

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

ATryn 1.750 UI polvo para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene nominalmente 1750 UI* de antitrombina alfa**.

Tras su reconstitución, 1 ml de solución contiene 175 UI de antitrombina alfa.

La actividad específica de ATryn es aproximadamente de 7 UI/mg de proteína.

* potencia (UI) determinada según el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea.

** antitrombina recombinante humana producida en leche de cabras transgénicas por tecnología de ADN recombinante (ADNr).

Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene 38 mg (1,65 mmol) de sodio por vial de 10 ml.

Para ver la lista completa de excipientes, consulte la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

El polvo es de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ATryn está indicado para la profilaxis del tromboembolismo venoso en cirugía de pacientes adultos con deficiencia de antitrombina congénita. Se administra normalmente en combinación con heparina o heparina de bajo peso molecular.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con deficiencia de antitrombina congénita.

Posología

Debido a las diferencias farmacocinéticas de la antitrombina alfa y la antitrombina derivada de plasma, el tratamiento debe seguir las recomendaciones de dosis específicas descritas a continuación. En el tratamiento de la deficiencia de antitrombina congénita, la dosis y la duración del tratamiento deben ser individualizadas para cada paciente teniendo en cuenta la historia familiar en cuanto a acontecimientos tromboembólicos, los factores de riesgo clínico reales y la evaluación del laboratorio.

El número de unidades de antitrombina alfa administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar vigente de la OMS para el concentrado de antitrombina. La actividad antitrombina (AT) en plasma se expresa como porcentaje (relativo al plasma humano) o en Unidades Internacionales (relativas al Estándar Internacional para la antitrombina en plasma). Una Unidad Internacional (UI) de actividad antitrombina es equivalente a la cantidad de antitrombina en un ml de plasma humano normal. La dosis requerida de antitrombina alfa se calcula basándose en la actividad antitrombina del plasma pretratamiento y el peso corporal.

El objetivo terapéutico del tratamiento con antitrombina alfa es aumentar y mantener la actividad antitrombina entre el 80 – 120% de lo normal (0,8 – 1,2 UI/ml) durante el tratamiento.

El tratamiento inicial empieza con una dosis de carga suficiente para obtener un nivel de actividad antitrombina del 100%. Esta dosis de carga inicial se basa en el peso corporal y en el nivel de actividad antitrombina pretratamiento.

Se determina la dosis de carga requerida usando la fórmula siguiente:

Dosis de carga (UI) = [(100 – nivel de actividad de AT del paciente pretratamiento en %) / 2,28] x peso corporal en kg

La dosis de carga habitual en pacientes quirúrgicos (actividad de AT basal del 50%, peso corporal 75 kg) con deficiencia de antitrombina congénita en situaciones de riesgo clínico es de 20-25 UI/kg peso corporal. La dosis de carga debe administrarse en perfusión de 15 minutos seguida inmediatamente por el inicio de la perfusión de mantenimiento.

La dosis de mantenimiento requerida para los pacientes quirúrgicos se administra en perfusión continua y se determina usando la fórmula siguiente:

Dosis de mantenimiento (UI/hora) = [(100 – nivel de actividad de AT del paciente pretratamiento en %) / 10,22] x peso corporal en kg

La dosis de mantenimiento habitual en pacientes quirúrgicos con deficiencia de antitrombina congénita en situaciones de riesgo clínico es de 4-5 UI/kg/h. Durante los estados de elevado consumo (p.ej. cirugía mayor, uso concomitante de heparina) la dosis real puede ser más alta. Ver a continuación las recomendaciones de monitorización terapéutica y ajuste de la dosificación. El tratamiento debe continuar hasta que se haya reducido el riesgo de tromboembolismos venosos o cuando se haya establecido la anticoagulación eficaz de seguimiento.

