

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ATryn 1750 IE poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon bevat nominaal 1750 IE* antitrombine alfa**.

Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 175 IE antitrombine alfa.

De specifieke werking van ATryn is ongeveer 7 IE/mg eiwit.

* potentie (IE) bepaald met behulp van de chromogene assay van de Europese Farmacopee.

** recombinant humaan antitrombine, geproduceerd in de melk van transgene geiten door recombinante DNA-technologie (rDNA).

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 38 mg (1,65 mmol) natrium per injectieflacon van 10 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.
Het poeder is wit tot gebroken wit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ATryn is geïndiceerd voor de profylaxe van veneuze trombo-embolie tijdens operatieve ingrepen bij volwassen patiënten met congenitale antitrombine-deficiëntie. Het geneesmiddel wordt normaal gegeven in combinatie met heparine of een laag moleculair gewicht heparine.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden aangevangen onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met congenitale antitrombine-deficiëntie.

Dosering

Vanwege de verschillen in farmacokinetische eigenschappen tussen antitrombine alfa en van plasma afgeleid antitrombine, dient een behandeling volgens de hieronder beschreven specifieke doseringsadviezen te geschieden. De dosering en duur van de behandeling dient in de behandeling van congenitale antitrombine-deficiëntie aan de individuele patiënt aangepast te worden, waarbij de familiegeschiedenis met betrekking tot trombo-embolische complicaties, de feitelijke risicofactoren en de laboratoriumwaarden in aanmerking genomen worden.

Het aantal eenheden antitrombine alfa dat wordt toegediend, wordt uitgedrukt in internationale eenheden (IE), die samenhangen met de huidige WHO-standaard voor antitrombineconcentraat. De werkzaamheid van antitrombine (AT) in plasma wordt of uitgedrukt als een percentage (ten opzichte van humaan plasma) of in internationale eenheden (ten opzichte van de internationale standaard voor antitrombine in plasma). De werkzaamheid van één internationale eenheid (IE) antitrombine komt overeen met de hoeveelheid antitrombine in één ml normaal humaan plasma. De berekening van de vereiste dosis antitrombine alfa wordt gebaseerd op de werkzaamheid van antitrombine in plasma vóór de behandeling en het lichaamsgewicht.

Het therapeutische doel van een behandeling met antitrombine alfa is het vergroten van de werkzaamheid van antitrombine en handhaving van de werkzaamheid tot een waarde tussen 80 – 120% van de normaalwaarde (0,8 – 1,2 IE/ml) voor de duur van de behandeling.

De behandeling begint met een aanvangsdosis, waarbij een werkzaamheidsniveau van antitrombine beoogd wordt van 100%. Deze aanvangsdosis wordt gebaseerd op het lichaamsgewicht en het werkzaamheidsniveau van antitrombine vóór de behandeling.

De benodigde aanvangsdosis wordt bepaald met behulp van de volgende formule:

Aanvangsdosis (IE) = [(100 – AT-werkzaamheidsniveau van de patiënt vóór de behandeling in %) / 2.28] x lichaamsgewicht in kg

De gebruikelijke aanvangsdosis voor chirurgische patiënten (uitgangswaarde AT-werkzaamheid 50%, lichaamsgewicht 75 kg) met congenitale antitrombine-deficiëntie in klinisch risicovolle situaties is 20-25 IE/kg lichaamsgewicht. De aanvangsdosis dient toegediend te worden als een infuus van 15 minuten, onmiddellijk gevolgd door het onderhoudsinfuus.

De benodigde onderhoudsdosis voor chirurgische patiënten wordt gegeven als een continu infuus en wordt bepaald met behulp van de volgende formule:

Onderhoudsdosis (IE/uur) = [(100 – AT-werkzaamheidsniveau van de patiënt vóór de behandeling in %) / 10.22] x lichaamsgewicht in kg

De gebruikelijke onderhoudsdosis voor chirurgische patiënten met congenitale antitrombine-deficiëntie in klinisch risicovolle situaties is 4-5 IE/kg/uur. De feitelijke dosis kan in tijden van hoger verbruik (bv. ingrijpende operaties, gelijktijdig gebruik van heparine) hoger zijn. Zie therapeutische controle en de aanbevelingen voor het bijstellen van de dosis hieronder. De behandeling moet worden voortgezet tot het risico op veneuze trombo-embolie is verminderd en/of wanneer effectieve opeenvolgende anticoagulatie is vastgesteld.

