

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ATryn 1750 IE pulver till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller nominellt 1750 IU* antitrombin alfa**.

Efter rekonstitution innehåller 1 ml lösning 175 IE antitrombin alfa.

Den specifika aktiviteten hos ATryn är cirka 7 IE/mg protein.

* styrka (IE) bestäms genom att använda European Pharmacopoeial chromogenic:s analys.

** rekombinant form av humant antitrombin som framställs i mjölk från transgena getter med rekombinant DNA-teknik (rDNA).

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 38 mg (1.65 mmol) natrium per 10 ml injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska

Pulvret är vitt till benvitt.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För profylax mot venös tromboemboli vid operationer på vuxna patienter med kongenital antitrombinbrist. Det ges normalt tillsammans med heparin eller lågmolekylärt heparin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska påbörjas under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med kongenital antitrombinbrist.

Dosering

På grund av skillnader i farmakokinetiken hos antitrombin alfa och antitrombin i plasma ska behandling ske i enlighet med de specifika dosrekommendationer som är beskrivna nedan. Vid behandling av kongenital antitrombinbrist ska dos och behandlingstid individualiseras för varje patient och hänsyn tagas till förekomst av tromboemboli hos släktingar, aktuella kliniska riskfaktorer och laboratorieanalyser.

Antalet enheter av antitrombin alfa som administreras uttrycks i internationella enheter (IE), som hänför sig till nuvarande WHO-standard för antitrombin koncentrat. Antitrombin (AT) -aktivitet i plasma uttrycks antingen i procent (i relation till human plasma) eller i internationella enheter (i

relation till internationell standard för antitrombin i plasma). En internationell enhet (IE) antitrombinaktivitet motsvarar mängden antitrombin i 1 ml normal human plasma. Beräkning av den erforderliga dosen antitrombin alfa baseras på antitrombinaktiviteten i plasma före behandlingen och på kroppsvikten.

Det terapeutiska målet för behandling med antitrombin alfa är att höja till och bibehålla antitrombinaktiviteten mellan 80–120 % av normal aktivitet (0,8–1,2 IE/ml) under hela behandlingen.

Den initiala behandlingen börjar med en bolusdos med sikte på en antitrombinaktivitetsnivå på 100 %. Denna initiala bolusdos baseras på kroppsvikt och på antitrombinaktivitetsnivån före behandling.

Den nödvändiga bolusdosen kan uppskattas med hjälp av följande formel:

Bolusdos (IE) = [(100 – patientens AT-aktivitetsnivå före behandling i %) / 2,28] x kroppsvikt i kg

En vanlig bolusdos hos kirurgiska patienter (AT-aktivitet vid baslinjen 50 %, kroppsvikt 75 kg) med kongenital antitrombinbrist i kliniska risksituationer är 20–25 IE/kg kroppsvikt. Bolusdosen ska ges som en 15 minuters infusion omedelbart följd av start av underhållsinfusionen.

Den erforderliga underhållsdosen för kirurgiska patienter ges som en kontinuerlig infusion och kan uppskattas med hjälp av följande formel:

Underhållsdos (IE/tim) = [(100 – patientens AT-aktivitetsnivå före behandling i %) / 10,22] x kroppsvikt i kg

En vanlig underhållsdos hos kirurgiska patienter med kongenital antitrombinbrist i kliniska risksituationer är 4–5 IE/kg/h. Under allvarliga tillstånd (t.ex. stora operationer, samtidig användning av heparin) kan dosbehovet vara högre. Se terapeutisk övervakning och rekommendationer för dosjustering här nedan. Behandlingen ska fortsättas till risken för venös tromboemboli minskas och/eller tills effektiv efterföljande antikoagulation har uppnåtts.

