

ANEXO 1

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

ATryn 1.750 UI pó para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injectáveis contém nominalmente 1750 UI* antitrombina alfa**.

Após a reconstituição, 1 ml de solução contém 175 UI antitrombina alfa.

A actividade específica de ATryn é aproximadamente 7 UI/mg de proteína.

* potência (UI) determinada por um ensaio cromogénico Farmacopeia Europeu.

** antitrombina humana recombinante produzida no leite de cabra transgénica por tecnologia de ADN recombinante (rDNA).

Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém 38 mg (1,65 mmol) de sódio por frasco para injectáveis de 10 ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão.

O pó é branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ATryn está indicado para a profilaxia do tromboembolismo venoso em doentes cirúrgicos adultos com deficiência congénita de antitrombina. É normalmente administrado associado à heparina ou heparina de baixo peso molecular.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob vigilância de um médico com experiência no tratamento de doentes com deficiência congénita de antitrombina.

Posologia

Devido às diferenças na farmacocinética da antitrombina alfa e antitrombina derivada de plasma, o tratamento deve seguir as recomendações de dosagem específicas abaixo descritas. No tratamento de deficiência congénita de antitrombina, a dose e duração do tratamento devem ser estabelecidas individualmente para cada doente, tendo em conta o historial familiar relativamente a situações de tromboembolismo, os actuais factores de risco clínico e análises laboratoriais.

O número de unidades de antitrombina alfa administrada é indicado em Unidades Internacionais (UI), as quais se referem à actual norma da OMS para concentrado de antitrombina. A actividade de antitrombina (AT) no plasma exprime-se quer em percentagem (relativa ao plasma humano) quer em Unidades Internacionais (relativa à Norma Internacional para antitrombina no plasma). Uma Unidade

Internacional (UI) de actividade de antitrombina equivale à quantidade de antitrombina em 1 ml de plasma humano normal. O cálculo da dosagem de antitrombina alfa necessária baseia-se na actividade de antitrombina do plasma antes do tratamento e no peso corporal.

O objectivo terapêutico do tratamento com antitrombina alfa é aumentar e manter a actividade de antitrombina entre 80 – 120% da normal (0,8 – 1,2 UI/ml) ao longo do tratamento.

O tratamento começa com uma dose de carga com o objectivo de obter um nível de actividade de antitrombina de 100%. Esta dose de carga baseia-se no peso corporal e no nível de actividade de antitrombina antes do tratamento.

A dose de carga necessária é calculada através da seguinte fórmula:

Dose de carga (UI) = [(100 – nível de actividade de AT do doente antes do tratamento em %) /2.28] x Peso Corporal em kg

A dose de carga habitual em doentes cirúrgicos (base de referência da actividade de antitrombina 50%, peso corporal 75 kg) com deficiência congénita em antitrombina em situações de risco clínico é 20-25 UI/kg peso corporal. A dose de carga deve ser administrada numa perfusão de 15 minutos imediatamente seguida da perfusão de manutenção.

A dose de manutenção necessária nos doentes cirúrgicos é administrada como uma perfusão contínua e é calculada através da seguinte fórmula:

Dose de manutenção (UI/hora) = [(100 – nível de actividade de AT do doente antes do tratamento em %) /10.22] x Peso Corporal em kg

A dose de manutenção habitual em doentes cirúrgicos com deficiência congénita em antitrombina em situações de risco clínico é 4-5 UI/kg/h. Durante estados de consumo (ex. grande cirurgia, uso simultâneo de heparina) a dose actual poderá ser mais elevada. Ver abaixo monitorização da terapêutica e recomendações para ajuste da dosagem. O tratamento deverá ser continuado até o risco de tromboembolismo venoso ser reduzido e/ou até ter sido estabelecida uma anticoagulação de seguimento eficaz.

Supervisão da Terapêutica e Ajuste da Dosagem

A dose deve ser ajustada com base em análises laboratoriais da actividade de antitrombina. A reacção pode variar de doente para doente, alcançando níveis diferentes de recuperação *in vivo* e semi-vidas diferentes. Poderão ser necessárias avaliações frequentes da actividade de antitrombina e ajustes da dosagem no início do tratamento e no pós-operatório.