Therapeutische controle en bijstellen van de dosis

De dosis dient bijgesteld te worden op basis van laboratoriumwaarden voor de werkzaamheid van antitrombine. De respons kan van patiënt tot patiënt verschillen, waarbij verschillende niveaus van in vivo herstel en verschillende halfwaardetijden bereikt worden. Regelmatige bepalingen van de werkzaamheid van antitrombine en aanpassingen van de dosis kunnen nodig zijn aan het begin van de behandeling en net na een ingreep.

Nadat begonnen is met de infusie van de onderhoudsdosis, dient 45 minuten na de aanvang van het infuus met de aanvangsdosis bloed afgenomen te worden om de AT-werkzaamheid te bepalen. Als het AT-werkzaamheidsniveau tussen 80% en 120% ligt (0,8-1,2 IE/ml), is aanpassing van de dosis niet nodig. Als het AT-werkzaamheidsniveau kleiner is dan 80%, verhoogt u de snelheid van het onderhoudsinfuus met 50%. Als het AT-werkzaamheidsniveau groter is dan 120%, verlaagt u de snelheid van het infuus met 30%. Controleer het AT-werkzaamheidsniveau 30 minuten nadat de infusiesnelheid veranderd is of vier uur nadat een waarde verkregen is die binnen het doelbereik ligt. Daarna dient de werkzaamheid van antitrombine 1-2 maal daags gecontroleerd te worden, waarna de dosis zo nodig aangepast kan worden. Het antitrombinewerkzaamheidsniveau dient voor de duur van

de behandeling gehandhaafd te worden op meer dan 80%, tenzij de klinische bijzonderheden een ander werkzaamheidsniveau indiceren.

De kans bestaat dat de chirurgische procedure het AT-werkzaamheidsniveau beïnvloedt. Daarom dient het AT-werkzaamheidsniveau ook gecontroleerd te worden na de chirurgische ingreep. Als het werkzaamheidsniveau lager is dan 80%, dient een bolusinfusie van AT gegeven te worden over 15 minuten om het AT-werkzaamheidsniveau vlug te herstellen. De dosis kan berekend worden door het AT-werkzaamheidsniveau van na de ingreep in de hierboven beschreven formule voor de aanvangsdosis te gebruiken.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ATryn bij kinderen en adolescenten (<18 jaar) zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. De pediatrische antitrombineniveaus kunnen verschillen van die bij volwassenen, met name bij neonaten.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

De oplaaddosis moet worden gegeven als een 15 minuten durende infusie, onmiddellijk gevolgd door het starten van de onderhoudsinfusie.

Voor instructies over de reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor geiteneiwitten of geitenmelkcomponenten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Net als met alle intraveneuze eiwitproducten, kunnen overgevoeligheidsreacties van allergische aard optreden. Patiënten dienen tijdens de infusieperiode zorgvuldig geobserveerd en nauwkeurig gecontroleerd te worden op het optreden van symptomen. Patiënten dienen op de hoogte gebracht te worden van de vroege tekenen van een overgevoeligheidsreactie zoals netelroos, gegeneraliseerde urticaria, benauwdheid, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie. Als deze symptomen zich na toediening voordoen, dienen ze contact op te nemen met hun arts. Wanneer shock optreedt, dient de standaard medische behandeling voor shock gegeven te worden.

Patiënten die met dit geneesmiddel behandeld zijn, dienen gecontroleerd te worden op eventuele klinische immunologische reacties. Antilichaamstatus dient gecontroleerd en gerapporteerd te worden.

Er is slechts beperkte ervaring met herhaalde behandelingen met dit geneesmiddel. In dergelijke situaties is het met name belangrijk dat de patiënt goed bewaakt wordt met betrekking tot immunologische reacties.

Zwangerschap

Wegens het verschil in farmacokinetische eigenschappen van ATryn bij zwangere versus niet-zwangere patiënten, kunnen er geen aanbevelingen gedaan worden over de dosering tijdens de zwangerschap of de periode rondom de bevalling.

