

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ATryn 1750 UI polvere per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene nominalmente 1750 UI* di antitrombina alfa**.

Dopo la ricostituzione, 1 ml di soluzione contiene 175 UI di antitrombina alfa.

L'attività specifica di ATryn è di circa 7 UI/mg di proteina.

* concentrazione (UI) determinata mediante il saggio cromogenico della Farmacopea Europea.

** antitrombina umana ricombinante prodotta nel latte di capre transgeniche mediante la tecnologia del DNA (rDNA).

Eccipiente con effetto noto

Questo medicinale contiene 38 mg (1,65 mmol) di sodio per ogni flaconcino da 10 ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

La polvere è di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ATryn è indicato nella profilassi della tromboembolia venosa negli interventi chirurgici in pazienti adulti con deficit congenito di antitrombina. Di norma è somministrato unitamente ad eparina o ad eparina a basso peso molecolare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico esperto nella terapia dei pazienti con deficit congenito di antitrombina.

Posologia

A causa delle differenze nella farmacocinetica tra antitrombina alfa e antitrombina derivata dal plasma, la terapia deve attenersi alle specifiche raccomandazioni di dose riportate di seguito. Nel trattamento del deficit congenito di antitrombina, dose e durata del trattamento devono essere adattate al singolo paziente, considerando l'anamnesi familiare relativamente agli episodi tromboembolici, gli effettivi fattori di rischio clinico e le valutazioni di laboratorio.

Il numero di unità di antitrombina alfa somministrata è espresso in Unità Internazionali (UI), che si riferiscono allo standard corrente dell'OMS per il concentrato di antitrombina. L'attività antitrombinica (AT) nel plasma è espressa in percentuale (in rapporto con il plasma umano) oppure in Unità Internazionali (in rapporto con lo Standard Internazionale per l'antitrombina nel plasma). Una Unità Internazionale (UI) di attività antitrombinica equivale alla quantità di antitrombina in un ml di normale plasma umano. Per il calcolo della dose necessaria di antitrombina alfa ci si basa sull'attività plasmatica di antitrombina pre-trattamento e sul peso corporeo del paziente.

L'obiettivo terapeutico del trattamento con antitrombina alfa consiste nell'accrescere e mantenere un livello di attività antitrombinica nella norma fra 80 e 120% (0,8 – 1,2 UI/ml), per la durata della terapia.

Il trattamento inizia con una dose di carico, nel tentativo di portare al 100% il livello di attività antitrombinica. Questa dose iniziale si basa sul peso corporeo del paziente e sul suo livello di attività antitrombinica pre-trattamento.

La dose necessaria di carico è determinata con la seguente formula:

Dose di carico (UI) = [(100 – livello di attività AT pre-trattamento del paziente in %) /2,28] x Peso corporeo in kg

La dose standard di carico per i pazienti con deficit congenito di antitrombina (attività AT basale 50%, peso corporeo 75 kg) in situazioni di alto rischio clinico è 20-25 UI/kg di peso corporeo. La dose di carico deve essere somministrata tramite infusione per 15 minuti, seguita immediatamente dall'infusione della dose di mantenimento.

La dose necessaria di mantenimento per i pazienti è somministrata tramite infusione continua e viene determinata con la seguente formula:

Dose di mantenimento (UI/ora) = [(100 – livello di attività AT pre-trattamento del paziente in %) /10,22] x Peso corporeo in kg

La dose standard di mantenimento per i pazienti con deficit congenito di antitrombina in presenza di situazioni clinicamente rischiose è 4-5 UI/kg/ora. In stati di debilitazione (es. interventi chirurgici importanti, uso concomitante di eparina) la dose effettiva può essere maggiore. Si vedano le seguenti raccomandazioni in materia di controllo terapeutico e regolazione della dose. Il trattamento deve continuare fino a quando il rischio di tromboembolismo venoso è ridotto e/o quando è stata stabilita conseguentemente una anticoagulazione efficace.

