

**ANNEX 1**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ATryn 1750 IU trab għas-soluzzjoni għall-infuzjoni.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wiehed fih nominalment 1750 IU\* ta' antithrombin alfa\*\*.

Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' soluzzjoni jkun fih 175 IU ta' antithrombin alfa.

L-attività speċifika ta' ATryn hi ta' madwar 7 IU/mg ta' proteina.

\* il-qawwa (IU) hi stabbilita bl-użu tal-analizi kromogenika tal-Farmakopeja Ewropea.

\*\* antithrombin rikombinanti uman hu prodott fil-halib ta' mogħoż transġeniċi permezz tat-teknoloġija rikombinanti ta' DNA (rDNA).

### Eċċipjent b'effett magħruf

Din il-mediċina fiha 38 mg (1.65 mmol) ta' sodium f'kull kunjett ta' 10 ml.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għas-soluzzjoni għall-infuzjoni.

It-trab hu ta' lewn abjad għal abjad jagħti fil-griz jew l-isfar

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

ATryn hu indikat għall-profilassi ta' tromboemboliżmu fil-vini fl-operazzjonijiet ta' pazjenti adulti b'defiċjenza kongenitali ta' l-antithrombin. Normalment jingħata flimkien ma' l-eparina jew eparina b'piż molekulari baxx.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'defiċjenza kongenitali ta' l-antithrombin.

### Pożoloġija

Minhabba d-differenzi fil-farmakokinetika ta' antithrombin alfa u ta' l-antithrombin li jinkiseb mill-plażma, il-kura għandha ssegwi r-rakkomandazzjonijiet speċifiċi tad-doża deskritti hawn taħt. Fil-kura tad-defiċjenza kongenitali ta' l-antithrombin, id-doża u t-tul ta' zmien tal-kura għandhom jitfasslu għal kull pazjent, u l-istorja medika tal-familja tiġi

kkunsidrata fir-rigward ta' avvenimenti tromboembolici, il-fatturi tar-riskji attwali klinici, u l-evalwazzjoni tal-laboratorju.

In-numru ta' unitajiet ta' antithrombin alfa li jinghataw huma espressi f'International Units (IU), li huma marbuta ma' l-istandard kurrenti tal-WHO ghal koncentrat ta' l-antithrombin. L-attivita' ta' l-antithrombin (AT) fil-plazma hi espressa jew bhala percentwali (meta mqabbla mal-plazma umana) jew f'International Units (meta mqabbla ma' l-istandard Internazzjonali ghall-antithrombin fil-plazma). International Unit (IU) wiehed ta' attivita' ta' l-antithrombin hu ekwivalenti ghall-kwantita' ta' antithrombin f'1 ml ta' plazma umana normali. Il-kalkulazzjoni tad-dozaġġ mehtieg ta' antithrombin alfa hija bbazata fuq l-attivita' ta' l-antithrombin ta' qabel il-kura u fuq il-piż tal-ġisem.

Il-ghan terapewtiku tal-kura b'antithrombin alfa huwa biex tizzied, u tinzamm l-attivita' ta' l-antithrombin bejn 80 – 120% tan-normal (0.8 – 1.2 IU/ml) ghal kemm iddum il-kura.

Il-kura inizjali tibda b'doza qawwija tal-bidu biex jintlaħaq livell ta' attivita' ta' l-antithrombin ta' 100%. Din id-doza inizjali qawwija hi bbazata fuq il-piż tal-ġisem u fuq il-livell ta' attivita' ta' l-antithrombin ta' qabel il-kura.

Id-doza tal-bidu mehtieġa tiġi stabbilita billi tintuza l-formula li ġejja:

**Doza qawwija tal-bidu (IU) = [(100 – il-livell ta' l-attivita' AT ta' qabel il-kura tal-pazjent f'%) / 2.28] x il-piż tal-ġisem f'kg**

Id-doza qawwija tal-bidu normali f'pazjenti kirurgiċi (50% attivita' AT fil-linja bazi, piż tal-ġisem 75 kg) b'deficjenza kongenitali ta' l-antithrombin f'sitwazzjonijiet ta' riskju kliniku hija ta' 20-25 IU/kg tal-piż tal-ġisem. Id-doza tal-bidu ghandha tinghata bhala infużjoni ta' 15-il minuta u minnufih ghandha tinbeda l-infużjoni tal-manutenzjoni.

Id-doza tal-manutenzjoni mehtieġa ghal pazjenti kirurgiċi tinghata bhala infużjoni kontinwa u tiġi stabbilita billi tuza l-formula li ġejja:

**Doza tal-manutenzjoni (IU/siegha) = [(100 – il-livell ta' l-attivita' AT ta' qabel il-kura f'%) / 10.22] x il-piż tal-ġisem f'kg**

Normalment id-doza tal-manutenzjoni f'pazjenti kirurgiċi b'deficjenza kongenitali ta' l-antithrombin f'sitwazzjonijiet ta' riskju kliniku hija ta' 4-5 IU/kg/h. Matul l-istati tal-konsum (eż. operazzjoni maġġuri, użu fl-istess hin ta' l-eparina), id-doza attwali tista' tkun oghla. Ara l-monitoraġġ terapewtiku u r-rakkomandazzjonijiet ghall-bdil tad-doza hawn taht. Il-kura ghandha titkompla sakemm ir-riskju ghal tromboembolizmi venuzi jitnaqqas u/jew meta tkun ġiet stabbilita antikoagulazzjoni ta' follow-on effettiva.