Gelijktijdig gebruik van anticoagulantia

Klinische en biologische bewaking bij het gebruik van antitrombine met heparine, een laag moleculair gewicht heparine en andere anticoagulantia die de anticoagulatieve werking van antitrombine kunnen

versterken:

- Om de dosis anticoagulans op de juiste wijze aan te passen en excessieve hypocoagulabiliteit te voorkomen, dienen controles voor de mate van anticoagulatie (APTT en waar nodig anti-factor Xa-activiteit) regelmatig en snel na elkaar verricht te worden, in het bijzonder in de eerste minuten/uren na de aanvang met de antitrombinebehandeling.
- Om de individuele dosis bij te stellen, moeten de antitrombineniveaus dagelijks worden gemeten. Het risico op verlaging van het antitrombineniveau door langdurige behandeling met ongefractioneerde heparine, dient in aanmerking genomen te worden.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 1,65 mmol (of 37,9 mg) natrium per injectieflacon. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Vervanging van antitrombine tijdens de toediening van anticoagulantia die de anticoagulatieve werking van antitrombine versterken (bv. heparine, laag moleculair gewicht heparine) kan het risico op bloedingen vergroten. De halfwaardetijd van recombinante antitrombine kan veranderen onder invloed van concomitante behandeling met deze anticoagulantia door een gewijzigde omzetting van antitrombine. Gelijktijdige toediening van antitrombine met heparine, heparine met een laag moleculair gewicht heparine of andere anticoagulantia die de anticoagulatieve werking van antitrombine kunnen versterken bij een patiënt die een toegenomen risico heeft op bloedingen, dient dus klinisch en biologisch bewaakt te worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van antitrombine alfa bij zwangere vrouwen. De beschikbare gegevens geven geen indicatie van een schadelijk effect op moeder of kind. De resultaten van dieronderzoek bij ratten duiden niet op schadelijke effecten op de bevalling en de embryonale/foetale en postnatale ontwikkeling. Vanwege het verschil in farmacokinetische eigenschappen van dit geneesmiddel bij zwangere versus niet-zwangere patiënten kan echter op dit moment geen aanbeveling gedaan worden omtrent de dosis tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Antitrombine alfa mag daarom bij zwangere vrouwen niet worden gebruikt.

Borstvoeding

Het is onbekend of antitrombine alfa of zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor het zogende kind kan niet worden uitgesloten. Een beslissing moet worden genomen of met de borstvoeding moet worden gestopt of de behandeling met ATryn moet worden gestaakt/gestopt, rekening houdend met het profijt van borstvoeding voor het kind en het profijt van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar over de mogelijke effecten van antitrombine alfa op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen die bij klinische onderzoeken werden waargenomen, zijn duizeligheid, hoofdpijn, bloedingen, misselijkheid, bloeding op de plaats waar de venapunctie verricht is, postprocedurele bloeding en wondsecretie. De ernstigste gemelde bijwerkingen die bij klinische onderzoeken werden waargenomen, zijn bloedingen en postprocedurele bloedingen.

Tabel met bijwerkingen

In klinische onderzoeken bij patiënten met congenitale antitrombine-deficiëntie (n=35), werd één milde bijwerking gerapporteerd met betrekking tot de behandeling met ATryn in de vorm van 'jeuk op de plaats van toediening'.

In ander klinisch onderzoek bij patiënten met verworven antitrombine-deficiëntie die een hartoperatie ondergingen (n=118) en gezonde vrijwilligers (n=102) zijn bijwerkingen met betrekking tot ATryn gerapporteerd. De bijwerkingen die vaker dan één keer voorkwamen zijn opgenomen in onderstaande SOC (System Organ Class)-tabel.

De bijwerkingen worden gepresenteerd per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$).

MedDRA SOC	Frequentie categorie	Bijwerkingen
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid Hoofdpijn
Bloedvataandoeningen	Vaak	Bloedingen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Bloeding op de plaats waar de venapunctie verricht is
	Soms	Heet aanvoelen Erytheem op de plaats van de infusie Pijn op de plaats van de infusie Uitslag op de plaats van de infusie Blauwe plek op de plaats van de venapunctie
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	Postprocedurele bloeding Wondsecretie

Er zijn geen antilichamen tegen antitrombine alfa aangetroffen in de eerste 90 dagen na behandeling met ATryn.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotische middelen: heparinegroep; ATC-code: B01AB02.