Monitoraggio terapeutico e regolazione della dose

La dose deve essere regolata in base alle misurazioni di laboratorio per l'attività antitrombinica. La risposta può variare fra pazienti, con diversi livelli di recupero *in vivo* e con emivite differenti. Al momento dell'avvio della terapia e immediatamente dopo l'intervento, può essere necessario procedere a frequenti controlli dell'attività antitrombinica, con conseguenti variazioni della dose.

Una volta iniziata l'infusione della dose di mantenimento, devono essere effettuati prelievi ematici per controllare i livelli di attività AT dopo 45 minuti dall'avvio dell'infusione della dose di carico. Se il livello di attività AT rientra fra 80 e 120% (0,8 – 1,2 UI/ml) non occorre variare la dose. Se questo livello è inferiore a 80%, accrescere del 50% il tasso di infusione della dose di mantenimento. Se invece il livello è superiore a 120%, ridurre del 30% il tasso di infusione. Il livello di attività AT deve essere controllato 30 minuti dopo ogni eventuale variazione del tasso di infusione, oppure quattro ore dal raggiungimento del valore previsto. Successivamente, procedere a controlli dell'attività antitrombinica 1-2 volte al giorno, variando se necessario la dose. Mantenere il livello di attività

antitrombinica oltre 80% per l'intera durata della terapia, salvo laddove dettagli clinici indichino un diverso livello di efficacia.

È possibile che l'intervento chirurgico influenzi i livelli di attività AT, pertanto si deve procedere ad un ulteriore controllo post-operatorio. Se il livello di attività è al di sotto di 80% è possibile somministrare AT tramite infusione in bolo per 15 minuti, per ripristinare velocemente il livello di attività AT. La dose può essere calcolata in base all'attività AT post-operatoria indicata nella suddetta formula per la dose di carico.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ATryn nei bambini e negli adolescenti (<18 anni) non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili. I livelli di antitrombina pediatrica possono essere diversi dai livelli per gli adulti, in particolare nei neonati.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

La dose di carico deve essere somministrata tramite infusione per 15 minuti, seguita immediatamente dall'infusione della dose di mantenimento.

Per le istruzioni per la ricostituzione del medicinale prima della somministrazione vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Ipersensibilità alle proteine caprine o ai componenti del latte caprino.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni di ipersensibilità

Come con qualunque derivato proteico endovenoso, sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. I pazienti devono essere accuratamente controllati ed osservati con attenzione per determinare l'esordio di eventuali sintomi nel periodo di infusione. È necessario informare i pazienti relativamente ai prodromi di reazioni di ipersensibilità, inclusi orticaria, orticaria disseminata, senso di costrizione toracica, sibilo, ipotensione e anafilassi. Se questi sintomi si manifestano dopo la somministrazione, i pazienti devono contattare il medico. In caso di *shock*, somministrare cure mediche di tipo standard.

I pazienti trattati con questo medicinale devono essere monitorati per l'esordio di possibili reazioni immunologiche cliniche. Monitorare e riferire lo stato anticorpale.

L'esperienza riguardo al trattamento ripetuto questo medicinale è molto limitata. In queste situazioni è particolarmente importante istituire stretta sorveglianza nei riguardi delle reazioni immunologiche.

Gravidanza

A causa delle differenze nelle caratteristiche farmacocinetiche di ATryn tra pazienti in gravidanza rispetto a pazienti non in gravidanza, non è possibile avanzare raccomandazioni circa il dosaggio durante la gravidanza o il periodo peri-parto.

Uso di anticoagulazione concomitante

Istituire controlli clinici e biologici laddove si somministri antitrombina unitamente ad eparina, eparina a basso peso molecolare o altri anticoagulanti in grado di potenziare l'attività anticoagulante dell'antitrombina:

- Per regolare la dose di anticoagulante in maniera appropriata ed evitare eccessiva ipocoagulabilità, procedere a regolari controlli del livello di anticoagulazione (aPTT e, se indicato, attività antagonista al Fattore Xa), ad intervalli ravvicinati e soprattutto nei primi minuti/nelle prime ore dall'avvio della somministrazione di antitrombina.
- Per regolare la dose individuale, misurare quotidianamente i livelli di antitrombina. Considerare il rischio di riduzione dei livelli di antitrombina per via del trattamento prolungato con eparina non frazionata.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 1,65 mmol (o 37,9 mg) di sodio per per flaconcino. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