#### Monitoraġġ Terapewtiku u Bdil tad-Doza

Id-doza ghandha tinbidel fuq il-bazi tal-kejl ta' l-attivita' ta' l-antithrombin fil-laboratorju. Ir-rispons jista' jvarja f'pazjenti individwali, u jilhaq livelli differenti ta' rkuprar *in vivo* u *half-lives* differenti. Evalwazzjonijiet frekwenti ta' l-attivita' ta' l-antithrombin u bdil tad-dozaġġ jisgħu jkunu mehtieġa meta tibda l-kura u immedjatament wara l-operazzjoni.

Wara l-bidu ta' l-infużjoni tad-doza tal-manutenzjoni, biex jitkejlu l-livelli ta' attivita' ta' l-AT ghandu jittiehed id-demwara wara 45 minuta wara l-bidu ta' l-infużjoni tad-doza qawwija tal-bidu. F'każ li l-livell ta' attivita' ta' l-AT ikun bejn 80% u 120% (0.8 - 1.2 IU/ml), l-ebda tibdil fid-doza ma huwa mehtieġ. F'każ li l-livell ta' attivita' ta' l-AT ikun inqas minn 80%, zid ir-rata ta' l-infużjoni tal-manutenzjoni b'50%. F'każ li l-livell ta' attivita' ta' l-AT ikun

iktar minn 120%, naqqas ir-rata ta' l-infuzjoni tal-manutenzjoni bi 30%. Iċċekkja l-livell ta' attività ta' l-AT 30 minuta wara kwalunkwe bidla fir-rata ta' l-infuzjoni, jew erba' sigħat wara valur li jkun fil-medda tal-valuri mixtieqa. Sussegwentement, l-attività ta' l-antithrombin għandha tiġi ċċekkjata minn darba sa darbtejn kuljum u l-bdil tad-doża jsir kif ikun xieraq. Il-livell ta' attività ta' l-antithrombin għandu jinżamm fuq it-80% għal kemm iddum il-kura, hliief jekk l-indikazzjonijiet kliniċi jkunu jindikaw livell effettiv differenti.

Hu possibbli li l-proċedura kirurgika tinfluwenza l-livelli ta' attività ta' l-AT. Għalhekk, iċċekkjar addizzjonali tal-livell ta' attività ta' l-AT għandu jsir wara l-operazzjoni. Fil-każ li l-livell ta' attività ikun taħt 80%, infużjoni bolus ta' 15-il minuta ta' AT tista' tingħata biex tregġa' lura malajr għan-normal il-livell ta' attività ta' l-AT. Id-doża tista' tiġi kkalkulata billi tintuża l-attività ta' l-AT ta' wara l-operazzjoni fid-doża qawwija tal-bidu li ssemmiet hawn fuq.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ATryn fi tfal u adoloxxenti (<18-il sena) ma gietx stabbilita. M'hemm l-ebda dejta disponibbli. Il-livelli ta' antithrombin pedjatriċi jistgħu jkunu differenti mil-livelli tal-adulti, b'mod partikolari fi trabi tat-twelid.

#### Metodu ta' kif jingħata

Għal użu ġol-vina.

Id-doża qawwija tal-bidu għandha tingħata bħala infużjoni fuq 15-il minuta minnufih wara l-bidu tal-infużjoni ta' manteniment.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott medikinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Sensittività eċċessiva għall-proteini tal-mogħoż jew għall-komponenti tal-ħalib tal-mogħoż.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Bħal fi kwalunkwe prodott tal-proteini li jingħata ġol-vina, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva bħal dawk ta' l-allergija huma huma possibbli. Il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati mill-qrib u jridu jiġu osservati bl-attenzjoni għal kwalunkwe sintomi matul il-perjodu kollu ta' l-infużjoni. Il-pazjenti għandhom ikunu infurmati bis-sinjali bikrija ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu urtikarja, urtikarja ġeneralizzata, sensazzjoni ta' dwejjaq fis-sider, tharħir, pressjoni tad-dem baxxa ħafna, u anafilassi. Jekk dawn is-sintomi jseħhu wara l-ġhoti, il-pazjenti għandhom jikkuntattjaw it-tabib tagħhom. F'każ ta' xokk, għandha tingħata kura medika standard.

Pazjenti kkurati b'din il-medicina għandhom ikunu immonitorjati għal reazzjonijiet immunoloġiċi possibbli. L-istatus ta' l-anti-korpi għandu jkun immonitorjat u rrapportat.

L-esperjenza mill-kura ripetuta b'din il-medicina hi limitata ħafna. Sorveljanza mill-qrib fir-rigward ta' reazzjonijiet immunoloġiċi hija importanti b'mod speċjali f'sitwazzjonijiet bħal dawn.

#### Tqala

Minhabba d-differenzi fil-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' ATryn f'pazjenti tqal meta mqabbla ma' dawk ta' pazjenti mhux tqal, l-ebda rakkomandazzjonijiet għad-dożaġġ matul it-tqala jew matul il-perjodu tal-peripartum ma jistgħu jingħataw.