Terapeutisk övervakning och dosjustering

Dosen ska justeras på basis av laboratoriemätningar av antitrombinaktivitet. Svaret kan variera individuellt med avseende på utbyte och halveringstider. Frekventa analyser av antitrombinaktivitet och dosjusteringar är särskilt viktigt i början av en behandling och strax efter operation.

Efter påbörjad infusion av underhållsdosen ska blod för AT-aktivitetsnivåer tagas 45 minuter efter påbörjad infusion av bolusdosen. Om AT-aktivitetsnivån är mellan 80 % och 120 % (0,8–1,2 IE/ml) behövs inte någon dosjustering. Om AT-aktivitetsnivån är lägre än 80 %, öka då underhållsdostakten med 50 %. Om AT-aktivitetsnivån är högre än 120 %, minska då infusionstakten med 30 %. Kontrollera AT-aktivitetsnivån 30 minuter efter varje förändring av infusionstakten eller fyra timmar efter ett värde inom målområdet. Därefter ska antitrombinaktiviteten kontrolleras 1–2 gånger per dag och dosjusteringar göras i enlighet därmed. Antitrombinaktivitetsnivån ska hållas över 80 % så länge behandlingen varar, såvida inte kliniska omständigheter talar för en annan målnivå.

Det är möjligt att den kirurgiska proceduren kan komma att påverka AT-aktivitetsnivåerna. Därför ska ytterligare kontroll av AT-aktivitetsnivån göras efter operationen. Om aktivitetsnivån är under 80 % kan en 15 minuters bolusinfusion av antitrombin ges för att snabbt återställa AT-aktivitetsnivån. Dosen kan beräknas med hjälp av den aktuella AT-aktiviteten och bolusdosformeln ovan.

Pediatrik population

Säkerheten och effektiviteten vid användning av ATryn hos barn och ungdomar (<18 år) har inte fastställts. Inga data är tillgängliga. Pediatrika antitrombinnivåer kan skilja sig från vuxna nivåer, i synnerhet hos nyfödda.

Administreringsätt

För intravenös användning.

Bolusdosen ska ges som en 15 minuters infusion, direkt åtföljd av att underhållsinfusionen påbörjas.

För anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något innehållsämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot getprotein eller getmjölkkomponenter.

4.4 Varningar och försiktighet

Reaktioner med överkänslighet

Liksom för alla intravenösa proteinprodukter kan överkänslighetsreaktioner av allergisk typ förekomma. Patienterna måste övervakas noga och man måste vara observant på eventuella symtom under hela infusionsperioden. Patienterna ska informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner såsom nässelutslag, allmän urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi. Om dessa symtom uppkommer efter administreringen ska läkare kontaktas. I fall av chock ska man ge medicinsk standardbehandling.

Patienter som behandlas med detta läkemedel ska övervakas avseende eventuella kliniska immunologiska reaktioner. Antikroppsstatus ska kontrolleras och rapporteras.

Erfarenheten av upprepad behandling med detta läkemedel är mycket begränsad. Noggrann övervakning med avseende på immunologiska reaktioner är särskilt viktig i sådana situationer.

Graviditet

På grund av skillnader i de farmakokinetiska egenskaperna hos ATryn hos gravida respektive icke-gravida patienter, kan inga dosrekommendationer ges för behandling under graviditet eller peripartumperioden.

Samtidig användning av andra antikoagulantia

Klinisk och biologisk övervakning när antitrombin används tillsammans med heparin, lågmolekylärt heparin eller andra antikoagulantia som förstärker antitrombins antikoagulationsaktivitet:

- För att anpassa dosen av antikoagulant korrekt och undvika alltför stor hypokoagulabilitet måste regelbundna kontroller av antikoagulationen (APTT) göras, och där så är lämpligt anti-faktor Xa-aktivitet), med täta intervall och i synnerhet under de första minuterna/timmarna efter start av antitrombinanvändning.
- Antitrombinnivåerna ska mätas dagligen för att justera den individuella dosen. Risken för minskade antitrombinnivåer genom utdragen behandling med ett icke fraktionerat heparin ska beaktas.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 1,65 mmol (eller 37,9 mg) natrium per injektionsflaska. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Antitrombinersättning under administrering av antikoagulantia som förstärker antitrombins antikoagulationsaktivitet (t.ex. heparin, lågmolekylärt heparin), kan öka risken för blödning. Halveringstiden för rekombinant antitrombin kan förändras med samtidig behandling med sådana läkemedel på grund av ändrad antitrombinomsättning. Således måste samtidig administrering av

antitrombin med heparin, lågmolekylärt heparin eller andra antikoagulantia som förstärker antitrombins antikoagulationsaktivitet till en patient med ökad blödningsrisk övervakas kliniskt och biologiskt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Ett fåtal kliniska data är tillgängliga beträffande användningen av antitrombin alfa hos gravida kvinnor. Tillgängliga data tyder inte på några skadliga effekter på mor eller barn. Djurstudier utförda på råttor indikerade inga skadliga effekter på förlossning, embryonal/foetal eller postnatal utveckling. På grund av skillnaden i detta läkemedels farmakokinetiska egenskaper hos gravida respektive icke-gravida patienter kan för närvarande några dosrekommendationer under graviditet ej ges (se avsnitt 4.4). Antitrombin alfa bör därför inte användas hos gravida kvinnor.

Amning

Det är okänt om antitrombin alfa eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Risk för det diande barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om att antingen avbryta amningen eller avbryta/avhålla sig från ATryn-behandlingen med tanke på de fördelar amningen innebär för barnet och behandlingens fördelar för kvinnan.

Fertilitet

Det finns ingen information om vilken inverkan antitrombin alfa möjligen kan ha på fertiliteten hos män och kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De vanligast rapporterade negativa reaktioner som observerats vid kliniska försök är yrsel, huvudvärk, blödning, illamående, blödning på venpunktstället, blödning efter ingreppet och rinnande sår.

De allvarligaste rapporterade negativa reaktioner som observerats vid kliniska försök är blödning och blödning efter ingreppet.

Tabulerad lista över negativa reaktioner

I kliniska försök utförda på patienter med kongenital antitrombinbrist (n=35) rapporterades en mild oönskad effekt, ”klåda på applikationsstället”, i samband med behandling med ATryn.

I andra kliniska studier på hjärtopererade patienter med förvärvad antitrombinbrist (n=118) och friska försökspersoner (n=102), finns de biverkningar som rapporterats ha samband med behandling med ATryn som iaktogs mer än en gång listade efter systemorganklass i tabellen nedan.

Ogynnsamma reaktioner visas nedan enligt systemorganklass och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$).

MedDRA SOC	Frekvens-kategori	Ogynnsamma reaktioner
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel huvudvärk
Blodkärl	Vanliga	Blödning
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
Allmänna symtom och/eller symtom vid	Vanliga	Blödning på venpunktionsstället

administreringsstället	Mindre vanliga	Värmekänsla Rodnad på infusionsstället Smärta på infusionsstället Utslag på infusionsstället Blåmärken på venpunktionsstället
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Blödning efter behandlingen Sårsekretion

Inga antikroppar mot antitrombin alfa har upptäckts upp till 90 dagar efter behandling med ATryn.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antitkoagulantia: heparingrupp. ATC-kod B01AB02

Funktionsmekanism

Antitrombin, ett 58 kD, 432 aminosyraglykoprotein, tillhör superfamiljen serpin (serinproteashämmare). Det är en av de viktigaste naturliga hämmarna av blodkoagulationen. De starkast hämmade faktorerna är trombin och faktor Xa, men även faktorer för kontaktaktivering, intrinsic system faktor VIIa/vävnadsfaktorkomplex. Antitrombinaktiviteten ökas kraftigt av heparin och heparins antikoagulationseffekter är beroende av närvaron av antitrombin.