La sostituzione di antitrombina durante la somministrazione di anticoagulanti potenziatori dell'attività anticoagulante dell'antitrombina (come eparina ed eparina a basso peso molecolare) può accrescere il rischio di emorragie. Con la somministrazione concomitante di questi anticoagulanti l'emivita dell'antitrombina ricombinante può modificarsi a causa dell'alterato *turnover* dell'antitrombina. È dunque necessario controllare dal punto di vista clinico e biologico la somministrazione concomitante di antitrombina ed eparina, eparina a basso peso molecolare o altri anticoagulanti potenziatori dell'attività anticoagulante dell'antitrombina, in pazienti con aumentato rischio emorragico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Si dispone di dati limitati circa l'uso di antitrombina alfa durante la gravidanza. I dati disponibili non suggeriscono effetti nocivi per la madre o il bambino. Studi animali eseguiti su ratti non hanno evidenziato effetti dannosi durante il parto, lo sviluppo embrionale/fetale e post-natale. Tuttavia, per via della differenza nelle caratteristiche farmacocinetiche di questo medicinale nelle pazienti in gravidanza e non, a questo stadio non è possibile avanzare raccomandazioni posologiche durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'antitrombina alfa non deve quindi essere usata in donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'antitrombina alfa o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per il bambino allattato con latte materno non può essere escluso. Deve essere deciso se interrompere l'allattamento o se interrompere/sospendere la terapia con ATryn, tenendo in conto il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio terapeutico per la donna.

Fertilità

Non ci sono informazioni disponibili riguardo ai possibili effetti di antitrombina alfa sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate, osservate nelle sperimentazioni cliniche, sono capogiro, cefalea, emorragia, nausea, emorragia nel punto della venipuntura, emorragia postoperatoria e secrezione dalla ferita. Le reazioni avverse più serie segnalate, osservate nelle sperimentazioni cliniche, sono emorragia ed emorragia postoperatoria.

Tabella delle reazioni avverse

Nel corso di sperimentazioni cliniche su pazienti con deficit congenito di antitrombina (n=35) si è registrato un lieve effetto indesiderato, “prurito nel punto di applicazione”, come riconducibile al trattamento con ATryn.

In altre sperimentazioni cliniche su pazienti con deficit congenito di antitrombina e reduci da interventi cardiocirurgici (n=118) e su volontari sani (n=102), gli effetti indesiderati riportati come correlati al trattamento con ATryn ed osservati più di una volta sono riportati nella tabella seguente, elencati secondo la Classificazione per Sistemi e Organi.

Le reazioni avverse sono presentate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come: comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$) e non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

MedDRA SOC	Categoria della frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiro cefalea
Patologie vascolari	Comune	Emorragia
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Emorragia nel punto della venipuntura
	Non comune	Sensazione di calore Eritema nel punto di infusione Dolore nel punto di infusione Rash nel punto di infusione Ecchimosi nel punto della venipuntura
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Emorragia postoperatoria Secrezione dalla ferita

Non si sono rilevati anticorpi per l’antitrombina alfa fino a 90 giorni dopo il trattamento con ATryn.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici: gruppo eparinico. Codice ATC: B01AB02.

Meccanismo d’azione

L'antitrombina, una glicoproteina con 432 aminoacidi, di 58 kD, appartiene alla superfamiglia delle serpine (inibitori delle proteasi serinica). È uno degli inibitori naturali più importanti per l'emocoagulazione. I fattori inibiti con la massima efficacia sono trombina e Fattore Xa, ma anche fattori di attivazione da contatto, fattori sistemici intrinseci e il complesso di Fattore VIIa/Fattore tissutale. L'attività antitrombinica è fortemente potenziata dall'eparina e dagli effetti anticoagulanti dell'eparina che dipendono dalla presenza di antitrombina.

