

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ATryn 1750 IE pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder nominelt 1750 IE* antitrombin alfa**.

Etter rekonstituering inneholder 1 ml løsning 175 IE antitrombin alfa.

Den spesifikke aktiviteten på ATryn er ca. 7 IE/mg protein.

*styrken (IE) bestemmes ved hjelp av den europeiske farmakopés kromogene analyse.

**rekombinant humant antitrombin produsert i melken fra transgene geiter ved hjelp av rekombinant DNA teknologi (rDNA).

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 38 mg (1,65 mmol) natrium per 10 ml hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske.

Pulveret er hvitt til off-white.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

ATryn er indisert for profylakse av venøs tromboembolisme ved kirurgiske inngrep hos voksne pasienter med medfødt antitrombinmangel. Det blir normalt gitt i forbindelse med heparin eller lavmolekylært heparin.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal initieres under overoppsyn av en lege med erfaring i behandling av pasienter med medfødt antitrombinmangel.

Dosering

På grunn av forskjeller i farmakokinetikken for antitrombin alfa og plasmaderivert antitrombin må behandlingen følge de spesifikke doseanbefalingene som beskrives nedenfor. Ved behandling av medfødt antitrombinmangel må dose og behandlingsvarighet tilpasses den enkelte pasient idet det tas hensyn til familiær belastning med tanke på tromboemboliske hendelser, faktiske kliniske risikofaktorer og laboratorieevalueringen.

Antall enheter antitrombin alfa som administreres, uttrykkes i internasjonale enheter (IE) i forhold til den gjeldende WHO-standard for antitrombinkonsentrat. Antitrombin (AT)-aktivitet i plasma uttrykkes

enten som prosent (relativ til human plasma) eller i internasjonale enheter (relativ til internasjonal standard for antitrombin i plasma). En internasjonal enhet (IE) antitrombinaktivitet tilsvarer den mengden antitrombin i 1 ml normal human plasma. Beregningen av nødvendig dosering med antitrombin alfa er basert på antitrombin-aktivitet i plasma før behandling og pasientens kroppsvekt.

Det terapeutiske mål for behandling med antitrombin alfa er å øke antitrombinaktiviteten til og opprettholde den på mellom 80 – 120 % av det normale (0,8 – 1,2 IE/ml) så lenge behandlingen varer.

Initial behandling starter med en bolusdose som har et antitrombin-aktivitetsnivå på 100 % som mål. Denne innledende dosen er basert på kroppsvekt og på antitrombin-aktivitetsnivå før behandlingen.

Nødvendig innledende dose bestemmes ved hjelp av følgende formel:

Innledende dose (IE) = [(100 – pasientens AT-aktivitetsnivå før behandling i %) / 2,28] x kroppsvekt i kg

Vanlig innledende dose til kirurgiske pasienter (baseline AT-aktivitet 50 %, kroppsvekt 75 kg) med medfødt antitrombinmangel i kliniske risikosituasjoner er 20-25 IE/kg kroppsvekt. Bolusdosen skal gis som en 15 minutter infusjon, umiddelbart etterfulgt av start av vedlikeholdsinfusjonen.

Nødvendig vedlikeholdsdose til kirurgiske pasienter gis som en kontinuerlig infusjon og bestemmes ved hjelp av følgende formel:

Vedlikeholdsdose (IE/time) = [(100 – pasientens AT-aktivitetsnivå før behandling i %) / 10,22] x kroppsvekt i kg

Normal vedlikeholdsdose til kirurgiske pasienter med medfødt antitrombinmangel i kliniske risikosituasjoner er 4-5 IE/kg/t. Ved tilstander med stort forbruk (f.eks. større kirurgiske inngrep, samtidig bruk av heparin) kan den faktiske dose være høyere. Se anbefalingene for terapeutisk overvåking og dosejustering nedenfor. Behandlingen skal fortsette til risikoen for venøs tromboembolisme er redusert og/eller når det er etablert en effektiv oppfølgende antikoagulasjon.