Antitrombin innehåller två funktionellt viktiga domäner. Den första innefattar det reaktiva centret och utgör ett klyvningsställe för proteinaser såsom trombin, en förutsättning för bildandet av ett stabilt proteinashämmarkomplex. Den andra är en glykosaminoglykan-bindande domän som svarar för interaktionen med heparin och besläktade substanser, vilka påskyndar inhiberingen av trombin. De koagulationshämmande enzymkomplexen avlägsnas genom det retikulo-endoteliala systemet.

Normal antitrombinaktivitet hos vuxna är 80–120 % (0,8–1,2 IE/ml) och nivåerna hos nyfödda ligger på cirka 40–60 % (0,4–0,6 IE/ml).

Klinisk effekt och säkerhet

I en formell klinisk studie där man använde sig av en serie duplex-ultraljudsundersökningar, visades antitrombin alfa vara effektivt när det gällde att hindra tromboemboliska tillstånd hos fjorton patienter med kongenital antitrombinbrist i kliniska högrisksituationer. Ytterligare uppgifter har hämtats från ett antal patienter i ett compassionate use-program.

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”villkorat godkännande”. Detta innebär att ytterligare erfarenhet om detta läkemedel förväntas. European Medicines Agency kommer att granska ny information om produkten varje år och uppdatera denna SmPC om det är nödvändigt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering av ATryn (intravenös bolusdos på 50 IE/kg eller 100 IE/kg kroppsvikt) till patienter med kongenital antitrombinbrist utan kliniska symtom på trombos, och som inte använde

heparin, var det stegvis ökande tillfrisknandet $2,07 \pm 1,54$ %/IE/kg kroppsvikt (genomsnitt \pm SD). Populationsfarmakokinetiska parametrar för ATryn tagna från samma studie visade (genomsnitt \pm SD):

- Yta under kurvan: $587,88 \pm 1,63$ (% x h)
- Halveringstid för fördelning: $1,74 \pm 1,28$ h, halveringstid för utsöndrande: $10,16 \pm 1,28$ h.
- Genomsnittlig vistelsetid (MRT): $8,57 \pm 1,24$ h
- Clearance: $0,665 \pm 0,0493$ l/h (genomsnitt \pm SE)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycin
Natriumcitrat
Natriumklorid

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor: 4 år.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska denna medicinska produkt användas omedelbart efter beredning. Dock har kemisk och fysisk stabilitet påvisats under 3 timmar efter beredning och 8 timmar efter spädning vid temperatur som inte är över 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C -8°C).
För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver i en glasinjektionsflaska (typ I) med propp (silikoniserad bromobutylgummi) skyddad med försegling (aluminium) och snäpplock (plast).

Förpackningsstorlekar med 1, 10 eller 25 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

Beredning/spädning

Injektionsflaskorna ska tas ut i temperatur som inte överstiger 25 °C före beredning. Pulvret ska spädas med 10 ml vatten för injektioner injicerat längs injektionsflaskans sidvägg och snurras försiktigt (inte skakas) för att förhindra skumbildning.

Den färdigberedda lösningen ska inspekteras före administrering med avseende på fällningar och/eller missfärgning. Lösningen ska vara svagt gul, klar till svagt opalescent. Använd inte lösningar som är grumliga eller som har avlagringar.

Den färdigberedda lösningen ska användas omedelbart och inom 3 timmar efter beredning.

Normal koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %) kan tillsättas för att späda ut till en lämplig koncentration för administrering.