Após o início da perfusão da dose de manutenção, deve efectuar-se uma análise ao sangue para obter os níveis da actividade de AT, 45 minutos após o início da perfusão da dose de carga. Caso o nível da actividade se encontre entre 80% e 120% (0,8- 1,2 UI/ml), não será necessário nenhum ajuste da dosagem. Se o nível da actividade de AT for inferior a 80%, aumente a taxa de perfusão de manutenção em 50% e se o nível da actividade de AT for superior a 120%, diminua a taxa de perfusão em 30%. Verifique o nível da actividade de AT 30 minutos após qualquer alteração na taxa de perfusão, ou quatro horas após um valor dentro do limite estimado. Subsequentemente, a actividade de antitrombina deve ser verificada 1-2 vezes por dia e os ajustes da dosagem devem ser efectuados de acordo com os resultados. O nível da actividade de antitrombina deve ser mantido acima dos 80% durante o tratamento, a não ser que as informações clínicas indiquem um nível efectivo diferente.

É possível que a cirurgia influencie os níveis da actividade de AT. Por conseguinte, deve verificar-se adicionalmente o nível da actividade de AT no pós-operatório. Caso o nível da actividade se situe abaixo dos 80%, pode ser administrada um bolus I.V. de AT durante 15 minutos para restabelecer o

nível da actividade de AT. A dose pode ser calculada através da utilização da actividade de AT pós-operatória na fórmula de dose de carga acima mencionada.

População pediátrica

A segurança e eficácia do ATryn em crianças e adolescentes (<18 anos) não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Os níveis pediátricos de antitrombina podem ser diferentes dos níveis nos adultos, especialmente em recém-nascidos.

Modo de administração

Para via intravenosa.

A dose de carga deverá ser administrada como perfusão de 15 minutos imediatamente seguida do início da perfusão de manutenção.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Doentes Pediátricos

Não existe experiência em crianças.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes indicados na secção 6.1.

Hipersensibilidade a proteínas de origem caprina ou a componentes do leite de cabra

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reacções de hipersensibilidade

À semelhança de qualquer produto proteico intravenoso, é possível que surjam reacções de hipersensibilidade do tipo alérgico. Os doentes têm de ser vigiados de perto e cuidadosamente observados para a detecção de quaisquer sintomas durante o período de administração. Os doentes devem ser informados de sinais iniciais de reacções de hipersensibilidade incluindo erupções na pele, urticária generalizada, tensão no peito, respiração difícil e ruidosa, hipotensão e anafilaxia. Caso estes sintomas ocorram após a administração, o doente deve contactar o seu médico. Em caso de choque, deve ser administrado o tratamento médico habitual.

Os doentes tratados com este medicamento devem ser monitorizados para serem detectadas possíveis reacções imunológicas. A situação a nível de anticorpos deve ser monitorizada e notificada.

A experiência com tratamentos repetidos com este medicamento é muito limitada. Nestes casos, é especialmente importante a vigilância apertada relativa às reacções imunológicas.

Gravidez

Tendo em conta as diferenças nas características farmacocinéticas entre doentes grávidas e não-grávidas, não podem ser fornecidas recomendações de dosagem durante a gravidez ou no período pós-parto.

Utilização concomitante de anticoagulação

Vigilância clínica e biológica aquando da utilização de antitrombina em conjunto com heparina, heparina de baixo peso molecular ou quaisquer outros anticoagulantes que potenciem a actividade anticoagulante da antitrombina:

- De forma a ajustar adequadamente a dose do anticoagulante e evitar hipocoagulação excessiva, devem ser efectuados controlos regulares ao grau de anticoagulação (APTT e quando apropriado à actividade do anti-Factor Xa), em intervalos curtos e particularmente nos primeiros minutos/horas após o começo da utilização de antitrombina.

- Os níveis de antitrombina deverão ser medidos diariamente, de forma a ajustar a dose individual. Deve-se ter em conta o risco de diminuição de níveis de antitrombina devido a tratamento prolongado com heparina não fraccionada.

Teor de sódio

Este medicamento contém 1,65 mmol (ou 37,9 mg) de sódio por frasco para injectáveis. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram realizados estudos de interacção.

A substituição de antitrombina durante a administração de anticoagulantes que potenciem a actividade anticoagulante de antitrombina (ex., heparina, heparina de baixo peso molecular) pode aumentar o risco de hemorragia. A semi-vida da antitrombina recombinante pode ser alterada com tratamento simultâneo com estes anticoagulantes devido a um resultado de antitrombina alterada. Assim, a administração conjunta de antitrombina com heparina, heparina de baixo peso molecular, ou quaisquer outros anticoagulantes que potenciem a actividade anticoagulante de antitrombina a um doente com risco acrescido de hemorragia, deve ser clínica e biologicamente monitorizada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A informação relativamente à administração de antitrombina alfa em mulheres grávidas é limitada. A informação disponível não indica quaisquer efeitos nocivos para a mãe ou para a criança. Estudos efectuados em ratos não indicaram efeitos nocivos no parto e no desenvolvimento embrionário/fetal e pós-natal. Contudo, devido à diferença nas características farmacocinéticas deste medicamento em doentes grávidas e não grávidas, não é possível, neste momento, recomendar uma dosagem na gravidez (ver 4.4). Como tal, antitrombina alfa não deve ser usada em mulheres grávidas.