#### Użu ta' antikoagulazzjoni fl-istess hin

Sorveljanza klinika u bijoloġika meta l-antithrombin jintuża flimkien ma' l-eparina, ma' eparina b'piż molekulari baxx jew ma' mediċini oħrajn li jraqu d-demm li jżidu l-attività tal-mediċini li jraqu d-demm ta' l-antithrombin:

- Sabiex tibdel kif suppost id-doża tal-mediċini li jraqu d-demm u biex tevita ipokoagulabilità eċċessiva, il-kontrolli tal-kwantità ta' l-antikoagulazzjoni (APTT, u fejn ikun xieraq, l-attività ta' l-anti-fattur Xa) għandhom jitwettqu regolarment, f'intervalli li jkunu qrib xulxin, u b'mod partikulari fl-ewwel minuti/sigħat wara l-bidu ta' l-użu ta' l-antithrombin.
- Il-livelli ta' l-antithrombin għandhom jitkejlu kuljum, biex tibdel id-doża individwali. Ir-riskju li l-livelli ta' l-antithrombin jonqsu minhabba kura fit-tul b'eparina mhux frazzjonata, għandu jiġi kkunsidrat.

#### Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 1.65 mmol (jew 37.9 mg) ta' sodium f'kull kunjett. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' sodium li jieħdu fid-dieta.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma sarux studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott.

Is-sostituzzjoni ta' l-antithrombin waqt l-ghoti ta' mediċini li jraqu d-demm li jżidu l-attività ta' antithrombin biex iraqqaq id-demm (eż. eparina, eparina b'piż molekulari baxx), jistgħu iżidu r-riskju ta' hrug ta' demm. Il-*half-life* ta' antithrombin rikombinanti tista' tinbidel meta dan jingħata fl-istess hin ma' dawn il-mediċini li jraqu d-demm minhabba l-metabolizmu mibdul ta' antithrombin. Għaldaqstant, l-ghoti flimkien ta' l-antithrombin ma' l-eparina, eparina b'piż molekulari baxx, jew ma' mediċini oħrajn li jraqu d-demm li jżidu l-attività ta' l-antithrombin biex iraqqaq id-demm għal pazjent b'riskju akbar ta' hrug ta' demm, irid ikun immonitorjat klinikament u bijoloġikament.

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Tqala

Informazzjoni klinika limitata hi disponibbli fuq l-użu ta' antithrombin alfa f'nisa tqal. Informazzjoni disponibbli ma tissuggerixxix effetti li jagħmlu hsara għall-omm jew għat-tarbija. Studji fuq l-animalli li twettqu fuq il-firien ma indikaw l-ebda effetti ta' hsara fuq il-ħlas u fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu qabel it-twelid. Madankollu, minhabba d-differenza fil-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' din il-mediċina f'pazjenti tqal meta mqabbla ma' dawk ta' pazjenti mhux tqal, l-ebda rakkomandazzjoni għad-dożaġġ matul it-tqala ma jista' jingħata bħalissa (ara sezzjoni 4.4). Għaldaqstant, antithrombin alfa m'għandux jintuża f'nisa tqal.

#### Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk antithrombin alfa jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-ħalib tal-bniedem. Riskju għall-wild li jkun qiegħed jerda' ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk għandux jitwaqqaf it-treddigh jew jekk għandhiex titwaqqaf/ma tittiehidx kura b'ATryn filwaqt li jitqies il-benefiċċju tat-treddigh għall-wild u l-benefiċċju tal-kura għall-mara.

## Fertilità

M'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-effetti possibbli ta' antithrombin alfa fuq il-fertilità tan-nisa u tal-irgħiel.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Mhux rilevanti.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni rrappurtati li ġew osservati fil-provi kliniċi huma: sturdament, uġiġh ta' ras, emorraġija, dardir, emorraġija fis-sit tat-titqiba ġol-vina, emorraġija wara l-proċeduri u tnixxija mill-ferita.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar serji rrappurtati li ġew osservati fil-provi kliniċi huma emorraġija u emorraġija wara l-proċedura.

#### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Fi provi kliniċi li kienu jinvolvu pazjenti b' deficjenza kongenitali ta' l-antithrombin (n=35) effett ħafif mhux mixtieq, ta' "ħakk tal-ġilda fil-parti minn fejn jingħata" kien irrappurtat bħala li kien marbut mal-kura b' ATryn.

Fi provi kliniċi oħrajn fuq pazjenti li kellhom operazzjoni fil-qalb u li kellhom ukoll deficjenza miksuba ta' l-antithrombin (n=118) u fuq voluntiera f' saħħithom (n=102), l-effetti mhux mixtieqa li kienu rrappurtati li kienu marbuta mal-kura b' ATryn li kienu osservati iktar minn darba, huma elenkati skond il-Klassi tas-Sistema tal-Organi fit-tabella hawn taħt.

Ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati hawn taħt skont is-sistema ta' klassifika tal-organi u l-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ) u mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ).

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA</b>	<b>Kategorija ta' frekwenza</b>	<b>Reazzjonijiet avversi</b>
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Sturdament Uġiġh ta' ras
Disturbi vaskulari	Komuni	Emorraġija
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	Dardir
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Emorraġija fis-sit tal-venipuntura
	Mhux komuni	Fwawar Eritema fis-sit tal-infuzjoni Uġiġh fis-sit tal-infuzjoni Raxx fis-sit tal-infuzjoni Tbengil fis-sit tal-venipuntura
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni	Emorraġija wara l-proċedura Tnixxija mill-ferita

L-ebda anti-korpi għal antithrombin alfa ma kienu osservati sa 90 jum wara l-kura b' ATryn.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

#### 4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva ma ġie rrapportat.

### 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

#### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Grupp Farmakoterawpewtiku: Sustanzi antitrombotiċi: grupp ta' l-eparina; Kodiċi ATC: B01AB02

##### Mekkanizmu ta' azzjoni

Antithrombin, 58 kD, 432 amino-acid glycoprotein, jagħmel parti mis-super-familja ta' serpin (inibitur ta' serine protease). Hu wiehed mill-iktar inibituri naturali importanti tal-koagulazzjoni tad-dem. Il-fatturi li huma l-iktar inibiti huma thrombin u fattur Xa, iżda wkoll il-fatturi ta' l-attivazzjoni tal-kuntatt, sistema intrinsika u l-Fattur VIIa/kumpless tal-fattur tat-tessut. L-attività ta' l-antithrombin tittejjeb ħafna permezz ta' l-eparina u l-effetti tal-mediċini li jraqu d-dem jiddependu fuq il-preżenza ta' l-antithrombin.