Administreringssätt

När den rekonstituerade produkten är helt löst kan den dras upp i en steril engångsspruta. Den rekonstituerade produkten ska administreras genom intravenös infusion med användning av en steril engångsspruta eller en infusionspåse med ett in-linefilter med porstorlek av 0,22 mikrometer. Innehållet i infusionspåtorna ska administreras omedelbart och inom 3 timmar efter beredningen. Om utspädd, ska lösningar som beretts i infusionspåsar administreras omedelbart och inom 8 timmar efter utspädningen. Kompatibilitet med PVC-infusionskanaler med in-line filter har upprättats.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/355/001-003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 juli 2006

Datum för den senaste förnyelsen: 15 juli 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen, Nederländerna

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel. (Se bilaga I: Översikt över produkttegenskaper, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan ATryn lanseras i respektive medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med respektive nationell behörig myndighet om innehållet i och formatet för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedia, distributionsmodaliteter och alla övriga aspekter av programmet.

Utbildningsmaterialet till hälso- och sjukvårdspersonal avser att öka medvetenhet om de potentiella problemen med effekt till följd av off label-användning av ATryn.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva och använda ATryn har tillgång till/föreses med följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial till läkare (guide)
- Produktresumé

Utbildningsmaterialet till läkare ska innehålla följande nyckelkomponenter:

- Information om godkända indikationer och avsedd population, inklusive informationen att läkemedlet inte är avsett för den pediatrika populationen.
- Information avseende problem med effekt som kan uppstå i samband med off label-användning av ATryn, särskilt i den pediatrika populationen.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET I UNDANTAGSFALL

Då detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14(8) förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodag
<p>Protokoll GTC AT HD 012-04: En multicenter, multinationell studie som bedömer säkerhet och effektivitet hos antitrombin alfa hos patienter med hereditär antitrombinbrist (AT) i högrisksituationer för trombos.</p> <p>Resultaten från den fullföljda studien GTC AT HD 012-04 och särskilt resultaten från undersökningarna av gravida kvinnor som behandlats under peripartumperioden har inlämnats. Ansökan om ändring av marknadsgodkännande med avseende på att utöka indikationen och doseringen för gravida kvinnor kommer att göras.</p>	31/03/2020
<p>1. Övervakning efter marknadsföring</p> <p>a) Före lansering i ett EU-land ska MAH skapa ett program för övervakning efter marknadsföring som ska samla in följande information om patienter med kongenital AT-brist som behandlas med ATryn.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demografi • Indikation • Posologi • Behandlingslängd • Tidigare behandling med ATryn • Användning av antikoagulanter • Biverkningar av läkemedel inklusive ineffektivitet • Utveckling av antikroppar <p>Läkare ska uppmanas att registrera patienter i övervakningsprogrammet och resultaten av övervakningen ska tillhandahållas i det som först inträffar av uppdateringen av EU-RMP eller vid den årliga utvärderingen.</p>	31/03/2018

- | | |
|---|--|
| <p>b) Före lansering i ett EU-land ska MAH skapa ett immunövervakningsprogram och tillhandahålla antikroppstestning för anti-ATryn antikroppar för läkare. Denna antikroppstestning ska erbjudas på begäran av läkare och när MAH får en rapport som tyder på en möjlig immunreaktion eller brist på effektivitet.</p> <p>c) MAH ska garantera att det material som tillhandahålls läkare ger information om övervakningsprogrammet efter marknadsföringen och immunövervakningsprogrammet.</p> | |
|---|--|

Övervakningen efter marknadsföring ska pågå till dess att 40 patienter har registrerats.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE KARTONG (1, 10 ELLER 25 INJEKTIONSFLASKOR)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

ATryn 1750 IE pulver till infusionsvätska, lösning
antitrombin alfa (rDNA)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

En injektionsflaska innehåller nominellt 1750 IE antitrombin alfa*. Efter beredning innehåller 1 ml lösning 175 IE antitrombin alfa.

* rekombinant humant antitrombin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:
Glycin
Natriumklorid
Natriumcitrat

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionslösning (1750 IE)
1 injektionsflaska,
10 injektionsflaskor
25 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Endast för engångsbruk.