Werkingsmechanisme

Antitrombine, een 58 kD, 432 aminozuurglycoproteïne, behoort tot de serpine (serine protease inhibitor)-superfamilie. Het is een van de belangrijkste natuurlijke bloedstollingsremmers. De factoren die het sterkst geremd worden zijn trombine en factor Xa, maar ook contactactivatiefactoren, intrinsieke systeemfactoren en het factor VIIa/weefselfactorcomplex. Antitrombineactiviteit wordt aanzienlijk versterkt door heparine en de anticoagulatieve effecten van heparine zijn afhankelijk van de aanwezigheid van antitrombine.

Antitrombine bevat twee functioneel belangrijke domeinen. Het eerste bevat het reactieve centrum en levert een knipplaats voor proteïnases zoals trombine, een noodzakelijke voorwaarde voor de vorming van een stabiel proteïnase-inhibitorcomplex. Het tweede is een glycosaminoglycaan bindingsdomein dat verantwoordelijk is voor de interactie met heparine en verwante stoffen, die de remming van trombine versnellen. De remmer-coagulatie-enzymcomplexen worden door het reticulo-endotheliale systeem verwijderd.

Normale antitrombine activiteit in volwassenen is 80-120% (0,8-1,2 IE/ml) en in pasgeborenen bedragen deze niveaus ongeveer 40-60% (0,4-0,6 IE/ml).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een formeel klinisch onderzoek waarin gebruik gemaakt werd van seriële Duplex ultrasone onderzoeken, werd de doeltreffendheid aangetoond van antitrombine alfa bij de preventie van trombo-embolische complicaties bij veertien patiënten met congenitale antitrombine-deficiëntie in klinische hoog risico situaties. Aanvullende gegevens werden verkregen van een aantal patiënten in een compassionate use-programma.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder “uitzonderlijke omstandigheden”.

Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau zal alle nieuwe informatie die ieder jaar beschikbaar kan komen, beoordelen en zonodig zal deze SmPC worden aangepast.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening van ATryn (intraveneuze bolusdosis van 50 IE/kg of 100 IE/kg lichaamsgewicht) aan patiënten met congenitale antitrombine-deficiëntie zonder klinische symptomen van trombose en die geen heparine gebruikten, bedroeg het incrementele herstel $2,07 \pm 1,54$ %/IE/kg lichaamsgewicht (gemiddelde \pm SD). De farmacokinetische parameters voor de populatie voor ATryn, die in hetzelfde onderzoek afgeleid werden, waren (gemiddelde \pm SD):

- Oppervlak onder de curve: $587,88 \pm 1,63$ (% x uur)
- Verdeling halfwaardetijd: $1,74 \pm 1,28$ uur, eliminatie-halfwaardetijd: $10,16 \pm 1,28$ uur
- Gemiddelde verblijfsduur: $8,57 \pm 1,24$ uur
- Klaring: $0,665 \pm 0,0493$ l/uur (gemiddelde \pm SE)

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine

Natriumcitraat

Natriumchloride

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons: 4 jaar.

Dit geneesmiddel dient vanuit microbiologisch oogpunt na reconstitutie onmiddellijk gebruikt te worden. Chemische en fysische stabiliteit is echter aangetoond gedurende 3 uur na reconstitutie en 8 uur na verdunning bij een temperatuur van maximaal 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in glazen injectieflacon (type I) met een stopper (gesiliconiseerd bromobutyl rubber) en afgedekt met een zegel (aluminium) en een flip-off dop (plastic).

Verpakkingsgrootten van: 1, 10 of 25 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik bestemd.

Reconstitutie/verdunning

Injectieflacons dienen voor reconstitutie op een temperatuur van maximaal 25 °C gebracht te worden. Het poeder dient gereconstitueerd te worden met 10 ml water voor injectie dat langs de wand van de injectieflacon geïnjecteerd wordt en dient daarna voorzichtig gedraaid te worden (niet geschud) om schuimvorming te voorkomen.

Het gereconstitueerde product dient voor toediening visueel geïnspecteerd te worden op de aanwezigheid van deeltjes en/of verkleuring. De oplossing dient lichtgeel, helder tot enigszins opalescent te zijn. Oplossingen die troebel zijn of neerslag bevatten, niet gebruiken.

De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk en niet langer dan 3 uur na reconstitutie gebruikt te worden.

Een isotone natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) mag toegevoegd worden om het product te verdunnen tot een concentratie die geschikt is voor toediening.