L-antithrombin fih żewġ dominji li huma funzjonalment importanti. L-ewwel wiehed fih iċ-ċentru reattiv u jipprovdi sit tal-*cleavage* għal proteinases bħat-thrombin, li hu prerekwizit biex ikun iffurmat kumpless stabbli li jinibixxi l-proteinase. It-tieni hu dominju tal-irbit tal-glycosaminoglycan li hu responsabbli għall-interazzjoni ma' l-eparina u sustanzi relatati, li jaċċelera l-inibizzjoni tat-thrombin. Il-kumplessi ta' l-enzima inibitur-koagulazzjoni jitneħħew mis-sistema retikulo-endoteljali.

L-attività normali ta' l-antithrombin fl-adulti hi ta' 80 - 120% (0.8-1.2 IU/ml) u l-livelli fit-trabi huma madwar 40 - 60% (0.4-0.6 IU/ml).

##### Effikaċja klinika u sigurtà

Fi prova klinika formali li fiha intużaw eżamijiet ultrasoniċi Duplex serjali, intwera li l-antithrombin alfa kien effettiv fil-prevenzjoni ta' avvenimenti tromboemboliċi f'erbatax-il pazjent b' deficijenza kongenitali ta' l-antithrombin f'sitwazzjonijiet ta' riskju kliniku għoli. Xi informazzjoni addizzjonali inkisbet min-numru ta' pazjenti fi programm *compassionate use*.

Dan il-prodott mediċinali kien awtorizzat taħt 'ċirkustanzi ta' eċċezzjoni'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hi rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li toħroġ 'kull sena u ser taġġorna dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, skont il-bżonn.

#### 5.2 Taghrif farmakokinetiku

Wara l-għoti ġol-vina ta' ATryn (doża bolus ġol-vini ta' 50 IU/kg jew 100 IU/kg ta' piż tal-ġisem) lil pazjenti b' deficijenza kongenitali ta' l-antithrombin mingħajr sintomi kliniċi ta' trombozi, u mingħajr l-użu ta' l-eparina, l-irkuprar inkrementali kien ta'  $2.07 \pm 1.54$  %/IU/kg

ta' piż tal-ġisem (medja ± SD). Il-parametri farmakokinetiċi tal-popolazzjoni għal ATryn miskuba mill-istess studju urew (medja ± SD):

- Erja taht il-kurva:  $587.88 \pm 1.63$  (% x h)
- *half-life* tad-distribuzzjoni:  $1.74 \pm 1.28$  h, *half-life* ta' l-eliminazzjoni:  $10.16 \pm 1.28$  h.
- Hin medju tar-residenza (*Mean residence time* - MRT):  $8.57 \pm 1.24$  h
- Tnehhija:  $0.665 \pm 0.0493$  l/h (Medja ± SE)

### 5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

L-informazzjoni ta' l-użu mhux kliniku ma wriet l-ebda perikli speċjali għall-bnedmin, ibbażata fuq studji konvenzjonali dwar is-sigurtà farmakoloġika, it-tossiċità tad-doża ripetuta, ġenotossiċità u tossiċità għar-riproduzzjoni.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Glycine  
Sodium citrate  
Sodium Chloride

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibilità, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuħa: 4 snin.

Wara r-rikostituzzjoni, minn aspekk mikrobijoloġiku, dan il-prodott mediċinali għandu jintuza immedjatament. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fizika ntweriet għal 3 sigħat wara r-rikostituzzjoni u għal 8 sigħat wara d-dilwizzjoni f'temperatura ta' mhux iktar minn 25°C.

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen f'temperatura ta' 2°C – 8°C fil-frigġ.  
Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### 6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Trab f'kunjett tal-ħġieg ta' tip I b'tapp (siliconized bromobutyl rubber) u magħluq b'sigill (aluminum) u għatu *flip-off* (plastik).

Daqsijiet tal-pakketti ta' 1, 10 jew 25 kunjett.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

### 6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Din il-mediċina hi intenzjonata għall-użu ta' darba biss.



### Rikostituzzjoni/dilwizzjoni

Il-kunjetti għandhom jingabu f' temperatura ta' mhux iktar minn 25°C qabel ir-rikostituzzjoni. It-trab għandu jkun rikostitwit b' 10 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet (*Water for Injection - WFI*) li jkun injettat fuq il-ġenb tal-kunjett u mdawwar bil-mod (mhux imhawwad) biex tiġi evitata r-ragħwa.

Il-prodott rikostitwit għandu jiġi eżaminat viżwalment għall-materjal f'sura ta' partikuli u/jew tibdil fil-kulur qabel ma jingħata. Is-soluzzjoni għandha tkun ftit safra, ċara sa xi ftit opalexxenti. Tużax soluzzjonijiet li jkunu mċajprin jew li jkollhom xi depożiti fil-qiegħ.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża immedjatament u mhux iktar tard minn 3 sigħat wara r-rikostituzzjoni.

Soluzzjoni normali ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride tista' tizzied biex tintlaħaq koncentrazzjoni konvenjenti għall-ġhoti.