Terapeutisk overvåking og dosejustering

Dosen skal justeres på grunnlag av laboratoriemålinger av antitrombinaktivitet. Respons kan variere fra pasient til pasient, med oppnåelse av forskjellige nivåer av *in vivo* restitusjon og forskjellige halveringstider. Hyppige vurderinger av antitrombinaktivitet og dosejustering kan være nødvendig når behandlingen påbegynnes og rett etter et kirurgisk inngrep.

Etter at vedlikeholdsdoseinfusjonen er påbegynt, skal det tas blodprøve til analyse av AT-aktivitetsnivå 45 minutter etter start av bolusdoseinfusjonen. Dersom AT-aktivitetsnivået er mellom 80 % og 120 % (0,8- 1,2 IE/ml), er det ikke nødvendig med dosejustering. Dersom AT-aktivitetsnivået er lavere enn 80 %, skal infusjonshastigheten økes med 50 %. Dersom AT-aktivitetsnivået er høyere enn 120 % skal infusjonshastigheten reduseres med 30 %. Sjekk AT-aktivitetsnivået 30 minutter etter eventuell endring i infusjonshastigheten, eller fire timer etter en verdi innenfor målområdet. Senere skal antitrombinaktivitet kontrolleres 1-2 ganger pr. dag, og dosejusteringene gjøres deretter. Antitrombinaktivitetsnivå må opprettholdes over 80 % så lenge behandlingen varer, med mindre kliniske forhold indikerer et annet effektivt nivå.

Det er mulig at det kirurgiske inngrepet vil påvirke AT-aktivitetsnivået. Derfor skal en ekstra kontroll av AT-aktivitetsnivået foretas etter inngrepet. Dersom aktivitetsnivået er under 80 % kan en 15 minutter bolusinfusjon av AT gis for raskt å gjenopprette AT-aktivitetsnivået. Dosen kan beregnes ved hjelp av postkirurgisk AT-aktivitet i formelen for innledende dose ovenfor.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til og effekten av ATryn hos barn og unge (< 18 år) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Pediatriske antitrombinnivåer kan være annerledes enn hos voksne, særlig hos nyfødte.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Den innledende dosen skal gis som en 15 minutters infusjon, umiddelbart etterfulgt av start på vedlikeholdsinfusjon.

For instruksjoner om rekonstituering av legemidlet før administrasjon kan du se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene (se pkt.6.1)

Overfølsomhet overfor geiteproteiner eller geitemelk.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Som for alle intravenøse proteinprodukter kan det oppstå allergiske overfølsomhetsreaksjoner. Pasienter må overvåkes og observeres nøye for eventuelle symptomer i hele infusjonsperioden. Pasienter må informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner, inkludert elveblest, generalisert urtikaria, tetthet i brystet, hiving etter pusten, hypotensjon og anafylaksi. Dersom disse symptomene oppstår etter administrasjon, skal legen kontaktes. I tilfelle sjokk skal det gis standard medisinsk behandling.

Pasienter som behandles med dette legemidlet må overvåkes for mulige kliniske immunologiske reaksjoner. Antistoff status må overvåkes og rapporteres.

Erfaringen med gjentatt behandling med dette legemidlet er svært begrenset. Nøye overvåking med hensyn til immunologiske reaksjoner er spesielt viktig i slike situasjoner.

Graviditet

På grunn av forskjeller i farmakokinetiske egenskaper hos gravide i forhold til ikke-gravide pasienter, kan anbefalinger ikke gis for dosering under svangerskap eller i perioden rundt fødsel.