L'antitrombina contiene due importanti domini funzionali. Il primo include il centro reattivo e fornisce un sito di clivaggio per proteinasi come la trombina - prerequisito per la formazione di un complesso proteasi-inibitore stabile. Il secondo è un dominio di legame per glicosaminoglicano ed è responsabile per l'interazione con eparina e sostanze affini che accelera l'inibizione della trombina. I complessi enzimatici di inibizione della coagulazione sono eliminati dal sistema reticolo-endoteliale.

Negli adulti la normale attività antitrombinica si situa tra 80 - 120% (0,8-1,2 UI/ml), mentre i livelli neonatali vanno da 40 a 60% (0,4-0,6 UI/ml).

Sicurezza ed efficacia clinica

In una sperimentazione clinica con esami ecografici *duplex* seriali, antitrombina alfa si è dimostrata efficace nel prevenire episodi tromboembolici in quattordici pazienti con deficit congenito di antitrombina, in situazioni ad alto rischio clinico. Altri dati supplementari sono stati ottenuti da alcuni pazienti nell'ambito di un programma d'uso compassionevole.

Questo medicinale è stato autorizzato in 'circostanze eccezionali'. Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) revisionerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile sul medicinale e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (SmPC) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito della somministrazione endovenosa di ATryn (dose bolo per via endovenosa di 50 UI/kg o 100 UI/kg di peso corporeo) a pazienti con deficit congenito di antitrombina non presentanti sintomi clinici di trombosi e non in terapia con eparina, il recupero incrementale era di $2,07 \pm 1,54$ %/UI/kg di peso corporeo (media \pm DS). I parametri farmacocinetici di popolazione relativi ad ATryn, derivati dallo stesso studio, hanno evidenziato quanto segue (media \pm DS):

- Area sotto la curva: $587,88 \pm 1,63$ (% x ora)
- Emivita di distribuzione: $1,74 \pm 1,28$ ore, emivita di eliminazione: $10,16 \pm 1,28$ ore.
- Tempo medio di permanenza (MRT): $8,57 \pm 1,24$ ore
- Clearance: $0,665 \pm 0,0493$ l/ora (Media \pm ES)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicina
Sodio citrato
Sodio cloruro

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini non aperti: 4 anni.

Dopo la ricostituzione, da un punto di vista microbiologico questo medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Tuttavia, è stata provata una stabilità chimica e fisica per 3 ore dopo la ricostituzione e per 8 ore dopo la diluizione a una temperatura non superiore a 25 °C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in flaconcino di vetro (tipo I) con tappo (gomma bromobutilica siliconata) e sigillato con guarnizione (alluminio) e cappuccio rimovibile (plastica).

Confezioni di vendita da 1, 10 o 25 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Questo medicinale è esclusivamente monouso.

Ricostituzione/diluizione

Lasciare che i flaconcini giungano a temperatura non superiore a 25 °C prima della ricostituzione.

Ricostituire la polvere con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili, iniettandola lungo la parete del flaconcino e ruotandola delicatamente (senza agitare), per non formare schiuma.

Ispezionare a vista il medicinale ricostituito, per escludere la presenza di particelle e/o cambiamento di colore prima della somministrazione. La soluzione deve presentarsi leggermente gialla, da incolore a leggermente opalescente. Non utilizzare soluzioni torbide o contenenti depositi.

La soluzione ricostituita dovrà essere utilizzata immediatamente e non più di 3 ore dopo la ricostituzione.

È possibile aggiungere una soluzione normale di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per diluire il medicinale a una concentrazione adatta alla somministrazione