Amamentação

Desconhece-se se antitrombina alfa ou os seus metabolitos são excretados no leite materno. Não é possível excluir a possibilidade de risco para a criança que é amamentada. Deve ser tomada uma decisão no sentido de interromper a amamentação ou suspender/abster-se da terapêutica com ATryn, ponderando os benefícios da amamentação para a criança e os benefícios da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis informações sobre os possíveis efeitos de antitrombina alfa sobre a fertilidade masculina e feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reacções adversas relatadas com maior frequência observadas em ensaios clínicos são tonturas, dor de cabeça, hemorragia, náuseas, hemorragia no local da punção venosa, hemorragia pós-procedimento e secreção da ferida. As reacções adversas relatadas mais graves observadas em ensaios clínicos são hemorragia e hemorragia pós-procedimento.

Lista tabulada de reacções adversas

Em ensaios clínicos envolvendo doentes com deficiência congénita em antitrombina (n=35), foi notificado um efeito indesejável ligeiro de “prurido no local de administração” relacionado com o tratamento com ATryn.

Noutros ensaios clínicos realizados em doentes de cirurgia cardíaca com Deficiência em Antitrombina adquirida (n=118) e voluntários saudáveis (n=102), os efeitos indesejáveis relacionados com o tratamento com ATryn que foram observados mais do que uma vez, encontram-se listados por Classes de Sistemas de Órgãos, no quadro abaixo.

As reacções adversas são apresentadas abaixo por classe de sistemas de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como: frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) e pouco frequente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

MedDRA SOC	Categoria de frequência	Reacções adversas
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Tonturas Dores de cabeça
Vasculopatias	Frequente	Hemorragia
Problemas gastrointestinais	Frequente	Náuseas
Perturbações gerais e alterações no local da administração	Frequente	Hemorragia no local da punção
	Pouco frequente	Sensação de calor Eritema no local da perfusão Dor no local da perfusão Erupção cutânea no local da perfusão Equimose no local da punção
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequente	Hemorragia após o procedimento Secreção da ferida

Não foram detectados quaisquer anticorpos à antitrombina alfa até 90 dias após o tratamento com ATryn.

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).*

4.9 Sobredosagem

Não foram observados casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antitrombóticos: grupo heparina. Código ATC: B01AB02.

Mecanismo de acção

A antitrombina é uma glicoproteína com 58 kD e 432 aminoácidos que pertence à super família serpine (inibidor de serina protease). É um dos inibidores naturais de coagulação sanguínea mais importantes. Os factores mais fortemente inibidos são a trombina e o Factor Xa, bem como factores de activação de contacto, sistema intrínseco e o complexo factor tecidual/VIIa. A actividade antitrombina é altamente acentuada pela heparina e os efeitos anticoagulantes da heparina dependem da presença de antitrombina.

A antitrombina tem dois domínios de importância funcional. O primeiro contém o centro reactivo e proporciona um local de clivagem para proteinases tais como, trombina, um pré-requisito para formar um complexo proteinase-inibidor estável. O segundo é um domínio de ligação do glicosaminoglicano responsável pela interacção com heparina e substâncias relacionadas que acelera a inibição da trombina. Os complexos de enzimas de inibição-coagulação são removidos pelo sistema reticulo-endotelial.

A actividade normal de antitrombina em adultos é 80 - 120% (0,8-1,2 UI/ml) e os níveis em recém-nascidos são aproximadamente 40 - 60% (0,4-0,6 UI/ml).

Eficácia e segurança clínicas

Num ensaio clínico formal usando exames ultra-som serial Duplex, a antitrombina alfa demonstrou ser eficaz na prevenção de situações tromboembólicas em catorze doentes com deficiência congénita em antitrombina em situação de alto risco clínico. Foram obtidos dados adicionais noutra série de doentes num programa de uso compassivo.

Este medicamento foi sujeito a uma “Autorização de Introdução no Mercado em Circunstâncias Excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever anualmente qualquer nova informação que possa vir a ser disponibilizada sobre o medicamento e este RCM será actualizado se necessário.