Bruk av samtidig antikoagulasjon

Klinisk og biologisk overvåkning når antitrombin brukes sammen med heparin, lavmolekylære hepariner eller andre antikoagulantia som potenserer antitrombins antikoagulerende virkning:

- For å justere dosen på antikoagulanten på riktig måte og for å unngå for stor hypokoaguleringssevne, må kontroll av omfanget av antikoagulasjon (APTT, og der det er relevant, anti-faktor Xa-aktivitet) utføres regelmessig, med korte mellomrom og spesielt i de første minuttene/timene etter starten på antitrombinbruk.
- Antitrombinnivåene må måles daglig for å justere den enkelte dosen. Det må tas hensyn til risikoen for reduksjon av antitrombinnivået ved langvarig behandling med ufraksjonert heparin.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 1,65 mmol (eller 37,9 mg) natrium per hetteglass. Dette skal tas hensyn til hos pasienter på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Antitrombin-erstatning ved administrasjon av antikoagulantia som potenserer antikoagulantaktiviteten av antitrombin (f.eks. heparin, lavmolekylært heparin), kan øke faren for blødning. Halveringstiden for rekombinant antitrombin kan endres ved samtidig behandling med disse antikoagulantia pga. endret antitrombinomsetning. Derfor må samtidig administrasjon av antitrombin med heparin, lavmolekylært heparin eller andre antikoagulanter som potenserer antikoagulantaktiviteten av antitrombin til en pasient med økt risiko for blødning overvåkes klinisk og biologisk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger begrensede kliniske data om bruken av antitrombin alfa hos gravide kvinner. Tilgjengelige data indikerer ingen skadelige effekter for mor eller barn. Dyrestudier som ble utført på rotter indikerte ingen skadelige effekter på fødsel, embryo/foster-utvikling og utvikling etter fødsel. Men på grunn av forskjellene i de farmakokinetiske egenskapene for dette legemidlet hos gravide mot ikke gravide pasienter kan det ikke gis doseanbefalinger under svangerskap på nåværende tidspunkt (se pkt. 4.4). Antitrombin alfa skal derfor ikke brukes av gravide kvinner.

Amming

Det er ukjent om antitrombin eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødt/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med ATryn skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelig informasjon om mulige effekter av antitrombin alfa på mannlig og kvinnelig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene som ble observert i kliniske studier er svimmelhet, hodepine, blødning, kvalme, blødning ved venepunksjonsstedet, blødning etter prosedyren og sårsekresjon. De mest alvorlig rapporterte bivirkningene som ble observert i kliniske studier er blødning og blødning etter prosedyren.

Tabelliste over bivirkninger

I kliniske studier med pasienter med medfødt antitrombinmangel (n=35), ble én mild bivirkning av "pruritus på applikasjonsstedet" rapportert relatert til behandling med ATryn. I andre kliniske studier hos hjertekirurgiske pasienter med ervervet antitrombinmangel (n=118) og hos friske frivillige (n=102) er rapporterte bivirkninger som er observert mer enn en gang og relatert til ATryn-behandling, listet etter systemorganklasse i tabellen nedenfor.

Bivirkninger vises nedenfor etter organklassesystemet og absolutt frekvens. Frekvenser er definert som: vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

MedDRA organklassesystem	Frekvenskategori	Bivirkninger
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet Hodepine
Karsykdommer	Vanlige	Blødning
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme
Generelle lidelser og reaksjoner på	Vanlige	Blødning på venepunkturstedet

administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Varmefølelse Erytem på infusjonsstedet Smerte på infusjonsstedet Utslett på infusjonsstedet Blåmerke på venepunkturstedet
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Blødning etter prosedyren Sårsekresjon

Det er ikke oppdaget antistoff til antitrombin alfa inntil 90 dager etter behandling med ATryn.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler: Heparingruppen, ATC-kode: B01AB02.

Virkningsmekanisme

Antitrombin, et 58 kD, 432 aminosyre-glykoprotein, tilhører serpin (serinproteaseinhibitor)-superfamilien. Det er en av de viktigste naturlige hemmere av blodkoagulasjon. Faktorer som hemmes sterkest er trombin og faktor Xa, men også faktorer med kontaktaktivering, intrinsisk system og faktor VIIa/vevsfaktorkompleks. Antitrombinaktivitet økes sterkt av heparin, og de antikoagulerende effektene av heparin avhenger av tilstedeværelsen av antitrombin.