Somministrazione

Dopo aver sciolto completamente la polvere è possibile aspirare il medicinale ricostituito con una siringa monouso sterile. Somministrare il medicinale ricostituito tramite infusione endovenosa, utilizzando una siringa monouso sterile o alternativamente una sacca per infusione provvista di filtro in linea, es. filtro metilcellulosico con pori di 0,22 micron.. Il contenuto delle siringhe deve essere somministrato immediatamente e non oltre 3 ore dopo la ricostituzione. Se diluita, la soluzione preparata in sacche per infusione deve essere somministrata immediatamente e non oltre 8 ore dopo la diluizione. È stata stabilita la compatibilità con sistemi d'infusione in PVC provvisti di filtri in linea.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/355/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 28 luglio 2006
Data del rinnovo più recente: 15 luglio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Sono disponibili informazioni dettagliate su questo prodotto nel sito Web dell'Agenzia europea per i medicinali all'indirizzo: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE
POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE
ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg, 78
6545 CG Nijmegen, Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima di lanciare ATryn in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (marketing authorization holder, MAH) deve concordare i contenuti e il formato del programma formativo, compresi i supporti comunicativi, le modalità di distribuzione ed eventuali altri aspetti del programma, con l'Autorità Nazionale Competente.

Lo scopo del materiale formativo per gli operatori sanitari è accrescere la consapevolezza in merito ai possibili problemi di efficacia derivanti dall'uso off-label di ATryn.

Il MAH dovrà assicurarsi che, in ciascuno Stato Membro in cui ATryn viene commercializzato, tutti gli operatori sanitari che prevedono di prescrivere e usare ATryn abbiano accesso/siano in possesso del pacchetto formativo riportato di seguito:

- Materiale formativo per il medico (guida)
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Il Materiale formativo per il medico deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Informazioni sulle indicazioni e la popolazione attualmente registrate, compreso che il prodotto non è indicato per la popolazione pediatrica.
- Informazioni sui conseguenti problemi di efficacia associati all'uso off-label di ATryn, soprattutto nella popolazione pediatrica.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali, pertanto ai sensi dell'articolo 14, par. 8 del regolamento (CE) 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Scadenza
<p>1. Protocollo GTC AT HD 012-04: Uno studio multicentrico multinazionale per valutare la sicurezza e l'efficacia di antitrombina alfa nei pazienti con deficit ereditario di antitrombina (AT) in situazioni ad alto rischio per trombosi.</p> <p>I risultati dello studio completato GTC AT HD 012-04 e in particolare i risultati delle indagini su donne in gravidanza trattate durante il periodo di peri-parto sono stati presentati. Una variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio sarà presentata per cercare di ampliare l'indicazione e il dosaggio delle donne in gravidanza.</p>	31/03/2020
<p>Sorveglianza post-immissione in commercio</p> <p>a) Prima del lancio del prodotto in uno stato membro dell'UE, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio istituirà un programma di sorveglianza post-immissione in commercio, per raccogliere le seguenti informazioni in merito ai pazienti con deficit congenito di AT trattati con ATryn</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dati anagrafici • Indicazione • Posologia • Durata del trattamento • Precedente trattamento con ATryn • Uso di anticoagulanti • Reazioni avverse al medicinale, compresa la mancanza di efficacia • Sviluppo di anticorpi <p>I medici devono essere incoraggiati ad arruolare pazienti nel programma di sorveglianza. I risultati di detta sorveglianza dovranno essere presentati</p>	31/03/2018

<p>nell'aggiornamento per l'UE-RMP oppure al momento dell'inoltro della rivalutazione annuale, a seconda di quale di queste due scadenze si verifichi prima.</p> <p>b) Prima del lancio del prodotto in uno stato membro dell'UE, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio istituirà un programma di immunosorveglianza e fornirà ai medici analisi anticorpali per gli anticorpi anti-ATryn. Queste analisi andranno fornite su richiesta dei medici e laddove il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio riceva un rapporto che suggerisca una possibile reazione immunitaria o la mancanza di efficacia.</p> <p>c) Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si accerterà che il materiale fornito ai medici contenga informazioni sul programma di sorveglianza post-immissione in commercio e sul programma di immunosorveglianza.</p> <p>Questo rapporto di Post marketing Surveillance coprirà il periodo di arruolamento di 40 pazienti.</p>	
--	--

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

IMBALLAGGIO ESTERNO (1, 10 O 25 FLACONCINI)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ATryn 1750 UI polvere per soluzione per infusione
antitrombina alfa (rDNA)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene nominalmente 1750 UI di antitrombina alfa*. Dopo la ricostituzione, 1 ml di soluzione contiene 175 UI di antitrombina alfa.

