryn sisältää antitrombiini alfaa, joka muistuttaa ihmisen elimistössä luontaisesti esiintyvää antitrombiinia. Elimistössä antitrombiini estää trombiinia; ainetta, jolla on keskeinen osa veren hyytymisessä.

Jos potilaalla on synnynnäinen antitrombiinin puutos, veressä on tavallista vähemmän antitrombiinia. Tämä voi lisätä veritulppariskiä. Veritulppia voi muodostua jalkojen verisuoniin (syvä laskimotukos) tai muihin verisuoniin (tromboembolia). Suurten leikkausten yhteydessä tämä veritulppariski lisääntyy entisestään. Siksi on tärkeää, että veren antitrombiinitaso pysyy riittävän korkeana näissä tilanteissa.

Tätä lääkettä annetaan potilaille, joilla on nk. synnynnäinen antitrombiinin puutos (perinnöllinen tila, jossa elimistön antitrombiiniproteiinitaso on alhainen). Sitä annetaan leikkaustoimenpiteiden yhteydessä estämään veritulppamuodostuksesta johtuvia ongelmia. Tätä lääkettä käytetään yleensä yhdessä hepariinin tai matalan molekyylipainon omaavan hepariinin (toinen veren hyytymistä estävä lääke) kanssa.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT ATryn -VALMISTETTA

Älä käytä ATryn-valmistetta:

- Jos olet yliherkkä (allerginen) antitrombiini alfalle tai jollekin muulle ATryn -valmisteen sisältämälle aineelle.
- jos olet allerginen vuohesta peräisin oleville aineille, koska antitrombiini alfa tuotetaan transgeenisten vuohien maidossa rekombinantilla DNA-tekniikalla (rDNA).

Ole erityisen varovainen ATryn-valmisteen suhteen:

Jos saat nokkosihottumaa, kutisevia näppyjä tai paukamia kaikkialle iholle, jos rinnassa tuntuu kireyttä tai jos hengitys vinkuu (esiintyy hengenahdistusta), ota heti yhteys hoitavaan lääkäriin, sillä nämä oireet voivat olla merkkejä vaarallisesta yliherkkyysoireesta. Allergisen reaktion kehittymisen selvittämiseksi voidaan ottaa verikoe ennen käytön aloittamista ja käytön jatkuttua jonkin aikaa.

Käyttö lapsille ja nuorille

Tietoa ATryn-valmisteen käytöstä alle 18-vuotiailla potilailla ei ole saatavana. Tästä syystä tätä lääkettä ei pidä antaa alle 18-vuotiaille.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö:

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Jos ATryn -valmistetta käytetään yhdessä hepariinin (veren hyytymistä estävän lääkkeen) tai muiden veren hyytymistä estävien lääkkeiden kanssa, verenvuotovaara voi lisääntyä. Siksi sinua hoitava lääkäri tarkkailee huolellisesti tämän lääkkeen käyttöä, jos sitä annetaan yhdessä näiden veren hyytymistä estävien lääkkeiden kanssa.

Raskaus ja imetys

ATryn -valmiste ei ole tarkoitettu raskaana olevien naisten käyttöön.

Ei tiedetä, erittykö se äidinmaitoon. Siksi imettäminen ei ole suositeltavaa tämän lääkehoidon aikana.

ATryn sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää natriumia 1,65 mmol (tai 37,9 mg) per injektio-pullo. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

3. MITEN ATryn -VALMISTETTA KÄYTETÄÄN

Hoito aloitetaan synnynnäistä antitrombiinin puutosta sairastavien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Terveystieteiden ammattilainen tekee antitrombiini alfa -liuoksen käyttövalmiiksi. Lääke annetaan laskimoon. Veritulppien ehkäisemiseksi lääkitystä jatketaan, kunnes sen lopettaminen on lääkärin arvioinnin mukaan turvallista.

Jos käytät enemmän ATryn -valmistetta kuin pitäisi

Lääkäri hoitaa mahdolliset haittavaikutukset tarvittaessa.

Jos lopetat ATryn -valmisteen käyttämisen

Keskustele hoidon lopettamisesta lääkärin kanssa.