Monitorización terapéutica y ajuste de la dosificación

La dosis debe ajustarse en base a las mediciones de laboratorio de la actividad antitrombina. La respuesta puede variar individualmente en cada paciente, logrando distintos niveles de recuperación *in vivo* y distintas semividas. Podrían ser necesarias evaluaciones frecuentes de actividad antitrombina y ajustes frecuentes de la dosificación al empezar el tratamiento y justo después de la cirugía.

Una vez iniciada la perfusión de la dosis de mantenimiento, debe extraerse sangre para comprobar los niveles de actividad AT 45 minutos después del inicio de la perfusión de la dosis de carga. En el caso de que el nivel de la actividad AT se encuentre entre el 80% y el 120% (0,8-1,2 UI/ml), no hace falta ajuste de dosificación. En el caso de que la actividad AT sea inferior al 80%, aumentar la velocidad de perfusión de mantenimiento en un 50%. En el caso de que la actividad AT sea superior al 120%, disminuir la velocidad de perfusión en un 30%. Compruebe el nivel de actividad AT a los 30 minutos después de cualquier cambio en la velocidad de perfusión, o cuatro horas después de alcanzar un valor dentro del rango terapéutico. Posteriormente, debe comprobarse la actividad antitrombina 1-2 veces al día y deben ajustarse las dosificaciones según convenga. Debe mantenerse el nivel de actividad antitrombina por encima del 80% durante todo el tratamiento a menos que datos clínicos especiales indicasen un nivel de efectividad diferente.

Es posible que el procedimiento quirúrgico influya en los niveles de actividad AT. Por consiguiente, debe hacerse una comprobación adicional del nivel de actividad AT después de la cirugía. En el caso de que el nivel de actividad sea inferior al 80% puede administrarse una perfusión en bolo de 15 minutos de AT para restablecer rápidamente el nivel de actividad AT. Puede calcularse la dosis usando la actividad AT posquirúrgica en la fórmula para el cálculo de la dosis de carga indicada anteriormente.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ATryn en niños y adolescentes (< 18 años). No hay datos disponibles. Los niveles pediátricos de antitrombina pueden diferir de los niveles adultos, particularmente en los neonatos.

Forma de administración

Vía intravenosa.

La dosis de carga se debe administrar en forma de perfusión de 15 minutos seguida inmediatamente por el inicio de la perfusión de mantenimiento.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a proteínas de la cabra o a componentes de la leche de cabra.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Al igual que con cualquier otro producto proteínico intravenoso, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Se requiere una estrecha monitorización y cuidadosa observación de los pacientes para detectar cualquier síntoma a lo largo del período de perfusión. Debe informarse a los pacientes de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad que incluirían erupciones cutáneas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si sufren estos síntomas tras la administración, deberán contactar con su médico. En caso de shock, deberá administrarse el tratamiento médico estándar.

En los pacientes tratados con este medicamento se deben controlar las posibles reacciones inmunológicas clínicas. Se debe monitorizar y registrar la determinación de anticuerpos.

La experiencia obtenida con el tratamiento repetido con este medicamento es muy escasa. Es especialmente importante en estas situaciones una estrecha vigilancia en lo que a reacciones inmunológicas se refiere.

Embarazo

Debido a las diferencias en las características farmacocinéticas de ATryn en pacientes embarazadas, con respecto a pacientes no embarazadas, no se puede recomendar una pauta posológica durante el embarazo o el parto.

Uso de anticoagulación concomitante

Monitorización clínica y biológica cuando se emplea antitrombina junto con heparina, heparina de bajo peso molecular u otros anticoagulantes que potencian la actividad anticoagulante de la antitrombina:

- Para ajustar adecuadamente la dosis del anticoagulante y evitar una hipocoagulabilidad excesiva, deben realizarse con regularidad controles del grado de anticoagulación (TTPA, y cuando proceda actividad antifactor Xa), a intervalos frecuentes y especialmente en los primeros minutos/horas después del inicio de la administración de antitrombina.
- Los niveles de antitrombina deben medirse diariamente a fin de ajustar la dosis individual. Debe tenerse en cuenta el riesgo de una disminución de los niveles de antitrombina como consecuencia de un tratamiento prolongado con heparina no fraccionada.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene 1,65 mmol (ó 37,9 mg) de sodio por vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