Toediening

Het gereconstitueerde product mag nadat het volledig opgelost is, in een steriele wegwerpspuit opgezogen worden. Het gereconstitueerde product dient via een intraveneus infuus toegediend te worden met behulp van een steriele wegwerpspuit of een infuuszak met een in-line filter met een poriëgrootte van 0,22 micron. De inhoud van de spuiten dient onmiddellijk en niet langer dan 3 uur na reconstitutie gebruikt te worden. Na verdunning moet de oplossing in de infuuszakken onmiddellijk en niet langer dan 8 uur na verdunning toegediend worden. Het is aangetoond dat PVC infuuslijnen compatibel zijn met in-line filters.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/355/001-003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juli 2006

Datum van laatste verlenging: 15 juli 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

MedImmune Pharma BV
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Denemarken

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (Zie Bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, Rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de introductie van ATryn moet in elke lidstaat de vergunninghouder met de nationaal bevoegde autoriteit afspraken maken over de inhoud en opmaak van het educationele programma, inclusief de communicatiemiddelen en distributiekkanalen en elk ander aspect van het programma.

De educationele materialen voor beroepsbeoefenaren zijn erop gericht om de aandacht te vestigen op de mogelijkheid van problemen met werkzaamheid als gevolg van off-label gebruik van ATryn.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar ATryn op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren die ATryn kunnen voorschrijven en gebruiken, de volgende educationele materialen krijgen of daar toegang toe hebben:

- Educationele materialen voor de arts (gids)
- De Samenvatting van de productkenmerken

De educationele materialen voor de arts moeten de volgende kernpunten bevatten:

- Informatie over de indicaties en populaties die momenteel zijn geregistreerd, zoals onder andere dat het product gecontra-indiceerd is bij pediatrische patiënten.
- Informatie met betrekking tot de problemen met werkzaamheid als gevolg van off-label gebruik van ATryn, vooral bij pediatrische patiënten.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
<p>Protocol GTC AT HD 012-04: Een multicenter, multinational onderzoek waarin de veiligheid en de werkzaamheid van antitrombine alfa geëvalueerd wordt bij patiënten met erfelijke antitrombine (AT)-deficiëntie in situaties die een hoog risico vormen voor trombose.</p> <p>De resultaten van voltooid onderzoek GTC AT HD 012-04 zijn ingediend, in het bijzonder de resultaten van onderzoeken bij zwangere vrouwen behandeld rond de bevalling. Er zal een aanpassing van de vergunning voor het in de handel brengen worden ingediend om de indicatie en dosering te kunnen uitbreiden voor zwangere vrouwen.</p>	31/03/2020
<p>Post-marketing surveillance</p> <p>a) Voor het geneesmiddel in een lidstaat van de EU op de markt gebracht wordt, zal de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een postmarketing surveillanceprogramma opzetten, waarin de volgende gegevens verzameld worden over congenitale AT-deficiënte patiënten die met ATryn behandeld zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demografische gegevens • Indicatie • Dosering 	31/03/2018

<ul style="list-style-type: none"> • Behandelingsduur • Eerdere behandeling met ATryn • Gebruik van anticoagulantia • Bijwerkingen, waaronder gebrek aan werkzaamheid • Ontwikkeling van antilichamen <p>Artsen dienen aangemoedigd te worden patiënten bij het surveillanceprogramma in te schrijven en de resultaten van de surveillance dienen in het bijgewerkte rapport aan de EU-RMP of op het moment van de jaarlijkse evaluatie vermeld te worden, welk van beide eerst komt.</p> <p>b) Voordat het geneesmiddel in een lidstaat van de EU in de handel gebracht wordt, zal de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een immuunsurveillanceprogramma voor artsen opzetten waarin op de aanwezigheid van antilichamen tegen ATryn getest wordt. Deze antilichaam-test dient op verzoek van de arts uitgevoerd te worden en ook wanneer de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een rapport ontvangt waarin het vermoeden bestaat van een mogelijke immunreactie of gebrek aan werkzaamheid.</p> <p>c) De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal ervoor zorgen dat artsen materiaal ontvangen met informatie over het postmarketing surveillanceprogramma en het immuunsurveillanceprogramma.</p> <p>Deze post-marketing surveillance zal duren totdat 40 patiënten ingeschreven zijn.</p>	
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (1, 10 of 25 INJECTIEFLACONS)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ATryn 1750 IE poeder voor oplossing voor infusie
antitrombine alfa (rDNA)

2. GEHALTE AAN AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon bevat nominaal 1750 IE antitrombine alfa*. Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing
175 IE antitrombine alfa.