* antitrombina umana ricombinante.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Glicina
Sodio cloruro
Sodio citrato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione per infusione (1750 UI)

1 flaconcino
10 flaconcini
25 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per via endovenosa.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Esclusivamente monouso.

Smaltire tutto il medicinale inutilizzato ai sensi della normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/355/001

EU/1/06/355/002

EU/1/06/355/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

La giustificazione per non includere il Braille è stata accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ATryn 1750 UI polvere per soluzione per infusione
antitrombina alfa (rDNA)
Per uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1750 UI di antitrombina alfa

6. ALTRO

Conservare in frigorifero.

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

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utente

ATryn 1750 UI polvere per soluzione per infusione antitrombina alfa (rDNA)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è ATryn e a che cosa serve
2. Prima di usare ATryn
3. Come usare ATryn
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ATryn
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È ATRYN E A CHE COSA SERVE

ATryn è un medicinale anticoagulante e contiene antitrombina alfa, che è simile all'antitrombina umana naturalmente presente. Nell'organismo, l'antitrombina blocca la trombina, una sostanza che gioca un ruolo centrale nel processo di coagulazione del sangue.

Se lei ha deficit congenito di antitrombina, il livello di antitrombina nel sangue è inferiore al normale. Questo può risultare in una tendenza maggiore alla formazione di coaguli nei vasi sanguigni. Questo potrebbe accadere in quelli delle gambe (trombosi venosa profonda) o di altre parti dell'organismo (tromboembolia). Durante gli interventi chirurgici importanti questa tendenza alla formazione di coaguli aumenta ancora di più. In queste situazioni è importante mantenere a livelli sufficienti il livello di antitrombina nel sangue.

Questo medicinale è utilizzato in pazienti affetti da 'deficit congenito di antitrombina' (carenza ereditaria della proteina antitrombina). Esso trova impiego nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico, nella prevenzione di problemi dovuti a coaguli di sangue nei vasi. Di norma, è somministrato in associazione a eparina o eparina a basso peso molecolare (un altro farmaco che aiuta a prevenire i coaguli di sangue).

2. PRIMA DI USARE ATRYN

Non usi ATryn

- Se è allergico (ipersensibile) ad antitrombina alfa o ad uno qualsiasi degli eccipienti di ATryn.
- Se è allergico ai prodotti di derivazione caprina poiché l'antitrombina alfa è prodotta nel latte di capre transgeniche tramite la tecnologia del DNA ricombinante (rDNA).

Faccia attenzione con ATryn

Se lei ha orticaria, lividi pruriginosi o bolle diffuse sulla pelle, oppure se avverte senso di costrizione del torace o difficoltà respiratorie (sibilo), contatti immediatamente il medico poiché questi sintomi

possono indicare una grave reazione allergica. Per testare se ha sviluppato una reazione allergica, il sangue potrebbe essere prelevato e analizzato prima e dopo il trattamento con ATryn.

Uso in bambini e adolescenti

Non è disponibile alcuna informazione riguardo l'uso di ATryn in pazienti di età inferiore a 18 anni. Questo medicinale non deve essere dunque usato se ha meno di 18 anni.

Uso di ATryn con altri medicinali

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

L'uso di ATryn insieme ad eparina (un medicinale anticoagulante) o ad altri medicinali anticoagulanti, può accrescere il rischio di emorragie. Pertanto il medico seguirà attentamente l'uso di questo medicinale somministrato insieme a questi altri medicinali anticoagulanti.

Gravidanza e allattamento

ATryn non è indicato per le pazienti in gravidanza. Non è noto se ATryn sia presente nel latte materno, dunque non è raccomandato allattare con latte materno durante la terapia con questo medicinale.

ATryn contiene sodio

Questo medicinale contiene 1,65 mmol (o 37,9 mg) di sodio per per flaconcino. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

3. COME USARE ATryn

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico con esperienza nella cura di pazienti con deficit congenito di antitrombina.