La sustitución de antitrombina durante la administración de anticoagulantes que potencian la actividad anticoagulante de la antitrombina (p.ej. heparina, heparina de bajo peso molecular) puede aumentar el riesgo de hemorragia. La semivida de la antitrombina recombinante puede ser alterada con el tratamiento concomitante con estos anticoagulantes debido a una producción alterada de antitrombina. Por lo tanto, debe monitorizarse clínica y biológicamente la administración simultánea de antitrombina con heparina, heparina de bajo peso molecular u otros anticoagulantes que potencian la actividad anticoagulante de la antitrombina en un paciente con mayor riesgo de hemorragia.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de datos clínicos limitados relacionados con el uso de antitrombina alfa en mujeres embarazadas. Los datos disponibles no sugieren efectos dañinos a la madre ni al feto. Los estudios en animales realizados con ratas no sugieren efectos perjudiciales en el parto ni en el desarrollo embrional/fetal y posnatal. Sin embargo, debido a la diferencia de las características farmacocinéticas de este medicamento en pacientes embarazadas respecto a no embarazadas no puede darse ninguna recomendación para su dosificación en este momento (véase la sección 4.4). La antitrombina alfa, por tanto, no se debe usar en mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si antitrombina alfa o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No puede descartarse un riesgo para el lactante. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia materna o si interrumpir el tratamiento con ATryn o abstenerse del mismo, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el lactante y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No hay información disponible sobre los posibles efectos de antitrombina alfa en la fertilidad masculina y femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos son vértigo, cefalea, hemorragia, náuseas, hemorragia en el lugar de la venopunción, hemorragia postquirúrgica y secreción

en la herida. Las reacciones adversas más graves observadas en los ensayos clínicos son hemorragia y hemorragia postquirúrgica.

Tabla de reacciones adversas

En los ensayos clínicos en los que participaron pacientes con deficiencia de antitrombina congénita (n=35) se notificó una leve reacción adversa de «prurito en el lugar de aplicación» como relacionada con el tratamiento con ATryn. En otros ensayos clínicos con pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con deficiencia adquirida de antitrombina (n=118) y voluntarios sanos (n=102), las reacciones adversas que se describieron relacionadas con el tratamiento con ATryn, y que fueron observadas en más de una ocasión, se enumeran por la Clasificación por Órganos y Sistemas en la tabla siguiente. A continuación se detallan las reacciones adversas de acuerdo con la Clasificación por Órganos y Sistemas y la frecuencia absoluta. Las frecuencias se dividen en: frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Clasificación por Órganos y Sistemas MedDRA	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Vértigo Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuente	Hemorragia
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Hemorragia en el lugar de la venopunción
	Poco frecuente	Sensación de calor Eritema en el lugar de perfusión Dolor en el lugar de perfusión Erupción en el lugar de perfusión Hematomas en el lugar de la venopunción
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuente	Hemorragia postquirúrgica Secreción en la herida

No se han detectado anticuerpos a la antitrombina alfa hasta 90 días después del tratamiento con ATryn.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos: grupo de heparina. Código ATC: B01AB02.

Mecanismo de acción

Antitrombina, una glicoproteína de 58 kD de 432 aminoácidos, pertenece a la superfamilia de la serpina (inhibidor de las serin-proteasas). Es uno de los inhibidores naturales de la coagulación de la sangre más importantes. Los factores más intensamente inhibidos son la trombina y el Factor Xa, pero también inhibe la activación de los factores de contacto, el sistema intrínseco y el Factor VIIa/complejo factor tisular. La actividad antitrombina se ve muy aumentada por la heparina y los efectos anticoagulantes de la heparina dependen de la presencia de antitrombina.