All oanvänd medicinsk produkt ska kasseras i enlighet med lokala krav.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/355/001

EU/1/06/355/002

EU/1/06/355/003

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Etikett på injektionsflaska

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ATryn 1750 IE pulver till infusionsvätska, lösning
antitrombin alfa (rDNA)
För intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. BATCHNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1750 IE antitrombin alfa

6. ÖVRIGT

Förvaras i kylskåp

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

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

ATryn 1750 IE pulver till infusionsvätska, lösning antitrombin alfa (rDNA)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta din läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad ATryn är och vad det används för
2. Innan du använder ATryn
3. Hur du använder ATryn
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ATryn ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD ATryn ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

ATryn innehåller antitrombin alfa som liknar naturligt förekommande mänskligt antitrombin. Antitrombin blockerar trombin (ett ämne i kroppen som ingår i blodkoagulationsprocessen).

Om du har medfödd brist på antitrombin är antitrombinnivån i ditt blod lägre än normalt. Detta kan leda till en högre tendens till att blodproppar bildas i dina blodkärl. Dessa kan omfatta blodkärlen i benen (djup ventrombos) eller i andra kärl i kroppen (tromboemboli). I samband med större kirurgiska ingrepp blir denna tendens att bilda blodproppar ännu högre. Därför är det viktigt att antitrombinet i ditt blod hålls på en tillräckligt hög nivå i dessa situationer.

Detta läkemedel används hos patienter med medfödd antitrombinbrist (ärvda låga nivåer av proteinet antitrombin). Det används när patienterna genomgår kirurgiska ingrepp, i syfte att förhindra problem som orsakas av att blodproppar bildas i blodkärlen. Det administreras normalt tillsammans med heparin eller heparin med låg molekylvikt (ett annat läkemedel som hjälper till att förhindra blodproppar).

2. INNAN DU ANVÄNDER ATryn

Använd inte ATryn

- Om du är allergisk (överkänslig) mot antitrombin alfa eller något av övriga innehållsämnen i ATryn.
- Om du är allergisk mot getprodukter eftersom antitrombin alfa produceras i mjölken från genmanipulerade getter genom rekombinant DNA-teknik (rDNA).

Var särskilt försiktig med ATryn

Om du får nässelutslag, kliande upphöjning på huden, tryck över bröstet, väsande andning (svårt att andas), ska du omedelbart kontakta din läkare eftersom detta kan vara symtom på en allvarlig allergisk reaktion. För att testa om du har utvecklat en allergisk reaktion kan ett blodprov tas som testas före och någon tid efter att du har behandlats med ATryn.

Användning hos barn och ungdomar

Det finns ingen information om användning av ATryn hos patienter yngre än 18 år och därför ska du inte använda detta läkemedel om du är yngre än 18 år.

Användning av andra läkemedel

Tala om för din läkare om du tar, nyligen tagit eller kan tänkas ta några andra mediciner. När ATryn används tillsammans med heparin (ett läkemedel mot blodpropp) eller andra liknande läkemedel, kan detta öka risken för blödning. Din läkare kommer därför noga att kontrollera användningen av detta läkemedel när det ges tillsammans med läkemedel mot blodpropp.

Graviditet och amning

ATryn är inte avsett för gravida kvinnor. Det är inte känt om ATryn passerar över i bröstmjolk. Amning rekommenderas därför inte under behandling med detta läkemedel.

ATryn innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 1,65 mmol (eller 37,9 mg) natrium per injektionsflaska. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

3. HUR DU ANVÄNDER ATryn

Din behandling kommer att påbörjas under överinseende av en läkare med erfarenhet av vård av patienter med en medfödd antitrombinbrist. Sjukvårdspersonal kommer att göra i ordning en lösning av ATryn som ska administreras genom din ven. I syfte att skydda dig mot eventuella blodproppar kommer läkemedlet att administreras fortlöpande tills din läkare fastställer att det är säkert att upphöra med behandlingen.