Antitrombin inneholder to funksjonsmessige viktige domener. Den første inneholder det reaktive senteret og gir et spaltningssted for proteinaser som trombin, som er en forutsetning for dannelse av et stabilt proteinaseinhibitor-kompleks. Den andre er et glykosaminoglykanbindende domene som er ansvarlig for interaksjonen med heparin og relaterte stoffer, som akselererer hemmingen av trombin. Inhibitor-koagulasjons-enzymkomplekser fjernes av det retikuloendoteliale systemet.

Normal antitrombinaktivitet hos voksne er 80 – 120 % (0,8-1,2 IE/ml) og nivåer hos nyfødte er ca. 40 – 60 % (0,4-0,6 IE/ml).

Klinisk effekt og sikkerhet

I en formell klinisk studie som benyttet serielle Dupleks ultralydundersøkelser, ble antitrombin alfa vist å være effektiv i forebygging av tromboemboliske hendelser hos fjorten pasienter med medfødt antitrombinmangel i kliniske høyrisikosituasjoner. Noen tilleggsdata er fått fra et antall pasienter i et compassionate use program.

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intravenøs tilførsel av ATryn (intravenøs bolusdose på 50 IE/kg eller 100 IE/kg kroppsvekt) til pasienter med medfødt antitrombinmangel uten kliniske symptomer på trombose, og som ikke brukte heparin, var aktivitetsstigningen $2,07 \pm 1,54$ %/IE/kg kroppsvekt (gjennomsnitt \pm SD).

Farmakokinetiske populasjonsparametre for ATryn hentet fra samme studie viste (gjennomsnitt \pm SD):

- AUC (areal under kurven): $587,88 \pm 1,63$ (% x t)
- Distribusjonshalveringstid: $1,74 \pm 1,28$ t, eliminasjonshalveringstid: $10,16 \pm 1,28$ t.
- MRT (gjennomsnittlig oppholdstid): $8,57 \pm 1,24$ t
- Clearance: $0,665 \pm 0,0493$ l/t (gjennomsnitt \pm SE)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Glysin
Natriumsitrat
Natriumklorid

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass: 4 år.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, skal dette medisinske produktet brukes umiddelbart etter konstituering, men kjemisk og fysisk stabilitet har blitt vist i 3 timer etter rekonstituering og 8 timer etter fortykning ved en temperatur under 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver i hetteglass i glass (type I) med en propp (silikonisert bromobutylgummi) og lukket med en forsegling (aluminium) og lokk som kan vippes av (plast).

Pakningsstørrelser på 1, 10 eller 25 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet er kun beregnet til engangsbruk.

Rekonstituering/oppløsning

Hetteglass skal ha en temperatur på under 25 °C før rekonstituering.

Pulveret skal rekonstitueres med 10 ml vann til injeksjonsvæsker, injisert langs hetteglassets sidevegg og bevegtes forsiktig rundt (ikke ryst) for å hindre skumdannelse.

Det rekonstituerte legemidlet skal inspiseres visuelt for partikler og/eller misfarging før administrering. Oppløsningen skal være litt gul, klar til lett opaliserende. Ikke bruk oppløsninger som er uklare eller inneholder avleiringer.

Den rekonstituerte løsningen skal brukes umiddelbart og ikke mer enn 3 timer etter rekonstituering.

Normal natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) kan tilsettes for å fortynne til en konsentrasjon som er egnet til administrasjon.