La antitrombina contiene dos dominios funcionalmente importantes. El primero contiene el centro reactivo y proporciona un lugar de segmentación para proteinasas como la trombina, requisito previo para formar un complejo inhibidor-proteinasa estable. El segundo es un dominio de unión a glicosaminoglicanos responsable de la interacción con la heparina y sustancias relacionadas, que acelera la inhibición de la trombina. Los complejos enzimáticos inhibidores de la coagulación son eliminados por el sistema reticuloendotelial.

La actividad antitrombina normal en adultos es del 80 - 120% (0,8-1,2 UI/ml) y los niveles en los neonatos son aproximadamente del 40 - 60% (0,4-0,6 UI/ml).

Eficacia y seguridad clínicas

En un ensayo clínico formal que empleó exámenes de ultrasonido Duplex, se observó que la antitrombina alfa era eficaz en la prevención de acontecimientos tromboembólicos en catorce pacientes con deficiencia de antitrombina congénita en situaciones de alto riesgo clínico. Se han obtenido resultados adicionales en otra serie de pacientes participantes en un programa de uso compasivo.

Este medicamento se ha autorizado bajo “circunstancias excepcionales”. Esto significa que, debido a la rareza de la enfermedad, no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará toda la información nueva que pueda estar disponible cada año y esta Ficha Técnica (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravenosa de ATryn (dosis «en bolo» intravenoso de 50 UI/kg o 100 UI/kg de peso corporal) a pacientes con deficiencia de antitrombina congénita sin síntomas clínicos de trombosis, sin usar heparina, el incremento de recuperación fue de $2,07 \pm 1,54$ %/UI/kg de peso corporal (media \pm DS). Los parámetros farmacocinéticos de la población para ATryn derivados del mismo estudio fueron (media \pm DS):

- Área bajo la curva: $587,88 \pm 1,63$ (% x h)
- Semivida de distribución: $1,74 \pm 1,28$ h, semivida de eliminación: $10,16 \pm 1,28$ h.
- Tiempo de residencia media (MRT) $8,57 \pm 1,24$ h
- Aclaramiento: $0,665 \pm 0,0493$ l/h (Media \pm ES)

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicina
Citrato de sodio
Cloruro de sodio

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir: 4 años.

Tras la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, este medicamento debe usarse inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado una estabilidad física y química durante 3 horas después de la reconstitución y de 8 horas después de una dilución, a una temperatura no superior a 25 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Polvo en un vial de vidrio (tipo I) con un tapón (goma de bromobutilo siliconada), y cerrado con un sello (aluminio) y una cubierta “flip-off” (plástico).

Tamaños de los envases de 1, 10 o 25 viales.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Este medicamento está destinado para un solo uso.

Reconstitución/dilución

Llevar los viales a temperatura no superior a 25 °C antes de su reconstitución.

Reconstituir el polvo con 10 ml de agua para inyectables, inyectándolos de manera que fluyan sobre las paredes del vial y agitar suavemente (no sacudir) para evitar la formación de espuma. Inspeccionar visualmente el medicamento reconstituido para comprobar si hay partículas y aparición de color antes de administrarlo. La solución debe ser ligeramente amarilla, entre transparente y ligeramente opalescente. No usar soluciones turbias o con depósitos.

La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente y en un plazo no superior a 3 horas después de su reconstitución.

Puede añadirse una solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) para diluir hasta la concentración adecuada para la administración.

Administración

Una vez completada la disolución, puede extraerse el medicamento reconstituido con una jeringa desechable estéril. El producto reconstituido debe administrarse por perfusión intravenosa usando una jeringa desechable estéril o una bolsa de perfusión con un filtro de flujo de 0,22 micras. El contenido de las jeringas debe administrarse inmediatamente y en un plazo no superior a 3 horas después de su reconstitución. Si se utiliza diluida, la solución preparada en bolsas de perfusión deberá administrarse inmediatamente y en un plazo no superior a 8 horas después de la dilución. Se ha establecido la compatibilidad con líneas de perfusión de PVC con filtros de flujo.