* recombinant humaan antitrombine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
Glycine
Natriumchloride
Natriumcitraat

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie (1750 IE)
1 injectieflacon
10 injectieflacons
25 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/355/001

EU/1/06/355/002

EU/1/06/355/003

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:

NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket op injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ATryn 1750 IE poeder voor oplossing voor infusie.
antitrombine alfa (rDNA)
Voor intraveneus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1750 IE antritrombine alfa

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast.

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

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ATryn 1750 IE poeder voor oplossing voor infusie antitrombine alfa (rDNA)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is ATryn en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u ATryn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u ATryn?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u ATryn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ATryn en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ATryn bevat antitrombine alfa; deze stof lijkt op het natuurlijk voorkomende menselijke antitrombine. In het lichaam blokkeert antitrombine trombine, dit is een stof die een centrale rol speelt in het proces van de bloedstolling.

Als u een aangeboren antitrombine-deficiëntie hebt, is uw antitrombinespiegel lager dan normaal. Dit kan leiden tot een grotere neiging om stolsels te vormen in uw bloedvaten. Dit kan het geval zijn in uw benen (diepe veneuze trombose) of in andere bloedvaten in uw lichaam (trombo-embolie). Bij ingrijpende operaties kan deze neiging om te stollen zelfs nog hoger zijn. Daarom is het belangrijk dat uw antitrombinespiegel onder deze omstandigheden op een voldoende hoog niveau gehandhaafd wordt.

Dit geneesmiddel wordt gebruikt bij patiënten die ‘congenitale antitrombinedeficiëntie’ (aangeboren lage niveaus van het eiwit antitrombine) hebben. Het wordt gebruikt als patiënten geopereerd worden om problemen te voorkomen als gevolg van de vorming van bloedstolsels in de vaten. Het geneesmiddel wordt normaalgesproken gegeven in combinatie met heparine of laagmoleculairgewichtheparine (een ander geneesmiddel dat bloedstolsels helpt voorkomen).

2. Wanneer mag u ATryn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u ATryn niet gebruiken?

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor antitrombine alfa of voor één van de andere bestanddelen van ATryn.
- Als u allergisch bent voor geitenproducten, omdat antitrombine alfa geproduceerd wordt in de melk van transgene geiten door recombinant DNA-techniek (rDNA).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met ATryn?

Als u last hebt van netelroos, jeukende bulten of striemen over uw gehele huid, benauwdheid of een piepende ademhaling (moeite om te ademen), dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts,

aangezien dit symptomen kunnen zijn van een ernstige allergische reactie. Om te testen of u een allergische reactie hebt ontwikkeld, kan voor de behandeling en enige tijd na de behandeling met ATryn bloed afgenomen en getest worden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van ATryn bij patiënten die jonger zijn dan 18 jaar. Dit geneesmiddel mag daarom niet worden gebruikt als u jonger bent dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ATryn nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Wanneer ATryn gebruikt wordt in combinatie met heparine (een antistollingsmiddel), of andere antistollingsmiddelen, kan dit tot een verhoogd risico op bloedingen leiden. Uw arts zal daarom het gebruik van dit geneesmiddel zorgvuldig controleren, wanneer dit in combinatie met deze antistollingsmiddelen toegediend wordt.

Zwangerschap en borstvoeding

ATryn is niet aangewezen voor gebruik bij zwangere vrouwen. Het is onbekend of dit geneesmiddel aanwezig is in de moedermelk. Het wordt derhalve afgeraden om tijdens de behandeling met dit geneesmiddel borstvoeding te geven.

ATryn bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 1,65 mmol (of 37,9 mg) natrium per injectieflacon. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

3. Hoe gebruikt u ATryn?

De behandeling dient te worden aangevangen onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met congenitale antitrombine-deficiëntie.

Uw medische zorgverlener bereidt een antitrombine alfa-oplossing die u toegediend krijgt via een bloedvat. Om u te beschermen tegen het ontwikkelen van bloedstolsels zal men u het geneesmiddel blijven toedienen tot uw arts bepaalt dat het veilig is om met de behandeling te stoppen.

Heeft u te veel ATryn gebruikt?

De arts zal u een aangepaste behandeling geven als u bepaalde bijwerkingen ondervindt.