Jos mielessäsi on muita tämän lääkkeen käyttämiseen liittyviä kysymyksiä, ota yhteys lääkäriisi.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös ATryn voi aiheuttaa haittavaikutuksia, mutta niitä ei tule kaikille. Jos saat nokkosihottumaa, kutisevia näppyjä tai paukumia kaikkialle iholle, jos rinnassa tuntuu kireyttä tai jos hengitys vinkuu (hengenahdistus), ota heti yhteys hoitavaan lääkäriin, sillä nämä oireet voivat olla merkkejä vaarallisesta yliherkkyysoireydestä.

ATryn-valmisteella tehdyissä tutkimuksissa on ilmoitettu seuraavat haittavaikutukset:

Yleiset haittavaikutukset (voi kehittyä harvemmalle kuin yhdelle potilaalle 10:stä):

- infuusiokohdan kutina
- huimaus
- päänsärky
- verenvuoto (infuusiokohdassa tai leikkauksen jälkeen)
- pahoinvointi.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi kehittyä harvemmalle kuin yhdelle potilaalle 100:sta):

- kuumotus
- infuusiokohdan reaktiot, kuten kipu, mustelmanmuodostus ja punoitus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ATryn-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Avaamattomat injektiopullot:

Säilytä jääkaapissa (2°C–8 °C).

Älä käytä tätä lääkettä pahvipakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Käyttöalmiiksi sekoitettu/laimennettu liuos:

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi liuottamisen jälkeen. Valmiste säilyy kuitenkin kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 3 tuntia käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen ja 8 tuntia laimentamisesta enintään 25 °C:n lämpötilassa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ATryn -valmiste sisältää

Vaikuttava aine on antitrombiini alfa*: 1750 kansainvälistä yksikköä (IU). Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 175 IU antitrombiini alfaa.

ATryn-valmisteen spesifinen aktiivisuus on noin 7 IU/mg proteiinia.

* rekombinantti ihmisen antitrombiini valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla (rDNA) siirtogeenisten vuohien maidossa.

Muut aineet ovat glysiini, natriumkloridi ja natriumsitraatti

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

ATryn toimitetaan infuusiokuiva-aineena liuosta varten (1750 IU kuiva-ainetta injektiopullossa).

Jauhe on valkoista tai luonnonvalkoista.

Pakkauskoot: 1,10 tai 25 injektiopulloa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

MedImmune Pharma BV Lagelandseweg 78 6545 CG Nijmegen, The Netherlands

Tätä selostetta on muutettu viimeksi

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa johtuen sairauden harvinaisuudesta. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää tämän selosteen.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston sivustolta <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Käyttövalmiiksi sekoittaminen/laimentaminen

Injektiopullot on tuotava enintään 25 °C:n huoneenlämpöön ennen käyttövalmiiksi sekoittamista. Jauhe liuotetaan 10 ml:aan vettä injektiooliuosta varten. Vesi ruiskutetaan injektiopullon seinämää pitkin. Injektiopulloa pyöritellään varovasti. Sitä ei saa ravistella, jottei liuos vaahtoa.

Liuos tulee tarkistaa silmämääräisesti partikkelien ja/tai väripoikkeaman varalta ennen antoa potilaalle. Liuoksen on oltava hieman kellertävää, kirkasta tai hieman sameaa. Älä käytä liuosta, jos se on sakeaa tai sisältää sakkua.

Injektiopullojen sisältö on käytettävä välittömästi enintään 3 tunnin kuluessa käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Liuoksen pitoisuutta voidaan laimentaa sopivaksi infuusiota varten 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella.

Anto

Kun jauhe on täysin liuennut, vedetään liuos steriiliin kertakäyttöiseen injektioruiskuun. Liuos annetaan infuusiona laskimoon käyttämällä steriiliä kertakäyttöistä injektioruiskua tai infuusiopussia, jossa on letkunsisäinen suodatin huokoskooltaan 0,22 µm. Infuusioruiskun sisältämä liuos on annettava välittömästi enintään 3 tunnin kuluessa valmistamisesta. Infuusiopussin sisältämä laimennettu liuos on annettava välittömästi enintään 8 tunnin kuluessa laimentamisesta. Valmiste on yhteensopiva PVC:stä valmistettujen infuusioletkujen ja letkunsisäisten suodattimien kanssa.

Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Antitrombiini alfa -hoidon tavoitteena on suurentaa potilaan antitrombiiniaktiivisuus 80 – 120 %:n (0,8 – 1,2 IU/ml:n) tasolle ja säilyttää se tällä tasolla hoidon aikana.