Eliminación

El producto medicinal no utilizado o el material de desecho debe eliminarse según los requerimientos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/355/001-003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28/julio/2006
Fecha de la última renovación: 15/julio/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este producto está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO BIOLÓGICO ACTIVO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO BIOLÓGICO ACTIVO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y razón social del fabricante del principio biológico activo

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

Nombre y razón social del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen, Países Bajos

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Véase Anexo I: Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes de poner en marcha el ATryn en cada estado miembro el TAC se debe poner de acuerdo con la autoridad nacional competente respecto al contenido y formato del programa de formación, incluidos los medios de comunicación, los canales de distribución y otros aspectos del programa.

El material informativo para los profesionales sanitarios tiene como objetivo dar a conocer los posibles problemas de eficacia a consecuencia del uso fuera de indicación de ATryn.

El TAC debería asegurar que todos los profesionales sanitarios de cada estado miembro en el que ATryn se comercializa, que se espera que prescriban y usen ATryn, tengan acceso al/ se les proporcione el siguiente paquete informativo:

- Material informativo para el médico (guía)
- Resumen de las características del producto/ficha técnica

El material informativo para el médico debería contener los siguientes puntos clave:

- Información acerca de las indicaciones registradas actualmente y la población, incluido el hecho de que el producto no está indicado en población pediátrica.
- Información acerca de los problemas de eficacia resultantes, que se relacionan con el uso fuera de indicación de ATryn, de forma especial en población pediátrica.

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha de vencimiento
<p>1. Protocolo GTC AT HD 012-04. Un estudio multicéntrico, multinacional para evaluar la seguridad y la eficacia de la antitrombina alfa en pacientes con deficiencia hereditaria de antitrombina (AT) en situaciones de alto riesgo de trombosis. Se han presentado los resultados del estudio finalizado GTC AT HD 012-04 y, en particular, los resultados de las investigaciones llevadas a cabo en mujeres embarazadas tratadas durante el período del parto. Se presentará una variación de la autorización de comercialización para tratar de ampliar la indicación y la pauta posológica en mujeres embarazadas.</p>	31/03/2020
<p>Farmacovigilancia</p> <p>a) Antes del lanzamiento en un Estado Miembro de la UE, el TAC establecerá un programa de farmacovigilancia para recopilar la siguiente información sobre pacientes con deficiencia hereditaria de antitrombina (AT) tratados con ATryn</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datos demográficos • Indicación • Posología • Duración del tratamiento • Tratamiento previo con ATryn • Uso de anticoagulantes • Reacciones adversas, incluida la falta de eficacia • Desarrollo de anticuerpos <p>Se debe alentar a los médicos a que recluten pacientes en el programa de farmacovigilancia y se deberán proporcionar los resultados de la farmacovigilancia en la actualización remitida al Plan de Gestión de Riesgos de la UE o en el momento de la reevaluación anual, en función de lo que se produzca en primer lugar.</p>	31/03/2018

<p>b) Antes de la comercialización en un Estado Miembro de la UE, el TAC establecerá un programa de inmunovigilancia y proporcionará pruebas de determinación de anticuerpos para los anticuerpos anti-ATryn a los médicos. Estas pruebas de anticuerpos se proporcionarán previa solicitud de un médico y cuando el TAC reciba un informe que sugiera una posible reacción inmunitaria o de falta de eficacia.</p> <p>c) El TAC garantizará que el material proporcionado a los médicos suministra información sobre el programa de farmacovigilancia y el programa de inmunovigilancia.</p> <p>Este programa de farmacovigilancia se llevará a cabo hasta el momento en que se hayan reclutado 40 pacientes.</p>	
--	--

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN EXTERIOR (1, 10 O 25 VIALES)

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

ATryn 1.750 UI polvo para solución para perfusión
antitrombina alfa (ADNr)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene nominalmente 1750 UI de antitrombina alfa*. Tras su reconstitución, 1 ml de solución contiene 175 UI de antitrombina alfa.