Administrering

Når løsningen er helt oppløst kan det rekonstituerte legemidlet trekkes opp i en steril engangssprøyte. Det rekonstituerte legemidlet må administreres ved intravenøs infusjon ved hjelp av en steril engangssprøyte eller en infusjonspose med et in-line filter med 0,22 mikron porestørrelse. Innholdet i sprøytene skal administreres umiddelbart og ikke mer enn 3 timer etter rekonstituering. Hvis fortynnet skal oppløsningen i infusjonsposene administreres umiddelbart og ikke mer enn 8 timer etter oppløsning. Kompatibilitet med PVC-infusjonsslanger med in-line filter er bekreftet.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/355/001/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. juli 2006

Dato for siste fornyelse: 15. juli 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette produktet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk aktivt virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen, The Netherlands

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg 1, Preparatomtale, pkt. 4.2)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av ATryn må innehaver av markedsføringstillatelsen være enig med den nasjonale kompetente myndigheten i hver medlemsstat om innholdet og formatet i utdanningsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmetoder og eventuelt andre aspekter av programmet.

Opplæringsmateriell for helsepersonell er rettet mot økt bevissthet om at det kan oppstå problemer med effekt etter bruk av ATryn utenfor godkjent indikasjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at i hver medlemsstat der ATryn er markedsført, har all helsepersonell som forventes å foreskrive og bruke ATryn tilgang til eller blir forsynt med følgende utdanningspakke:

- opplæringsmateriell for leger (veiledning)
- preparatomtale

Opplæringsmateriell for leger skal inneholde følgende nøkkelementer:

- informasjon om dagens godkjente indikasjoner og populasjoner, inkludert det faktum at produktet ikke er indisert for pediatrik populasjon.
- informasjon om problemer med effekt som er tilknyttet bruk av ATryn utenfor godkjent indikasjon, spesielt hos pediatrik populasjon.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjennelse gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
<p>Protokoll GTC AT HD 012-04: En multisenter, multinasjonal studie som skal undersøke sikkerheten og effekten av antitrombin alfa hos pasienter med arvelig antitrombin(AT)- mangel i høyrisikosituasjoner for trombose.</p> <p>Resultatene av den fullførte studien GTC AT HD 012-04, og spesielt resultatene av studiene av gravide kvinner behandlet i perioden rundt fødselen, er blitt innsendt. Søknad om endring i markedsføringstillatelsen for å utvide indikasjonen og doseringen for gravide kvinner vil bli innsendt.</p>	31/03/2020
<p>Overvåking etter markedsføring</p> <p>a) Før lansering i et EU-medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen opprette et overvåkningsprogram etter markedsføringen for å samle inn følgende opplysninger om medfødt AT-mangel hos pasienter behandlet med ATryn</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demografi • Indikasjon • Dosering • Varighet av behandling • Tidligere behandling med ATryn • Bruk av antikoagulantia • Bivirkninger inkludert manglende effekt • Utvikling av antistoffer <p>Leger bør oppmuntres til å rekruttere pasienter til overvåkningsprogrammet. Resultatene av overvåkningen skal sendes til EU-RMP ved oppdatering eller på tidspunktet for den årligesikkerhetsvurderingen, avhengig av hva som kommer først.</p>	31/03/2018

<p>b) Før lansering i et EU-medlemsland, skal innehaver av markedsføringstillatelsen opprette et immunovervåkningsprogram og tilby leger antistoff-testing for anti-ATryn-antistoffer. Denne antistoff-testingen bør gis etter forespørsel fra leger og når innehaver av markedsføringstillatelsen mottar en rapport som tyder på en mulig immunreaksjon eller mangel på effekt.</p> <p>c) Innehaver av markedsføringstillatelsen skal forsikre seg om at materialet som gis til leger, gir opplysninger om oppfølging etter markedsføring og immunovervåkningsprogrammet.</p> <p>Denne oppfølgingen etter markedsføringen vil fortsette inntil 40 pasienter er rekruttert.</p>	
---	--

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG (1, 10 ELLER 25 HETTEGLASS)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ATryn 1750 IE pulver til infusjonsvæske, oppløsning
antitrombin alfa (rDNA)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder nominelt 1750 IE antitrombin alfa*. Etter rekonsituering inneholder 1 ml løsning 175 IE antitrombin alfa.