Om du har använt för stor mängd av ATryn

Läkaren kommer att behandla dig på lämpligt sätt om du får några biverkningar.

Om du har glömt att använda ATryn

Ej relevant.

Om du slutar att använda ATryn

Diskutera möjligheten att avsluta behandlingen med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta din läkare.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan ATryn orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Om du drabbas av nässelfeber, kliande ränder eller strimmor på huden, åtstramning i bröstet eller väsande andning (svårt att andas) ska du omedelbart kontakta din läkare, eftersom dessa kan vara symtom på en allvarlig allergisk reaktion.

I studier med ATryn har följande biverkningar rapporterats:

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare) omfattar:

- klåda vid infusionsstället
- yrsel
- huvudvärk
- blödning (vid infusionsstället eller efter ingreppet)
- illamående

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) omfattar:

- värmekänsla
- reaktioner vid infusionsstället, t.ex. smärta, blåmärken och rodnad

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. HUR ATryn SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Oöppnade injektionsflaskor:

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen efter bokstäverna ”Utg.dat”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Färdigberedda /utspädda lösningar:

Produkten ska användas inom 8 timmar efter beredning.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska denna medicinska produkt omedelbart användas efter beredning. Dock har kemisk och fysisk stabilitet påvisats under 3 timmar efter beredning och 8 timmar efter spädning vid temperatur som inte är över 25 °C.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är antitrombin alfa*: 1750 IE. Efter beredning innehåller 1 ml lösning 175 IE antitrombin alfa.

Den specifika aktiviteten för ATryn är ungefär 7 IE/mg protein.

* rekombinant form av humant antitrombin som framställs i mjölk från transgena getter med rekombinant DNA-teknik (rDNA).

Övriga innehållsämnen är: glycin, natriumklorid, natriumcitrat

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar:

ATryn tillhandahålls som pulver till infusionsvätska, lösning (1750 IE pulver i injektionsflaska, förpackningsstorlekar är 1, 10 eller 25).

Pulvret är vitt till benvitt

Förpackningsstorlekar på 1, 10 eller 25 injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare

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

MedImmune Pharma BV Lagelandseweg 78 6545 CG Nijmegen, Nederländerna

Denna bipacksedel godkändes senast

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”villkorat godkännande”.

Detta innebär att ytterligare erfarenhet om detta läkemedel förväntas.

Europeiska läkemedelsmyndigheten kommer att granska all ny information som kan bli tillgänglig varje år och uppdatera informationen till användaren om det är nödvändigt.

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

Beredning/spädning

Injektionsflaskorna ska tas ut i temperatur som inte överstiger 25 °C före beredning. Pulvret ska beredas med 10 ml vatten för injektioner injicerat längs injektionsflaskans sidvägg och snurras försiktigt (inte skakas) för att förhindra skumbildning.

Den färdigberedda lösningen ska inspekteras före administrering med avseende på fällningar och/eller missfärgning. Lösningen ska vara svagt gul, klar till svagt opalescent. Använd inte lösningar som är grumliga eller som har avlagringar.

Injektionsflaskorna ska användas omedelbart och inom 3 timmar efter beredning.

Normal koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %) kan tillsättas för att späda ut till en lämplig koncentration för administrering.

Administreringssätt

När den rekonstituerade produkten är helt löst kan den dras upp i en steril engångsspruta. Den rekonstituerade produkten ska administreras genom intravenös infusion med användning av en steril engångsspruta eller en infusionspåse med ett in-linefilter med porstorlek av 0,22 mikrometer. Innehållet i infusionspåtorna ska administreras omedelbart och inom 3 timmar efter beredning. Om utspädd, ska lösningar som beretts i infusionspåsar administreras omedelbart och inom 8 timmar efter utspädningen. Kompatibilitet med PVC-infusionskanaler med in-linefilter har upprättats.