* antitrombina humana recombinante.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Glicina
Cloruro de sodio
Citrato de sodio

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución para perfusión (1750 UI)
1 vial
10 viales
25 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DE DESECHO DERIVADOS DE DICHO PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

Para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Justificación para no incluir Braille aceptada.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:

NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta de los viales

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ATryn 1.750 UI polvo para solución para perfusión
antitrombina alfa (ADNr)
Vía intravenosa.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. LISTA DE EXCIPIENTES

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

1750 UI de antitrombina alfa

6. OTROS

Conservar en nevera.

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

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

ATryn 1.750 UI polvo para solución para perfusión antitrombina alfa (ADNr)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, informe a su médico.

Contenido del prospecto

1. Qué es ATryn y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ATryn
3. Cómo usar ATryn
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ATryn
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ATryn y para qué se utiliza

ATryn contiene antitrombina alfa, que es similar a la antitrombina humana natural. En el organismo, la antitrombina bloquea la trombina, una sustancia que desempeña un papel esencial en el proceso de coagulación de la sangre.

Si usted tiene deficiencia de antitrombina congénita, su nivel de antitrombina en la sangre es inferior al normal. Esto puede resultar en un aumento de la tendencia a la formación de coágulos en sus vasos sanguíneos. Esto puede ocurrir en los vasos sanguíneos de las piernas (trombosis venosa profunda) o en otros vasos sanguíneos de su cuerpo (tromboembolismo). En el contexto de las intervenciones quirúrgicas mayores, la tendencia a la formación de coágulos aumenta aún más. Por consiguiente, es importante que en estas situaciones se mantenga el nivel de antitrombina en su sangre a niveles adecuados.

Este medicamento se usa en pacientes que sufren una “deficiencia congénita de antitrombina” (niveles bajos hereditarios de proteína antitrombina). Se usa cuando los pacientes se someten a una intervención quirúrgica, para evitar los problemas causados por la formación de coágulos de sangre en los vasos sanguíneos. Se administra habitualmente asociada a heparina o a heparina de bajo peso molecular (otro medicamento que ayuda a evitar la formación de coágulos de sangre).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ATryn

No use ATryn

- Si es alérgico (hipersensible) a la antitrombina alfa o a cualquiera de los demás componentes de ATryn.
- Si usted es alérgico a los productos derivados de la cabra, ya que antitrombina alfa se produce en leche de cabras transgénicas mediante tecnología de ADN recombinante (ADNr).

Tenga especial cuidado con ATryn

Si usted sufre urticaria, ronchas que pican por toda la piel, opresión en el pecho, sibilancias (dificultad para respirar), contacte inmediatamente con su médico, puesto que pueden ser síntomas de una

reacción alérgica grave. Para determinar si ha sufrido una reacción alérgica, se le puede extraer y analizar una muestra de sangre antes y algún tiempo después de ser tratado con ATryn.

Uso en niños y adolescentes

No existe información disponible sobre el uso de ATryn en pacientes menores de 18 años. Por consiguiente, no debe usar este medicamento si tiene menos de 18 años.

Otros medicamentos y ATryn

Informe a su médico si está tomando, si ha tomado recientemente o pudiera tener que cualquier otro medicamento.

Cuando ATryn se utiliza junto con heparina (un medicamento anticoagulante), o con algún otro medicamento anticoagulante, puede aumentar el riesgo de hemorragias. Por tanto, su médico controlará cuidadosamente el uso de este medicamento cuando sea administrado junto con dichos medicamentos anticoagulantes.

Embarazo y lactancia

El uso de ATryn no está indicado en embarazadas.

Se desconoce si está presente en la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda dar el pecho mientras se recibe tratamiento con este medicamento.

ATryn contiene sodio

Este medicamento contiene 1,65 mmol (ó 37,9 mg) de sodio por vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

3. Cómo usar ATryn

Su tratamiento comenzará bajo la supervisión de un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con deficiencia congénita de antitrombina.

El personal sanitario preparará una solución de antitrombina alfa para administrársela a través de la vena. Para protegerle de la formación de coágulos de sangre, se le seguirá administrando el medicamento hasta que su médico determine que es seguro detener el tratamiento.