### Kif Jingħata

Wara li jkun inhall kompletament, il-prodott rikostitwit jista' jingħibed f' siringa sterili li tintrema wara li tintuża. Il-prodott rikostitwit għandu jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vina bl-użu ta' siringa li tintrema wara li tintuża jew borża ta' l-infużjoni b' filtru *in-line* bid-daqs tal-pori ta' 0.22 micron. Il-kontenut tas-siringi għandhom jingħataw immedjatament u mhux iktar tard minn 3 sigħat wara r-rikostituzzjoni. Jekk dilwita, is-soluzzjoni ppreparata fil-boroż ta' l-infużjoni għandha tingħata immedjatament u mhux iktar tard minn 8 sigħat wara d-dilwizzjoni. Il-kompatibilità mal-linji ta' l-infużjoni PVC ma' filtri *in-line* kienet stabbilita.

### Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **8. NUMRU(I) TA'L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/355/064/001

## **9. DATA TA'L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA'L-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Lulju 2006  
Data tal-aħħar tiġdid: 15 ta' Lulju 2016

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

## ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA  
ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI  
GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI  
RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-  
PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU GHAT-TKOMPLIJA TA'  
MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI  
GHAL L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID  
FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

MedImmune Pharma BV  
Lagelandseweg 78  
6545 CG Nijmegen, L-Olanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jinghata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;

- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' ATryn f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, li jinkludi media tal-komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspetti oħra tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-materjal edukattiv għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa hu mmirat biex jizjed l-għarfien dwar kwistjonijiet potenzjali ta' effikaċja li jirriżultaw mill-użu off-label ta' ATryn.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn ATryn ikun tqiegħed fis-suq, il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa li huma mistennija li johorġu riċetta u jużaw ATryn, ikollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

- Materjal edukattiv għat-tobba (gwiċa)
- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Il-Materjal edukattiv għat-tobba għandu jkun fih dawn l-elementi essenzjali li ġejjin:

- Informazzjoni dwar l-indikazzjonijiet u l-popolazzjoni li huma rreġistrati bħalissa, li jinkludu li l-prodott mhux indikat fil-popolazzjoni pedjatrika.
- Informazzjoni dwar il-kwistjonijiet tal-effikaċja li jirriżultaw, assoċjati mal-użu off-label ta' ATryn, speċjalment fil-popolazzjoni pedjatrika.

## **E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEK MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦAL L-AWTORIZZAZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
<p>Protokoll GTC AT HD 012-04: Studju Multicentre, Multinazzjonali biex Jevalwa s-Sigurtà u l-Effikaċja ta' Antithrombin alfa f'Pazjenti b'Defiċjenza Ereditarja ta' Antithrombin (AT) f'Sitwazzjonijiet ta' Riskju Qawwi ta' Trombozi.</p> <p>Ir-riżultati ta' studju GTC AT HD 012-04 li tlesta u b'mod partikulari r-riżultati tal-investigazzjonijiet f'nisa tqal ikkurati matul il-perjodu ta' madwar it-twelid ġew sottomessi. Sejra tiġi sottomessa varjazzjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq biex tipprowva tespandi l-indikazzjoni u d-dożaġġ f'nisa tqal.</p>	31/03/2020
<p>Sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq</p> <p>a) Qabel it-tnedija fi kwalunkwe Stat Membru ta' l-UE, il-MAH ser iwaqqaf programm ta' sorveljanza ta' warat-tqegħid fis-suq biex jiġbor l-informazzjoni li ġejja dwar pazjenti li għandhom deficijenza ta' l-AT ikkurati b'ATryn</p>	31/03/2018

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demografija</li> <li>• Indikazzjoni</li> <li>• Pożoloġija</li> <li>• Tul ta' zmien tal-kura</li> <li>• Kura fil-passat b'ATryn</li> <li>• Użu ta' mediċini li jinaghtaw biex ma jaghadx id-demm</li> <li>• Reazzjonijiet avversi tal-mediċina li jinkludu nuqqas ta' effikaċja</li> <li>• L-iżvilupp ta' anti-korpi</li> </ul> <p>It-tobba għandhom jiġu mhegga biex jirreġistraw il-pazjenti fil-programm ta' sorveljanza u r-rizultati tas-sorveljanza għandhom jiġu pprovduti fl-aġġornament tal-UE-RMP jew fiż-żmien ta' l-evalwazzjoni mill-gdid li ssir kull sena, skond liema wiehed minnhom jiġi l-ewwel.</p> <p>b) Qabel it-tnedija fi kwalunkwe Stat Membru ta' l-UE, il-MAH ser iwaqqaf programm ta' immunosorveljanza u jipprovd i ttestjar għall-anti-korpi ta' l-anti-ATryn lit-tobba. Dan l-ittestjar għall-anti-korpi għandu jiġi pprovdut meta jintalab mingħand tabib u meta l-MAH jircievi rapport li jissuġġerixxi reazzjoni immunologika possibbli jew nuqqas ta' effikaċja.</p> <p>c) L-MAH ser jiżgura li l-materjal ipprovdut lit-tobba jipprovd i informazzjoni dwar il-programm ta' sorveljanza ta' warat-tqegħid fis-suq u l-programm ta' l-immunosorveljanza.</p> <p>Din is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq tibqa' sejra sa dak iż-żmien li jiġu arwolati 40 pazjent.</p>	
---	--

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U L-FULJETT TA' TAGHRIF FIL-PAKKETT**

## **A. TIKKETTAR**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA (1, 10 JEW 25 KUNJETT)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ATryn 1750 IU trab għas-soluzzjoni għall-infuzjoni  
antithrombin alfa (rDNA)

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunjett wiehed fih nominalment 1750 IU antithrombin alfa\*.

Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' soluzzjoni jkun fih 175 IU ta' antithrombin alfa.

\* antithrombin rikombinanti uman

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti:  
Glycine  
Sodium chloride  
Sodium citrate

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni (1750 IU)

1 kunjett

10 kunjetti

25 kunjett

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Jingħata ġol-vina.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fil-frigġ.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Għall-użu ta' darba biss.

Kull prodott mediċinali li ma jkunx intuża għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/00/355/001  
EU/1/06/355/002  
EU/1/06/355/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**Tikketta tal-kunjett**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

ATryn 1750 IU trab għas-soluzzjoni għall-infużjoni  
antithrombin alfa (rDNA)  
Għal użu ġol-vini.

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

1750 IU ta' antithrombin alfa

**6. OHRAJN**

Ahżen fil-frigġ.

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

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### ATryn 1750 IU trab għas-soluzzjoni għall-infużjoni antithrombin alfa (rDNA)

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu ATryn u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża ATryn
3. Kif għandek tuża ATryn
4. Effetti sekondarji 'possibbli
5. Kif taħżen ATryn
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu ATryn u għalxiex jintuża**

ATryn fih antithrombin alfa li hu simili għal antithrombin uman li jseħh b'mod naturali. Fil-ġisem, antithrombin timblokka lil thrombin, sustanza li għandha rwol ċentrali fil-proċess tat-tagħqid tad-demem.

Jekk għandek nuqqas ta' antithrombin, liema nuqqas ikun ilu preżenti mit-twelid, il-livell ta' antithrombin fid-demem tiegħek ikun iktar baxx min-normal. Dan jista' jirriżulta f'tendenza oghla li jiġu ffurmati emboli fil-vini tad-demem tiegħek. Dan jista' jseħh fil-vini jew fl-arterji f'riġlejk (trombozi profonda tal-vini) jew f'vini jew arterji oħrajn ta' ġismek (tromboembolizmu). Għalhekk, hu importanti li l-livell ta' antithrombin fid-demem tiegħek jinżamm f'livelli suffiċjenti f'dawn is-sitwazzjonijiet.

Din il-mediċina tintuża f'pazjenti li għandhom 'nuqqas kongenitali ta' antithrombin' (livelli baxxi tal-proteina antithrombin li jkunu ntirtu). Jintuża meta l-pazjenti jkunu waqt operazzjoni, sabiex jiġu evitati problemi dovuti għall-formazzjoni ta' emboli tad-demem fil-vini u fl-arterji. Normalment jingħata flimkien mal-eparina jew eparina b'piz baxx (mediċina oħra li tgħin biex timpedixxi emboli tad-demem).

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża ATryn**

##### **Tużax ATryn**

- Jekk inti allergiku/a (għandek sensitività eċċessiva) għal antithrombin jew għal xi waħda mis-sustanzi l-oħra ta' ATryn.

- Jekk inti allergiku/a għall-prodotti li ġejjin mill-mogħoż, billi antithrombin alfa tiġi prodotta fil-halib ta' mogħoż transġeniċi permezz ta' teknoloġija ta' DNA rikombinanti (rDNA).

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Jekk ikollok urtikarja, partijiet tal-ġilda li jkollok il-hakk fihom jew tbengil fuq il-ġilda kollha, sensazzjoni ta' dwejjaq fis-sider, tharhir (diffikultà biex tiehu n-nifs), għandek tikkuntattja immedjatament lit-tabib tiegħek għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' reazzjoni allergika qawwija. Biex tkun ittestjat/a jekk żviluppajtx reazzjoni allergika, jista' jittehdlek id-demm u dan ser jiġi ttestjat qabel u xi hin wara li inti tkun ġejt ikkurat/a b'ATryn.

### **Tfal u adolexxenti**

M'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' ATryn f'pazjenti <18-il sena, u għaldaqstant, ATryn m'għandux jintuża jekk għandek inqas minn 18-il sena.

### **Mediċini oħra u ATryn**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Meta ATryn jintuża flimkien ma' l-eparina (mediċina li ma thallix id-demm jagħqad), jew xi mediċini oħrajn li jingħataw biex ma jagħqadx id-demm, dan jista' jżid ir-riskju ta' hruġ ta' demm. Għalhekk it-tabib tiegħek ser jimmonitorja bl-attenzjoni l-użu ta' din il-mediċina meta tingħata flimkien ma' dawn il-mediċini li jingħataw biex ma jagħqadx id-demm.

### **Tqala**

ATryn mhuwiex indikat għall-użu f'nisa tqal. Mhux magħruf jekk jinstabx fil-halib tas-sider. Għalhekk, mhux rakkomandat li mara tredda' waqt li tkun qed tiġi kkurata b'din il-mediċina.

### **ATryn fih is-sodium**

Dan il-prodott mediċinali fih 1.65 mmol (jew 37.9 mg) ta' sodium f'kull kunjett. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' sodium li jieħdu fid-dieta.

## **3. Kif għandek tuża ATryn**

Il-kura tiegħek se tinbeda taħt is-supervizjoni ta' tabib b'esperjenza fil-kura ta' pazjenti b'defiċjenza mit-twelid ta' antithrombin.