5.2 Propriedades farmacocinéticas.

Após a administração por via intravenosa de ATryn (bolus intravenoso, dose de 50 UI/kg ou 100 UI/kg peso corporal) a doentes com deficiência congénita em antitrombina sem sintomas clínicos de trombose e sem estarem a utilizar heparina, o aumento da recuperação foi $2,07 \pm 1,54$ %/UI/kg peso corporal (média \pm DV). Os parâmetros farmacocinéticos da população para ATryn derivaram do mesmo estudo (média \pm DV):

- Área sob a curva: $587,88 \pm 1,63$ (% x h)
- Semi-vida de distribuição: $1,74 \pm 1,28$ h, eliminação semi-vida: $10,16 \pm 1,28$ h.
- Tempo médio de residência (MRT): $8,57 \pm 1,24$ h
- Depuração: $0,665 \pm 0,0493$ l/h (Média \pm SE)

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Glicina
Citrato de sódio
Cloreto de sódio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos

6.3 Prazo de validade

Frasco para injectáveis por abrir: 4 anos.

Após a reconstituição, de um ponto de vista microbiológico, este produto medicinal deve ser utilizado imediatamente. No entanto, a estabilidade química e física tem sido demonstrada durante 3 horas após a reconstituição e 8 horas após a diluição a temperaturas não superiores a 25°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Para as condições de conservação após a reconstituição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó num frasco para injectáveis em vidro (tipo I) com uma tampa (borracha de bromobutilo siliconizada) e revestido por um vedante (alumínio) e cápsula de abertura fácil, tipo “*flip-off*” (plástico).

Tamanhos de embalagem de 1, 10 ou 25 frascos para injectáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais para eliminação e manuseamento

Este medicamento deve ser utilizado uma única vez.

Reconstituição/diluição

Os frascos para injectáveis devem ser colocados a temperaturas não superiores a 25°C antes da reconstituição.

O pó deve ser reconstituído com 10 ml de água para preparações injectáveis (WFI), injectada junto à parede do frasco para injectáveis, rodando com suavidade (não abanando) para evitar que forme espuma.

Deve inspeccionar visualmente a solução reconstituída, procurando partículas sólidas e/ou coloração antes da sua aplicação. A solução deve ficar ligeiramente amarela, translúcida a ligeiramente opaca. Não utilizar soluções que estão turvas ou têm sedimentos.

A solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente e não após mais de 3 horas após a reconstituição.

Pode acrescentar-se 9 mg/ml (0,9%) de solução de cloreto de sódio normal para obter a diluição da concentração conveniente para ser administrada.

Administração

Terminada a dissolução, o produto reconstituído pode ser retirado para uma seringa esterilizada descartável e deve ser administrado através perfusão intravenosa, usando uma seringa esterilizada descartável ou através de um saco de perfusão com um filtro integrado com o tamanho de poro de 0,22 micron. O conteúdo das seringas deve ser administrado imediatamente e não após mais de 3 horas após a reconstituição. Se diluída, a solução preparada em sacos de perfusão deve ser administrada imediatamente e não após mais de 8 horas após a diluição. Foi estabelecida a compatibilidade entre os tubos de aplicação em PVC e os filtros integrados.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO DO MERCADO

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies

3 Avenue des Tropiques
ZA de Courtaboeuf
91940 Les Ulis
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/355/001-003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de julho de 2006

Data da última renovação: 15 de julho de 2016

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL/RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância activa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen, Países Baixos

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (Ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107 °-C da Directiva 2001/83/CE e quaisquer actualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento do ATryn em cada estado-membro, o Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve acordar o conteúdo e formato do programa educativo, incluindo os meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade nacional competente.

O material educativo para profissionais de saúde destina-se a aumentar a sensibilização sobre os possíveis problemas de eficácia resultantes de utilização fora da indicação terapêutica do ATryn.

O Titular da AIM deve garantir que, em cada estado-membro em que o ATryn é comercializado, todos os profissionais de saúde que possam prescrever e utilizar o ATryn tenham acesso/recebam o seguinte pacote educativo:

- Material educativo do médico (guia)
- O Resumo das Características do Medicamento

O material educativo do médico deverá conter os seguintes elementos principais:

- Informação sobre as indicações e população atualmente registadas, incluindo que o produto não é indicado na população pediátrica.
- Informação relacionada com os problemas de eficácia resultantes associados à utilização fora da indicação terapêutica do ATryn, especialmente na população pediátrica.