*rekombinant humant antitrombin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:
Glysin
Natriumklorid
Natriumsitrat

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver for oppløsning for infusjon (1750 IE)
1 hetteglass
10 hetteglass
25 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV_UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Kun til engangsbruk

Ubrukt legemiddel skal destrueres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies

3 Avenue des Tropiques

ZA de Courtaboeuf

91940 Les Ulis

Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/355/001

EU/1/06/355/002

EU/1/06/355/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglassetikett

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ATryn 1750 IE pulver til infusjonsvæske, oppløsning
antitrombin alfa (rDNA)
Til intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. UTLØPSDATO

EXP

5. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

6. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1750 IE antitrombin alfa

7. ANNET

Oppbevares i kjøleskap

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

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

ATryn 1750 IE pulver til infusjonsvæske, oppløsning antitrombin alfa (rDNA)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom noen av bivirkningene blir plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ATryn er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ATryn
3. Hvordan du bruker ATryn
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ATryn
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ATryn er og hva det brukes mot

ATryn inneholder antitrombin alfa som ligner naturlig forekommende humant antitrombin. I kroppen blokkerer antitrombin substansen trombin, som spiller en sentral rolle i blodkoaguleringsprosessen.

Hvis du har medfødt antitrombinmangel, er antitrombinnivået i blodet lavere enn normalt. Dette kan føre til en økt tendens til at det dannes propper i blodårene. Dette kan skje i blodårene i bena (dyp venetrombose) eller i en av de andre blodårene i kroppen (tromboembolisme). Under store operasjoner er det en økt risiko i tendensen til at det danner seg propper. Det er derfor viktig at blodets antitrombinnivå opprettholdes på et tilstrekkelig nivå i slike situasjoner.

Dette legemidlet brukes hos pasienter som har medfødt antitrombinmangel (medfødt lave nivåer av proteinet antitrombin). Det brukes når pasienter gjennomgår operasjoner for å forhindre problemer som skyldes at det dannes blodpropper i årene. Det gis vanligvis i tilknytning med heparin eller heparin med lav molekylvekt (et annet legemiddel som hjelper til med å forhindre blodpropper).

2. Hva du må vite før du bruker ATryn

Bruk ikke ATryn

- dersom du er allergisk overfor antitrombin alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor geiteprodukter, da antitrombin alfa er produsert i melken til transgeniske geiter gjennom rekombinant DNA-teknologi (rDNA).

Advarsler og forsiktighetsregler

Hvis du får elveblest, kløende striper eller vabler over hele huden, tetthet i brystet, hiving etter pusten (pustevansker), skal du umiddelbart kontakte legen, da dette kan være symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon. For å teste om du har fått en allergisk reaksjon kan det bli tatt blodprøver før og en tid etter at du er behandlet med ATryn.

Barn og ungdom

Det er ingen tilgjengelig informasjon om bruk av ATryn hos pasienter som er yngre enn 18 år. Dette legemidlet skal derfor ikke brukes hvis du er under 18 år gammel.

Andre legemidler og ATryn

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Når ATryn brukes sammen med heparin (en medisin som motvirker dannelsen av blodpropper), eller en annen medisin mot blodlevring, kan det øke faren for blødning. Legen vil derfor nøye overvåke bruken av dette legemidlet når det gis sammen med legemidler som motvirker dannelsen av blodpropper.

Graviditet og amming

ATryn er ikke indisert til bruk hos gravide kvinner.

Det er ikke kjent om det utskilles i morsmelk. Det anbefales derfor ikke å amme under behandling med ATryn.

ATryn inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 1,65 mmol (eller 37,9 mg) natrium per hetteglass. Dette må tas hensyn til hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

3. Hvordan du bruker ATryn

Behandlingen vil innledes under tilsyn av en lege som har erfaring i pleie av pasienter med en medfødt antitrombinmangel.