Si usted usa más ATryn del que debiera

El médico le dará un tratamiento adecuado si presenta algún efecto adverso.

Si deja de usar ATryn

Hable con su médico sobre la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, ATryn puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si experimenta urticaria, latigazos de picor o cardenales por la piel de todo el cuerpo, opresión en el pecho o sibilancias (respiración dificultosa), debe ponerse en contacto de forma inmediata con su médico, ya que podrían ser síntomas de una reacción alérgica grave.

En estudios con ATryn, se han comunicado los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- picor en el lugar de la perfusión
- vértigo
- dolor de cabeza
- hemorragia (en el lugar de la perfusión o después de la intervención quirúrgica)
- náuseas.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- sensación de calor
- reacciones en el lugar de la perfusión, por ejemplo, dolor, hematomas y rojeces

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ATryn

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

Viales sin abrir:

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad hace referencia a la última fecha del mes especificado.

Soluciones reconstituidas/diluidas:

Tras la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, este medicamento debe usarse inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado una estabilidad física y química durante 3 horas después de la reconstitución y de 8 horas después de la dilución, a una temperatura no superior a 25 °C.

6. Contenido del envase e información adicional

¿Qué contiene ATryn?

El principio activo es antitrombina alfa*: 1750 UI. Tras su reconstitución, 1 ml de solución contiene 175 UI de antitrombina alfa.

La especificidad de ATryn es de aproximadamente 7 UI/mg de proteína.

* antitrombina recombinante humana producida en la leche de cabras transgénicas por tecnología de ADN recombinante (ADNr).

Los demás componentes son: glicina, cloruro de sodio, citrato de sodio

Aspecto de ATryn y contenido del envase

ATryn se suministra como polvo para solución para perfusión (1750 UI de polvo en un vial).

El polvo es de color blanco a blanquecino.

Tamaño del envase de 1, 10 o 25 viales.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Este prospecto fue aprobado en

Este medicamento se ha autorizado bajo “circunstancias excepcionales”.

Esto significa que, debido a la rareza de su enfermedad, ha sido imposible obtener una información completa sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará toda la información nueva que pueda estar disponible cada año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Este medicamento está previsto para un solo uso.

Reconstitución/dilución

Los viales deben llevarse a una temperatura no superior a 25 °C antes de la reconstitución. El polvo debe reconstituirse con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, inyectada de forma que fluya por la pared del vial y con una suave agitación (sin sacudidas) para evitar la formación de espuma.

La solución reconstituida debe examinarse visualmente para determinar la ausencia de materia particulada y/o la decoloración antes de la administración. La solución debe ser ligeramente amarilla, entre transparente y ligeramente opalescente. No utilice soluciones turbias o con depósitos.

Los viales deben utilizarse inmediatamente y en un plazo no superior a las 3 horas después de la reconstitución.

Puede añadirse una solución de cloruro sódico normal de 9 mg/ml (0,9 % p/v) para diluir la concentración hasta que sea adecuada para la administración.

Administración

Una vez completada la disolución, el producto reconstituido puede extraerse con una jeringa desechable estéril. El producto reconstituido debe administrarse por perfusión intravenosa con una jeringa desechable estéril o una bolsa de perfusión con un filtro de flujo con un tamaño de poro de 0,22 micras. El contenido de las jeringas debe administrarse inmediatamente y en un plazo no superior a las 3 horas después de la reconstitución. Si se utiliza diluida, la solución preparada en las bolsas de perfusión debe administrarse inmediatamente y en un plazo no superior a 8 horas desde la dilución. Se ha establecido la compatibilidad con líneas de perfusión de PVC con filtros de flujo.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local .

El objetivo terapéutico del tratamiento con antitrombina alfa es aumentar y mantener la actividad antitrombina entre el 80 – 120% (0,8 – 1,2 UI/ml) durante el tratamiento.