Il personale sanitario preparerà la soluzione di antitrombina alfa da somministrarle in vena. Per proteggerla dallo sviluppare coaguli di sangue il medicinale continuerà ad esserle somministrato fino a quando il medico deciderà che è sicuro interrompere il trattamento.

Se usa più ATryn di quanto deve

In caso di qualsiasi effetto indesiderato particolare, il medico la curerà come necessario.

Se interrompe il trattamento con ATryn

Discuta con il medico la possibilità di interrompere il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, ATryn può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Se lei ha orticaria, pomfi pruriginosi o bolle diffuse sulla pelle, oppure se avverte senso di costrizione del torace o difficoltà respiratorie (sibilo), contatti immediatamente il medico poiché questi sintomi possono indicare una grave reazione allergica.

In studi con ATryn sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10) sono:

- Prurito al punto dell'iniezione
- Capogiro
- Cefalea

- Emorragia (al punto dell'iniezione o dopo un intervento)
- Nausea.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100) sono:

- Sensazione di calore
- Reazioni al punto dell'iniezione quali dolore, ecchimosi e rossore

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. COME CONSERVARE ATryn

Tenere ATryn fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Flaconcini non aperti:

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dell'imballaggio esterno e del flaconcino dopo {Scad}. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Soluzioni ricostituite/diluite:

Dopo la ricostituzione, da un punto di vista microbiologico questo medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Tuttavia, è stata provata una stabilità chimica e fisica per 3 ore dopo la ricostituzione e per 8 ore dopo la diluizione a una temperatura non superiore a 25 °C.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ATryn

Il principio attivo è antitrombina alfa*: 1750 UI. Dopo la ricostituzione, 1 ml di soluzione contiene 175 UI di antitrombina alfa.

L'attività specifica di ATryn è di circa 7 UI/mg di proteina.

* antitrombina umana ricombinante prodotta nel latte di capre transgeniche mediante la tecnologia del DNA (rDNA).

Gli eccipienti sono: glicina, sodio cloruro, sodio citrato

Descrizione dell'aspetto di ATryn e contenuto della confezione

ATryn è fornito come polvere per soluzione per infusione (1750 UI di polvere in flaconcino. Formato di vendita: 1, 10 o 25).

La polvere è di colore da bianco a biancastro.

Confezioni di vendita da 1, 10 o 25 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Fabbricante

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

MedImmune Pharma BV Lagelandseweg 78 6545 CG Nijmegen, Paesi Bassi

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

L'autorizzazione di questo medicinale è stata rilasciata in 'circostanze eccezionali'.

Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia Europea dei Medicinali revisionerà annualmente qualsiasi nuova informazione sul medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Questo medicinale è esclusivamente monouso.

Ricostituzione/diluizione

Lasciare che i flaconcini giungano a temperatura non superiore a 25 °C prima della ricostituzione. Ricostituire la polvere con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili, iniettandola lungo la parete del flaconcino e ruotandola delicatamente (senza agitare) per non formare schiuma.

Ispezionare a vista il medicinale ricostituito, per escludere la presenza di particelle e/o cambiamento di colore prima della somministrazione. La soluzione deve presentarsi leggermente gialla, da incolore a leggermente opalescente. Non utilizzare soluzioni torbide o contenenti depositi.

I flaconcini devono essere utilizzati immediatamente e non più di 3 ore dopo la ricostituzione.

È possibile aggiungere una soluzione normale di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per diluire il medicinale a una concentrazione adatta alla somministrazione.

Somministrazione

Dopo aver sciolto completamente la polvere è possibile aspirare il medicinale ricostituito con una siringa monouso sterile. Somministrare il medicinale ricostituito tramite infusione endovenosa, utilizzando una siringa monouso sterile o alternativamente una sacca per infusione provvista di filtro in linea con pori di 0,22 micron. Il contenuto delle siringhe deve essere somministrato immediatamente e non oltre 3 ore dopo la ricostituzione. Se diluita, la soluzione preparata in sacche per infusione deve essere somministrata immediatamente e non oltre 8 ore dopo la diluizione. È stata stabilita la compatibilità con sistemi d'infusione in PVC provvisti di filtri in linea d'infusione.