Helsepersonellet vil tilberede en oppløsning med antitrombin alfa som skal gis direkte inn i en blodåre. For å forhindre at det dannes blodpropper vil du få legemidlet til legen fastslår at det er trygt å avslutte behandlingen.

Dersom du tar for mye av ATryn

Legen vil bestemme hvordan du skal behandles dersom du får bivirkninger.

Dersom du avbryter behandling med ATryn

Rådfør deg med legen om muligheten for å avbryte behandlingen.

Spør legen dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan ATryn forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Hvis du får utslett, kløende striper eller merker på huden, tetthet i brystet, hvesing (tungpusthet), må du straks kontakte legen siden dette kan være symptomer på alvorlige allergiske reaksjoner.

I studier med ATryn er det rapportert følgende bivirkninger:

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer er:

- kløe på infusjonsstedet
- svimmelhet
- hodepine
- blødning (på infusjonsstedet eller etter operasjon)
- kvalme.

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 personer) er:

- varmfølelse
- reaksjoner på infusjonsstedet, f.eks. smerter, blåmerker og rødhet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ATryn

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Uåpnede hetteglass:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på eskens og hetteglassets etikett etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Rekonstituerte/fortynnede oppløsninger:

Legemidlet skal brukes innen 8 timer etter tilberedning.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal dette legemidlet, etter rekonstituering, anvendes umiddelbart. Kjemisk og fysisk stabilitet har blitt vist i 3 timer etter rekonstituering og 8 timer etter fortynning ved en temperatur på under 25 °C.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ATryn

Virkestoffet er antitrombin alfa*: 1750 IE. Etter rekonstituering inneholder 1 ml løsning 175 IE antitrombin alfa.

Den spesifikke aktiviteten av ATryn er ca. 7 IE/mg protein.

*rekombinant humant antitrombin produsert i melken fra transgene geiter med rekombinant DNA teknologi (rDNA)

De andre innholdsstoffene er: glysin, natriumklorid, natriumsitrat

Hvordan ATryn ser ut og innholdet i pakningen

ATryn leveres som pulver til infusjonsvæske, oppløsning (1750 IE pulver i hetteglass).

Pulveret er hvitt til off-white.

Pakningsstørrelser på 1, 10 eller 25 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Dette legemidlet er kun ment for engangsbruk.

Rekonstituering/fortynning

Hetteglass skal ha en temperatur på under 25 °C før rekonstituering. Pulveret skal rekonstitueres med 10 ml vann for injeksjon (WFI), injisert ved sideveggen på hetteglasset og lett rørt rundt (ikke ristet) for å unngå skumdannelse.

Den rekonstituerte løsningen skal kontrolleres visuelt for partikler og/eller misfarging før administrering. Oppløsningen skal være litt gul, klar til lett opaliserende. Ikke bruk oppløsninger som er uklare eller som inneholder avleiringer.

Hetteglassene skal brukes umiddelbart og ikke mer enn 3 timer etter rekonstituering

Normal natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 % w/v) kan tilsettes for å fortynne til en konsentrasjon som er egnet til administrasjon.

Administrering

Når det er helt oppløst, skal det rekonstituerte legemidlet trekkes inn i en steril engangssprøyte. Det rekonstituerte legemidlet skal administreres med intravenøs infusjon ved hjelp av en steril engangssprøyte eller infusjonspose med in-line filter, f.eks. et metylcellulosefilter med en 0,22 mikron porestørrelse. Innholdet i infusjonssprøytene eller fortynnet oppløsning i infusjonsposer må administreres umiddelbart og ikke mer enn 3 timer etter rekonstituering. Hvis fortynnet, skal løsningen som er forberedt i infusjonsposer administreres umiddelbart og innen 8 timer etter fortynning. Kompatibilitet med PVC-infusjonsslanger med in-line filter er bekreftet.

Destruksjon

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Det terapeutiske målet med behandling med antitrombin alfa er å øke til, og opprettholde, antitrombinaktivitet mellom 80 – 120 % (0,8 – 1,2 IE/ml) så lenge behandlingen varer.