Il-persuna li tippovdilek is-servizz tal-kura tas-saħħa ser tipprepara soluzzjoni ta' antithrombin alfa li tingħatalek direttament go vina jew arterja. Biex tkun protett/a milli tiżviluppa emboli tad-demm, il-mediċina tibqa' tingħatalek sakemm it-tabib jistabbilixxi li ma jkunx hemm periklu jekk il-kura titwaqqaf.

### **Jekk tiehu aktar ATryn milli suppost**

It-tabib ser jikkurak, kif ikun xieraq, jekk ikollok kwalunkwe effetti sekondarji partikulari.

### **Jekk tieqaf tuża ATryn**

Jekk jogħġbok iddiskuti l-possibbiltà li twaqqaf il-kura mat-tabib tiegħek.

Jekk ikollok aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk tesperjenza horriqija, tbengil jew ġerhiet bil-hakk mal-ġilda kollha, għafis fuq is-sider, tharhir (diffikultà biex tiehu nifs), għandek tikkuntattja minnufih lit-tabib tiegħek minhabba li dawn jistgħu jkunu s-sintomi ta' reazzjoni allergika qawwija.

Fi studji b'ATryn, ġew irrappurtati l-effetti sekondarji li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni ) huma:

- hakk fis-sit tal-infuzjoni
- sturdament
- ugiġh ta' ras
- hrug ta' demm (fis-sit tal-infuzjoni jew wara kirurgija)
- dardir.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna ) huma:

- fwawar
- reazzjonijiet fis-sit tal-infuzjoni bħal ugiġh, tbengil u hmura

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen ATryn**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.

### Kunjetti mhux miftuħa:

Aħzen fil-frigġ ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar

### Soluzzjonijiet rikostitwiti/dilwiti:

Wara r-rikostituzzjoni, minn aspekk mikrobijologiku, dan il-prodott medicinali għandu jintuza immedjatament. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fizika ntweriet għal 3 sigħat wara r-rikostituzzjoni u għal 8 sigħat wara d-dilwizzjoni f'temperatura ta' mhux iktar minn  $25^{\circ}\text{C}$ .

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih ATryn**

Is-sustanza attiva hi antithrombin alfa\*: 1750 IU. Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' soluzzjoni jkun fih 175 IU ta' antithrombin alfa.

L-attività speċifika ta' ATryn hi ta' madwar 7 IU/mg ta' proteina.

\* antithrombin rikombinanti uman hu prodott fil-halib ta' mogħoż transġeniċi permezz tat-teknologija rikombinanti tad-DNA (rDNA).

Is-sustanzi l-oħra huma: glycine, sodium chloride, sodium citrate

### **Kif jidher ATryn u l-kontenut tal-pakkett**

ATryn hu fornut bħala trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni (1750 IU ta' trab f'kunjett).



It-trab hu ta' lewn abjad jew abjad jaghti fil-griz.

Daqsijiet tal-pakkett ta' 1, 10 jew 25 kunjett.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

#### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

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

#### **Manifattur**

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

MedImmune Pharma BV Lagelandseweg 78 6545 CG Nijmegen, L-Olanda

### **Dan il-fuljett kien rivedut f'**

Dan il-medicina kienet awtorizzata taht "circustanzi ta' eccezzjonali".

Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-medicina.

L-Agenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni għdida dwar din il-medicina kull sena u dan il-fuljett ser jiġi agġornat kif meħtieġ.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

<----->

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Din il-medicina hi maħsuba biex tintuza darba biss.

#### Rikostituzzjoni/dilwizzjoni

Il-kunjetti għandhom jithallew jilhqqu t-temperatura ta' mhux aktar minn 25°C qabel ir-rikostituzzjoni. It-trab għandu jiġi rikostitwit ma' 10 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet (WFI) injettat man-naħa tal-ġenb tal-kunjett u mdawwar bil-mod (mhux imcaqlaq bis-saħha) biex tiġi evitata l-formazzjoni ta' ragħwa.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi eżaminata viżwalment għal frak u/jew tibdil fil-kulur qabel ma tingħata. Is-soluzzjoni għandha tkun ftit safra, ċara sa xi ftit opalexxenti. Tużax soluzzjonijiet li jkunu mcajprin jew li jkollhom xi depożiti.

Il-kunjetti rikostitwiti għandhom jintużaw immedjatement u mhux iktar tard minn 3 sigħat wara r-rikostituzzjoni.

Soluzzjoni normali ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) tista' tiġi miżjuda biex tiddilwi għal koncentrazzjoni li tkun konvenjenti għall-ghoti.

#### Kif Jingħata

Meta jinħall kompletament, il-prodott rikostitwit jista' jingħibed go siringa sterilizzata li tintrema wara li tintuza. Il-prodott rikostitwit għandu jingħata permezz ta' infużjoni fil-vini bl-użu ta' siringa sterilizzata li tintrema wara li tintuza jew borża tal-infużjoni b'filtru in-line b'daq tal-pori ta' 0.22 mikron. Il-kontenut tas-siringi għandu jingħata immedjatement u mhux iktar tard minn 3 sigħat wara r-rikostituzzjoni. Jekk tkun dilwita, is-soluzzjoni

ppreparata fil-boroż tal-infużjoni għandha tinghata immedjatament u mhux iktar tard minn 8 sigħat wara d-dilwizzjoni. Il-kompatibilità ta' linji tal-infużjoni tal-PVC ma' filtri in-line għet stabbilita.

### Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

Il-għan terapewtiku tal-kura b'antithrombin alfa hija biex iżżid, u żżomm l-attività ta' l-antithrombin bejn 80 – 120% (0.8 – 1.2 IU/ml) għal kemm iddum il-kura.