Hoidon alussa annostuksen tavoitteena on saavuttaa 100 %:n antitrombiiniaktiivisuustaso. Aloitussanos määräytyy potilaan painon ja hoitoa edeltävän antitrombiiniaktiivisuuden tason mukaan.

Tarvittava aloitusannos lasketaan käyttämällä seuraavaa kaavaa:

Aloitussanos (IU) = [(100 – potilaan hoitoa edeltävä AT-aktiivisuustaso prosentteina) /2,28] x kehon paino kiloina

Synnyttäjästä antitrombiinin puutosta sairastavien leikkauspotilaiden tavallinen aloitusannos kliinisissä riskitilanteissa (perustason AT-aktiivisuus 50 %, paino 75 kg) on 20–25 IU/painokiloa kohden. Aloitusannos annetaan 15 minuutin infuusiona, jonka jälkeen aloitetaan heti ylläpitoinfuusio.

Leikkauspotilaiden ylläpitoannos annetaan jatkuvana infuusiona. Ylläpitoannos lasketaan seuraavalla kaavalla:

Ylläpitoannos (IU/tunti) = [(100 – potilaan hoitoa edeltävä AT-aktiivisuustaso prosentteina) / 10,22] x kehon paino kiloina

Synnyinäistä antitrombiinin puutosta sairastavien leikkauspotilaiden tavallinen ylläpitoannos kliinisissä riskitilanteissa on 4–5 IU/kg/tunti. Annosta voidaan suurentaa konsumptio-tiloissa (esimerkiksi suurissa leikkauksissa tai käytettäessä samanaikaisesti hepariinia). Ks. alla: Vasteen seuranta ja annoksen säätäminen. Hoitoa jatketaan, kunnes laskimotromboemboolian riski on pienentynyt ja/tai hoidolla on saavutettu tehokas antikoagulaatio.

Vasteen seuranta ja annoksen säätäminen

Annosta säädetään antitrombiiniaktiivisuuden laboratorioarvojen perusteella. Valmisteen vaste vaihtelee yksilöllisesti, eli verinäytteistä mitatut tasot ja puoliintumisajat vaihtelevat yksilöittäin. Hoidon alussa ja heti leikkauksen jälkeen voidaan tarvita tiheää antitrombiiniaktiivisuuden mittaamista ja annostuksen säätämistä.

Kun aloitusannoksen alusta on kulunut 45 minuuttia ja potilas on saamassa ylläpitoinfuusiota, otetaan verikoe AT-aktiivisuuden määrittämistä varten. Jos AT-aktiivisuustaso on välillä 80–120 % (0,8–1,2 IU/ml), annosta ei tarvitse säätää. Jos AT-aktiivisuustaso on alle 80 %, ylläpitoinfuusioannosta suurennetaan 50 %. Jos AT-aktiivisuustaso on yli 120 %, ylläpitoinfuusioannosta pienennetään 30 %. AT-aktiivisuustaso on tarkistettava 30 minuutin kuluttua infuusioannoksen muuttamisesta tai neljän tunnin kuluttua siitä, kun arvo on tavoitealueella. Tämän jälkeen antitrombiiniaktiivisuus on tarkistettava 1–2 kertaa päivässä, ja annosta säädetään tarvittaessa. Antitrombiiniaktiivisuuden on pysyttävä yli 80 %:n tason hoidon aikana, ellei jokin muu taso ole kliinisesti perusteltu.

Kirurginen toimenpide voi vaikuttaa AT-aktiivisuustasoihin. Siksi AT-aktiivisuustaso on tarkistettava uudelleen leikkauksen päätyttyä. Jos AT-aktiivisuustaso on alle 80 %, potilaalle voidaan antaa 15 minuutin kestoisen AT:n bolusinfuusio AT-aktiivisuustason palauttamiseksi nopeasti ennalleen. Tämän boluksen annos voidaan laskea leikkauksen jälkeisen AT-aktiivisuuden perusteella käyttämällä eo. aloitusannoksen kaavaa.

Pediatriset potilaat

ATryn-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Lasten ja etenkin vastasyntyneiden antitrombiiniarvoissa voi olla eroja aikuisiin verrattuna.

Antotapa

Laskimonsisäiseen käyttöön.

Aloitusannos annetaan 15 minuuttia kestäväenä infuusiona, jonka jälkeen ylläpitoinfuusio aloitetaan välittömästi.