Innledende behandling starter med en bolusdose som har et antitrombin-aktivitetsnivå på 100 % som mål. Denne innledende dosen er basert på kroppsvekt og på antitrombinaktivitetsnivået før behandling.

Nødvendig innledende dose bestemmes ved hjelp av følgende formel:

Innledende dose (IE) = [(100 – pasientens AT-aktivitetsnivå før behandling i %) / 2,28] x kroppsvekt i kg

Normal innledende dose hos kirurgiske pasienter (baseline AT-aktivitet 50 %, kroppsvekt 75 kg) med medfødt antitrombinmangel i kliniske risikosituasjoner er 20-25 IE/kg kroppsvekt. Den innledende dosen skal gis som en 15 minutters infusjon, umiddelbart etterfulgt av start på vedlikeholdsinfusjon.

Nødvendig vedlikeholdsdose for kirurgiske pasienter gis som kontinuerlig infusjon, og bestemmes ved hjelp av følgende formel:

Vedlikeholdsdose (IE/time) = [(100 – pasientens AT-aktivitetsnivå før behandling i %) /10,22] x kroppsvekt i kg

Normal vedlikeholdsdose hos kirurgiske pasienter med medfødt antitrombinmangel i kliniske risikosituasjoner er 4-5 IE/kg/t. Ved tilstander med stort forbruk (f.eks. større kirurgiske inngrep, samtidig bruk av heparin) kan den faktiske dosen være høyere. Se anbefalingene for terapeutisk overvåkning og dosejustering nedenfor. Behandlingen skal fortsette til risikoen for venøs tromboembolisme er redusert og/eller når det er etablert en effektiv oppfølgende antikoagulasjon.

Terapeutisk overvåkning og dosejustering

Dosen skal justeres på grunnlag av laboratoriemålinger på antitrombin-aktivitet. Respons kan variere fra pasient til pasient med oppnåelse av forskjellig nivå på *in vivo* restitusjon og forskjellige halveringstider. Hyppig evaluering av antitrombin-aktivitet og dosejusteringer kan være nødvendig ved behandlingsstart og rett etter operasjon.

Etter at infusjon er startet med vedlikeholdsdose, skal det tas blodprøve med tanke på AT-aktivitetsnivå 45 minutter etter starten på infusjon av bolusdosen. Hvis AT-aktivitetsnivå er mellom 80 % og 120 % (0,8- 1,2 IE/ml), er det ikke nødvendig med dosejustering. I tilfelle AT-aktivitetsnivået er under 80 %, skal vedlikeholdsinfusjonshastigheten økes med 50 %. I tilfelle AT-aktivitetsnivået er over 120 %, skal infusjonshastigheten reduseres med 30 %. Kontroller AT-aktivitetsnivået 30 minutter etter eventuell endring i infusjonshastighet, eller 4 timer etter en verdi innenfor målområdet. Senere skal antitrombin-aktiviteten sjekkes 1-2 ganger pr.dag, og dosejusteringer gjøres tilsvarende. Antitrombin-aktivitetsnivået skal opprettholdes over 80 % så lenge behandlingen varer, med mindre kliniske opplysninger indikerer et annet effektivt nivå.

Det er mulig at operasjonsprosedyren vil ha innflytelse på AT-aktivitetsnivået. Derfor skal AT-aktivitetsnivået sjekkes en gang til etter operasjonen. I tilfelle aktivitetsnivået er under 80 %, kan det gis en 15 minutters bolusinfusjon for raskt å gjenopprette AT-aktivitetsnivået. Dosen kan beregnes ved hjelp av postkirurgisk AT-aktivitet i formelen for innledende dose ovenfor.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ATryn hos barn og unge (< 18 år) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Pediatriske antitrombinnivåer kan være annerledes enn hos voksne, særlig hos nyfødte.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Den innledende dosen skal gis som en 15 minutters infusjon, umiddelbart etterfulgt av start på vedlikeholdsinfusjon.