El tratamiento inicial empieza con una dosis de carga suficiente para obtener un nivel de actividad antitrombina del 100%. Esta dosis de carga inicial se basa en el peso corporal y en el nivel de actividad antitrombina antes del tratamiento.

Se determina la dosis de carga requerida usando la fórmula siguiente:

Dosis de carga (UI) = [(100 – nivel de actividad de AT del paciente antes del tratamiento en %) /2,28] x peso corporal en kg

La dosis de carga habitual en pacientes quirúrgicos (actividad de AT basal del 50%, peso corporal 75 kg) con deficiencia de antitrombina congénita en situaciones de riesgo clínico es de 20-25 UI/kg peso corporal. La dosis de carga debe administrarse en perfusión de 15 minutos seguida inmediatamente por el inicio de la perfusión de mantenimiento.

La dosis de mantenimiento requerida para los pacientes quirúrgicos se administra en perfusión continua y se determina usando la fórmula siguiente:

Dosis de mantenimiento (UI/hora) = [(100 – nivel de actividad de AT del paciente antes del tratamiento en %) /10,22] x peso corporal en kg

La dosis de mantenimiento habitual en pacientes quirúrgicos con deficiencia de antitrombina congénita en situaciones de riesgo clínico es de 4-5 UI/kg/h. Durante los estados de elevado consumo (p.ej. cirugía mayor, uso concomitante de heparina) la dosis real puede ser más alta. Ver a continuación las recomendaciones de monitorización terapéutica y ajuste de la dosificación. El tratamiento debe continuar hasta que se haya reducido el riesgo de tromboembolismos venosos o cuando se haya establecido la anticoagulación eficaz de seguimiento.

Monitorización terapéutica y ajuste de la dosificación

La dosis debe ajustarse en base a las mediciones de laboratorio de la actividad antitrombina. La respuesta puede variar individualmente en cada paciente, logrando distintos niveles de recuperación *in vivo* y distintas semividas. Podrían ser necesarias evaluaciones frecuentes de actividad antitrombina y ajustes frecuentes de la dosificación al empezar el tratamiento y justo después de la cirugía.

Una vez iniciada la perfusión de la dosis de mantenimiento, debe extraerse sangre para comprobar los niveles de actividad AT 45 minutos después del inicio de la perfusión de la dosis de carga. En el caso de que el nivel de la actividad AT se encuentre entre el 80% y el 120% (0,8 - 1,2 UI/ml), no hace falta ajuste de dosificación. En el caso de que la actividad AT sea inferior al 80%, aumentar la velocidad de perfusión de mantenimiento en un 50%. En el caso de que la actividad AT sea superior al 120%, disminuir la velocidad de perfusión en un 30%. Compruebe el nivel de actividad AT a los 30 minutos después de cualquier cambio en la velocidad de perfusión, o cuatro horas después de alcanzar un valor dentro del rango terapéutico. Posteriormente, debe comprobarse la actividad antitrombina 1-2 veces al día y deben ajustarse las dosificaciones según convenga. Debe mantenerse el nivel de actividad antitrombina por encima del 80% durante todo el tratamiento a menos que datos clínicos especiales indicasen un nivel de efectividad diferente.

Es posible que el procedimiento quirúrgico influya en los niveles de actividad AT. Por consiguiente, debe hacerse una comprobación adicional del nivel de actividad AT después de la cirugía. En el caso de que el nivel de actividad sea inferior al 80% puede administrarse una perfusión en bolo de 15 minutos de AT para restablecer rápidamente el nivel de actividad AT. Puede calcularse la dosis usando la actividad AT posquirúrgica en la fórmula para el cálculo de la dosis de carga indicada anteriormente.

Población pediátrica

No se establecido la seguridad y la eficacia de ATryn en niños y adolescentes (< 18 años). No hay datos disponibles. Los niveles pediátricos de antitrombina pueden diferir de los niveles adultos, particularmente en los neonatos.

Forma de administración

Vía intravenosa.

La dosis de carga se debe administrar en forma de perfusión de 15 minutos seguida inmediatamente por el inicio de la perfusión de mantenimiento.