Kassering

Ej använd medicinsk produkt och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Det terapeutiska målet för behandling med antitrombin alfa är att höja till, och bibehålla antitrombinaktiviteten mellan 80–120 % (0,8–1,2 IE/ml).

Den initiala behandlingen inleds med en bolusdos med sikte på en antitrombinaktivitetsnivå på 100 %. Den initiala bolusdosen baseras på kroppsvikt och på antitrombinaktivitetsnivån före behandling.

Den nödvändiga bolusdosen kan uppskattas med hjälp av följande formel:

$$\text{Bolusdos (IE)} = [(100 - \text{patientens AT-aktivitetsnivå före behandling i \%}) / 2,28] \times \text{kroppsvikt i kg}$$

En vanlig bolusdos hos kirurgiska patienter (AT-aktivitet vid baslinjen 50%, kroppsvikt 75 kg) med kongenital antitrombinbrist i kliniska risksituationer är 20–25 IE/kg kroppsvikt. Bolusdosen ska ges som en 15 minuters infusion omedelbart följd av start av underhållsinfusionen.

Den erforderliga underhållsdosen för kirurgiska patienter ges som en kontinuerlig infusion och kan uppskattas med hjälp av följande formel:

Underhållsdos (IE/tim) = [(100 – patientens AT-aktivitetsnivå före behandling i %) /10,22] x kroppsvikt i kg

En vanlig underhållsdos hos kirurgiska patienter med kongenital antitrombinbrist i kliniska risksituationer är 4–5 IE/kg/h. Under allvarliga tillstånd (t.ex. stora operationer, samtidig användning av heparin) kan dosbehovet vara högre. Se terapeutisk övervakning och rekommendationer för dosjustering nedan. Behandlingen ska fortsättas till risken för venös tromboemboli minskas och/eller tills effektiv efterföljande antikoagulation har uppnåtts.

Terapeutisk övervakning och dosjustering

Dosen ska justeras på basis av laboriemätningar av antitrombinaktivitet. Svaret kan variera individuellt med avseende på utbyte och halveringstider. Frekventa analyser av antitrombinaktivitet och dosjusteringar är särskilt viktigt i början av en behandling och strax efter operation.

Efter påbörjad infusion av underhållsdosen ska blod för AT-aktivitetsnivåer tagas 45 minuter efter påbörjad infusion av bolusdosen. Om AT-aktivitetsnivån är mellan 80% och 120% (0,8–1,2 IE/ml) behövs inte någon dosjustering. Om AT-aktivitetsnivån är lägre än 80%, öka då underhållsdostakten med 50%. Om AT-aktivitetsnivån är högre än 120%, minska då infusionstakten med 30%. Kontrollera AT-aktivitetsnivån 30 minuter efter varje förändring av infusionstakten, eller fyra timmar efter ett värde inom målområdet. Därefter ska antitrombinaktiviteten kontrolleras 1-2 gånger per dag och dosjusteringar göras i enlighet därmed. Antitrombinaktivitetsnivån ska hållas över 80% så länge behandlingen varar, såvida inte kliniska omständigheter talar för en annan målnivå.

Det är möjligt att den kirurgiska proceduren kan komma att påverka AT-aktivitetsnivåerna. Därför ska ytterligare kontroll av AT-aktivitetsnivån göras efter operationen. Om aktivitetsnivån är under 80% kan en 15 minuters bolusinfusion av antitrombin ges för att snabbt återställa AT-aktivitetsnivån. Dosen kan beräknas med hjälp av den aktuella AT-aktiviteten och bolusdosformeln ovan.

Pediatrik population

Säkerheten och effekten vid användning av ATryn hos barn och ungdomar (<18 år) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Pediatriska antitrombinnivåer kan skilja sig från vuxna nivåer, i synnerhet hos nyfödda.

Administreringssätt

För intravenös användning.

Bolusdosen ska ges som en 15 minuters infusion, direkt åtföljd av att underhållsinfusionen påbörjas.