Il-kura inizjali tibda b'doża qawwija tal-bidu biex jintlaħaq livell ta' attività ta' l-antithrombin ta' 100%. Din id-doża inizjali qawwija hi bbażata fuq il-piż tal-ġisem u fuq il-livell ta' attività ta' l-antithrombin ta' qabel il-kura.

Id-doża qawwija tal-bidu meħtieġa tiġi stabbilita billi tintuża l-formula li ġejja:

***Doża qawwija tal-bidu (IU) = [(100 – il-livell ta' l-attività AT ta' qabel il-kura tal-pazjent f%) / 2.28] x il-piż tal-ġisem f'kg***

Id-doża qawwija tal-bidu normali f'pazjenti kirurġiċi (50% attività AT fil-linja bażi, piż tal-ġisem 75 kg) b'defiċjenza kongenitali ta' l-antithrombin f'sitwazzjonijiet ta' riskju kliniku hi ta' 20-25 IU/kg ta' piż tal-ġisem. Id-doża qawwija tal-bidu għandha tinghata bhala infużjoni ta' 15-il minuta segwita immedjatament mill-bidu ta' l-infużjoni tal-manutenzjoni.

Id-doża tal-manutenzjoni meħtieġa għal pazjenti kirurġiċi tinghata bhala infużjoni kontinwa u tiġi stabbilita billi tuża l-formula li ġejja:

***Doża tal-manutenzjoni (IU/sieġha) = [(100 – il-livell ta' l-attività AT ta' qabel il-kura f%) / 10.22] x il-piż tal-ġisem f'kg***

Id-doża tas-soltu tal-manutenzjoni f'pazjenti kirurġiċi b'defiċjenza kongenitali ta' l-antithrombin f'sitwazzjonijiet ta' riskju kliniku hi ta' 4-5 IU/kg/h. Matul l-istati tal-konsum (eż. operazzjoni maġġuri, użu fl-istess hin ta' l-eparina), id-doża attwali tista' tkun ogħla. Ara l-monitoraġġ terapewtiku r-rakkomandazzjonijiet għall-bdil tad-doża hawn taht. Il-kura għandha titkompla sakemm ir-riskju ta' tromboembolizmi jitnaqqas u/jew meta tkun għet stabbilita antikoagulazzjoni ta' follow-on effettiva.

### ***Monitoraġġ Terapewtiku u Bdil tad-Doża***

Id-doża għandha tiġi mibdula fuq il-baży tal-kejl tal-laboratorju ta' l-attività ta' l-antithrombin. Ir-rispons jista' jvarja f'pazjenti individwali, u jilhaq livelli differenti ta' rkuprar *in vivo* u *half-lives* differenti. Evalwazzjonijiet frekwenti ta' l-attività ta' l-antithrombin u bdil tad-doża għg jisgħu jkun meħtieġa meta tibda l-kura u immedjatament wara l-operazzjoni.

Wara l-bidu ta' l-infużjoni tad-doża tal-manutenzjoni, biex jitkejlu l-livelli ta' attività ta' l-AT id-demm għandu jittiehed wara 45 minuta wara l-bidu ta' l-infużjoni tad-doża qawwija tal-bidu. F'każ li l-livell ta' attività ta' l-AT ikun bejn 80% u 120% (0.8 - 1.2 IU/ml), l-ebda bdil fid-doża ma huwa meħtieġ. F'każ li l-livell ta' attività ta' l-AT ikun inqas minn 80%, žid ir-rata ta' l-infużjoni tal-manutenzjoni b'50%. F'każ li l-livell ta' attività ta' l-AT tkun iktar minn 120%, naqqas ir-rata ta' l-infużjoni tal-manutenzjoni bi 30%. Iċċekkja l-livell ta' attività ta' l-AT 30 minuta wara kwalunke bidla fir-rata ta' l-infużjoni rata, jew erba' sigħat wara valur li jkun fil-medda tal-valur mixtieq. Sussegwentement, l-attività ta' l-antithrombin

għandha tiġi iċċekkjata minn darba sa darbtejn kuljum u l-bdil tad-doża jsir kif ikun xieraq. Il-livell ta' attività ta' l-antithrombin għandu jinżamm fuq it-80% għal kemm iddum il-kura, hief jekk l-indikazzjonijiet kliniċi jkunu jindikaw livell effettiv differenti

Hu possibbli li l-proċedura kirurġika tinfluwenza l-livelli ta' attività ta' l-AT. Għalhekk, iċċekkjar addizzjonali tal-livell ta' attività ta' l-AT għandu jsir wara l-operazzjoni. Fil-każ li l-livell ta' attività ikun taħt 80%, infużjoni bolus ta' 15-il minuta ta' AT tista' tingħata biex tregġa' lura għan-normal malajr il-livell ta' attività ta' l-AT. Id-doża tista' tiġi kkalkulata billi tintuża l-attività ta' l-AT ta' wara l-operazzjoni fid-doża qawwija tal-bidu li ssemmiet hawn fuq.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ATryn fi tfal u adoloxxenti (<18-il sena) ma gietx stabbilita.

M'hemm l-ebda dejta disponibbli. Il-livelli ta' antithrombin pedjatriċi jistgħu jkunu differenti mil-livelli tal-adulti, b'mod partikolari fi trabi tat-twelid.

#### Metodu ta' kif jingħata

Għal użu ġol-vina.

Id-doża qawwija tal-bidu għandha tingħata bħala infużjoni fuq 15-il minuta minnufih wara l-bidu tal-infużjoni ta' manteniment.