Als u stopt met het gebruik van ATryn

U wordt verzocht de mogelijkheid om de behandeling te stoppen met uw arts te bespreken.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, stel ze aan uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Als u last krijgt van netelroos, jeukende striemen of strepen overal op uw huid, een bekleemd gevoel op de borst, piepende ademhaling (ademhalingsproblemen), moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts, omdat dit symptomen kunnen zijn van een ernstige allergische reactie.

Bij studies met ATryn werden de volgende bijwerkingen gemeld:

Vaak voorkomende bijwerkingen (kan maximaal 1 op de 10 mensen treffen) zijn:

- jeuk op de plaats van de infusie
- duizeligheid

- hoofdpijn
- bloeding (op de plaats van de infusie of na de operatie)
- misselijkheid.

Soms voorkomende bijwerkingen (kan maximaal 1 op de 100 mensen treffen) zijn:

- heet aanvoelen
- reacties op de infusieplaats, zoals pijn, blauwe plek en roodheid

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u ATryn?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Ongeopende injectieflacons:

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket op de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum

Gereconstitueerde/verdunde oplossingen:

Dit geneesmiddel dient vanuit microbiologisch oogpunt na reconstitutie onmiddellijk gebruikt te worden. Chemische en fysische stabiliteit is echter aangetoond gedurende 3 uur na reconstitutie en 8 uur na verdunning bij een temperatuur van maximaal 25 °C.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in ATryn?

De werkzame stof in dit middel is antitrombine alfa*: 1750 IE. Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 175 IE antitrombine alfa.

De specifieke activiteit van ATryn is ongeveer 7 IE/mg eiwit.

* recombinant humaan antitrombine, geproduceerd in de melk van transgene geiten door recombinante DNA-technologie (rDNA).

De andere stoffen in dit middel zijn: glycine, natriumchloride en natriumcitraat

Hoe ziet ATryn eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ATryn wordt geleverd als poeder voor oplossing voor infusie (1750 IE poeder in injectieflacon).

Het poeder is wit tot gebroken wit.

Verpakkingen van 1, 10 of 25 injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies
3 Avenue des Tropiques
ZA de Courtaboeuf

91940 Les Ulis
Frankrijk

Fabrikant

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

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen
Nederland

Deze bijsluiter is voor het laatst keer goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke omstandigheden waren. Het was tijdens de registratie onmogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Reconstitutie/verduunning

Injectieflacons dienen voor reconstitutie op een temperatuur van maximaal 25°C gebracht te worden. Het poeder dient gereconstitueerd te worden met 10 ml water voor injectie dat langs de wand van de injectieflacon geïnjecteerd wordt en dient daarna voorzichtig gedraaid te worden (niet geschud) om schuimvorming te voorkomen.

De gereconstitueerde oplossing dient voor toediening visueel geïnspecteerd te worden op de aanwezigheid van deeltjes en/of verkleuring. De oplossing dient lichtgeel, helder tot enigszins opalescent te zijn. Oplossingen die troebel zijn of neerslag bevatten, niet gebruiken.

De injectieflacons dienen onmiddellijk en niet langer dan 3 uur na reconstitutie gebruikt te worden.

Een isotone natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9% w/v) mag toegevoegd worden om het product te verdunnen tot een concentratie die geschikt is voor toediening.

Toediening

Het gereconstitueerde product mag nadat het volledig opgelost is, in een steriele wegwerpspuit opgezogen worden. Het gereconstitueerde product dient via een intraveneus infuus toegediend te worden met behulp van een steriele wegwerpspuit of een infuuszak met een in-line filter met een poriëgrootte van 0,22 micron. De inhoud van de spuiten dient onmiddellijk en niet langer dan 3 uur na bereiding toegediend te worden. Als de oplossing verdund is, dient de in infuuszakken bereide oplossing onmiddellijk en niet langer dan 8 uur na verduunning toegediend te worden. Het is aangetoond dat PVC infuuslijnen compatibel zijn met in-line filters.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Het therapeutisch doel van een behandeling met antitrombine alfa is het vergroten van de werkzaamheid van antitrombine en handhaving van de werkzaamheid tot een waarde tussen 80 – 120% (0,8 – 1,2 IE/ml) voor de duur van de behandeling.