Smaltimento

Smaltire tutto il medicinale inutilizzato o i materiali di scarto ai sensi della normativa locale vigente.

L'obiettivo terapeutico con antitrombina alfa consiste nell'accrescere e mantenere un livello di attività antitrombinica fra 80 e 120% (0,8 – 1,2 UI/ml), per la durata della terapia.

Il trattamento inizia con una dose di carico, nel tentativo di portare al 100% il livello di attività antitrombinica. Questa dose iniziale si basa sul peso corporeo del paziente e sul suo livello di attività antitrombinica pre-trattamento.

La dose di carico necessaria è determinata con la seguente formula:

Dose di carico (UI) = [(100 – livello di attività AT pre-trattamento del paziente in %) /2,28] x Peso corporeo in kg

La dose standard di carico per i pazienti con deficit congenito di antitrombina (attività AT basale 50%, peso corporeo 75 kg) in situazioni di alto rischio clinico è 20-25 UI/kg di peso corporeo. La dose di carico deve essere somministrata tramite infusione per 15 minuti, seguita immediatamente dall'infusione della dose di mantenimento.

La dose necessaria di mantenimento per i pazienti è somministrata tramite infusione continua e viene determinata con la seguente formula:

Dose di mantenimento (UI/ora) = [(100 – livello di attività AT pre-trattamento del paziente in %) /10,22] x Peso corporeo in kg

La dose standard di mantenimento per i pazienti con deficit congenito di antitrombina in presenza di situazioni clinicamente rischiose è 4-5 UI/kg/ora. In stati di debilitazione (es. interventi chirurgici importanti, uso concomitante di eparina) la dose effettiva può essere maggiore. Si vedano le seguenti raccomandazioni in materia di controllo terapeutico e regolazione della dose. Il trattamento deve continuare fino a quando il rischio di tromboembolismo venoso è ridotto e/o quando è stata stabilita di conseguenza una anticoagulazione efficace.

Monitoraggio terapeutico e regolazione della dose

La dose deve essere regolata in base alle misurazioni di laboratorio per l'attività antitrombinica. La risposta può variare fra pazienti, con diversi livelli di recupero *in vivo* e con emivite differenti. Al momento dell'avvio della terapia e immediatamente dopo l'intervento, può essere necessario procedere a frequenti controlli dell'attività antitrombinica, con conseguenti variazioni della dose.

Una volta iniziata l'infusione della dose di mantenimento, eseguire prelievi ematici per controllare i livelli di attività AT dopo 45 minuti dall'avvio dell'infusione della dose di carico. Se il livello di attività AT rientra fra 80 e 120% (0,8 – 1,2 UI/ml) non occorre variare la dose. Se questo livello è inferiore a 80%, accrescere del 50% il tasso di infusione della dose di mantenimento. Se invece il livello è superiore a 120%, ridurre del 30% il tasso di infusione. Il livello di attività AT deve essere controllato 30 minuti dopo ogni eventuale variazione del tasso di infusione, oppure quattro ore dal raggiungimento del valore previsto. Successivamente, procedere a controlli dell'attività antitrombinica 1-2 volte al giorno, se necessario variando la dose. Mantenere il livello di attività antitrombinica oltre 80% per l'intera durata della terapia, salvo laddove dettagli clinici indichino un diverso livello di efficacia.

È possibile che l'intervento chirurgico influenzi i livelli di attività AT, pertanto si deve procedere ad un ulteriore controllo post-operatorio. Se il livello di attività è al di sotto di 80% è possibile somministrare AT tramite infusione in bolo per 15 minuti, per ripristinare velocemente il livello di attività AT. La dose può essere calcolata in base all'attività AT post-operatoria indicata nella suddetta formula per la dose di carico.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ATrin nei bambini e negli adolescenti (<18 anni) non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili. I livelli di antitrombina pediatrica possono essere diversi dai livelli per gli adulti, in particolare nei neonati.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

La dose di carico deve essere somministrata tramite infusione per 15 minuti, seguita immediatamente dall'infusione della dose di mantenimento.