De behandeling begint met een aanvangsdosis, waarbij een werkzaamheidsniveau van antitrombine beoogd wordt van 100%. Deze aanvangsdosis wordt gebaseerd op het lichaamsgewicht en het werkzaamheidsniveau van antitrombine van vóór de behandeling.

De benodigde aanvangsdosis wordt bepaald met behulp van de volgende formule:

Aanvangsdosis (IE) = [(100 – AT-werkzaamheidsniveau van de patiënt vóór de behandeling in %) / 2.28] x lichaamsgewicht in kg

De gebruikelijke aanvangsdosis voor chirurgische patiënten (uitgangswaarde AT-werkzaamheid 50%, lichaamsgewicht 75 kg) met congenitale antitrombine-deficiëntie in klinisch risicovolle situaties is 20-25 IE/kg lichaamsgewicht. De aanvangsdosis dient toegediend te worden als een infuus van 15 minuten, onmiddellijk gevolgd door het onderhoudsinfuus.

De benodigde onderhoudsdosis voor chirurgische patiënten wordt gegeven als een continu infuus en wordt bepaald met behulp van de volgende formule:

Onderhoudsdosis (IE/uur) = [(100 – AT-werkzaamheidsniveau van de patiënt vóór de behandeling in %) / 10.22] x lichaamsgewicht in kg

De gebruikelijke onderhoudsdosis voor chirurgische patiënten met congenitale antitrombine-deficiëntie in klinisch risicovolle situaties is 4-5 IE/kg/uur. De feitelijke dosis kan in tijden van hoger verbruik (bv. ingrijpende operaties, gelijktijdig gebruik van heparine) hoger zijn. Zie therapeutische controle en de aanbevelingen voor het bijstellen van de dosis hieronder. De behandeling moet worden voortgezet tot het risico op veneuze trombo-embolie is verminderd en/of wanneer effectieve opvolgende anticoagulatie is vastgesteld.

Therapeutische controle en bijstellen van de dosis

De dosis dient bijgesteld te worden op basis van laboratoriumwaarden voor de werkzaamheid van antitrombine. De response kan van patiënt tot patiënt verschillen, waarbij verschillende niveaus van in vivo herstel en verschillende halfwaardetijden bereikt worden. Regelmatige bepalingen van de werkzaamheid van antitrombine en aanpassingen van de dosis kunnen nodig zijn aan het begin van de behandeling en net na een ingreep.

Nadat begonnen is met de infusie van de onderhoudsdosis, dient 45 minuten na de aanvang van het infuus met de aanvangsdosis bloed afgenomen te worden om de AT-werkzaamheid te bepalen. Als het AT-werkzaamheidsniveau tussen 80% en 120% ligt (0,8-1,2 IE/ml), is aanpassing van de dosis niet nodig. Als het AT-werkzaamheidsniveau kleiner is dan 80%, verhoogt u de snelheid van het onderhoudsinfuus met 50%. Als het AT-werkzaamheidsniveau groter is dan 120%, verlaagt u de snelheid van het infuus met 30%. Controleer het AT-werkzaamheidsniveau 30 minuten nadat de infusiesnelheid veranderd is of vier uur nadat een waarde verkregen is die binnen het doelbereik ligt. Daarna dient de werkzaamheid van antitrombine 1-2 maal daags gecontroleerd te worden, waarna de dosis zo nodig aangepast kan worden. Het antitrombinewerkzaamheidsniveau dient voor de duur van de behandeling gehandhaafd te worden op meer dan 80%, tenzij de klinische bijzonderheden een ander werkzaamheidsniveau indiceren.

De kans bestaat dat de chirurgische procedure het AT-werkzaamheidsniveau beïnvloedt. Daarom dient het AT-werkzaamheidsniveau ook gecontroleerd te worden na de chirurgische ingreep. Als het werkzaamheidsniveau lager is dan 80%, dient een bolusinfusie van AT gegeven te worden over 15

minuten om het AT-werkzaamheidsniveau vlug te herstellen. De dosis kan berekend worden door het AT-werkzaamheidsniveau van na de ingreep in de hierboven beschreven formule voor de aanvangsdosis te gebruiken.

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ATryn bij kinderen en adolescenten (<18 jaar) zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. De pediatische antitrombineniveaus kunnen verschillen van die bij volwassenen, met name bij neonaten.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

De oplaaddosis moet worden gegeven als een 15 minuten durende infusie, onmiddellijk gevolgd door het starten van de onderhoudsinfusie.