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data de vencimento
<p>Protocolo GTC AT HD 012-04: Um Estudo Multicêntrico, Multinacional para Avaliar a Segurança e Eficácia de Antitrombina alfa em Doentes com Deficiência em Antitrombina (AT) Hereditária em Situações de Alto Risco de Trombose.</p> <p>Foram apresentados os resultados do estudo GTC AT HD 012-04 concluído e, em particular, os resultados dos estudos efectuados em mulheres grávidas tratadas durante o período pós-parto. Será apresentado um pedido de alteração da autorização de introdução no mercado para procurar englobar as indicações e dosagem para grávidas.</p>	31/03/2020
<p>Vigilância após a introdução no mercado.</p> <p>a) Antes do lançamento em Países Membros da UE, o TAIM implementará um programa de vigilância pós-comercialização para recolher as informações seguintes sobre doentes com deficiência congénita em antitrombina tratados com ATryn Demografia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indicações • Posologia • Duração do tratamento • Tratamentos anteriores com ATryn • Utilização de anticoagulantes • Reacções adversas ao medicamento, incluindo falta de eficácia • Desenvolvimento de anticorpos 	31/03/2018

<p>Os clínicos são aconselhados a inscrever os doentes no programa de vigilância e os resultados dessa vigilância devem ser fornecidos na actualização à EU-RMP ou no momento da reavaliação anual, conforme o que ocorrer primeiro.</p> <p>b) Antes do lançamento em Países Membros da UE, o TAIM implementará um programa de imunovigilância e fornecerá aos médicos testes de anticorpos para o ATryn. Estes testes de anticorpos devem ser fornecidos a pedido dos médicos e quando o TAIM receber relatórios que sugiram possível reacção imune ou falta de eficácia.</p> <p>c) O TAIM assegurar-se-á de que o material disponibilizado aos clínicos fornece informação sobre os programas de vigilância e de imunovigilância.</p> <p>Esta vigilância pós-comercialização funcionará até englobar 40 doentes.</p>	
--	--

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (1, 10 ou 25 FRASCOS PARA INJECTÁVEIS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ATryn 1.750 UI pó para solução para perfusão
antitrombina alfa (rDNA)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Um frasco para injectáveis contém nominalmente 1750 UI de antitrombina alfa*. Após a reconstituição, 1 ml de solução contém 175 UI antitrombina alfa.

* antitrombina humana recombinante

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Glicina

Cloreto de sódio

Citrato de sódio

4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução para injectável (1750 UI)

1 frasco para injectáveis

10 frascos para injectáveis

25 frascos para injectáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Utilizar apenas uma única vez.

Qualquer produto medicinal não utilizado deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/355/001

EU/1/06/355/002

EU/1/06/355/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÕES EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Rótulo do frasco para injectáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ATryn 1.750 UI pó para solução para perfusão
antitrombina alfa (rDNA)
Via intravenosa.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1750 UI de antitrombina alfa

6. OUTRAS

Conservar no frigorífico.

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

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

ATryn 1.750 UI pó para solução para perfusão antitrombina alfa (rDNA)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados no folheto, informe o seu médico.

Neste folheto:

1. O que é ATryn e para que é utilizado
2. Antes de utilizar ATryn
3. Como utilizar ATryn
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar ATryn
6. Outras informações

1. O QUE É ATryn E PARA QUE É UTILIZADO

ATryn contém antitrombina alfa a qual é semelhante à antitrombina humana produzida naturalmente. No corpo, a antitrombina bloqueia a trombina, uma substância que desempenha um papel essencial no processo de coagulação do sangue.

Se tiver uma deficiência congénita de antitrombina, o seu nível de antitrombina no sangue será mais baixo do que o normal. Isto pode dar origem a uma tendência mais elevada para formar coágulos nos seus vasos sanguíneos. Tal poderá ocorrer nas veias das pernas (trombose nas veias profundas) ou noutras veias do seu corpo (tromboembolismo). Após procedimentos de grandes cirurgias esta tendência para a formação de coágulos é ainda maior. Assim, é importante que nestas situações o nível de antitrombina no seu sangue se mantenha a níveis razoáveis.

Este medicamento é usado em doentes com “deficiência congénita de antitrombina” (baixos níveis hereditários da proteína antitrombina). É usado quando estes doentes são submetidos a cirurgias, para prevenir problemas causados pela formação de coágulos de sangue nas veias. É habitualmente administrado em associação com heparina ou heparina de baixo peso molecular (outro medicamento que ajuda a prevenir a formação de coágulos no sangue).

2. ANTES DE UTILIZAR ATryn

Não utilize ATryn

- Se tem alergia (hipersensibilidade) à antitrombina alfa ou a qualquer outro componente de ATryn.
- Se for alérgico a produtos caprinos pois a antitrombina alfa é produzida no leite de cabras transgénicas por tecnologia recombinante de ADN (rADN).

Tome especial cuidado com ATryn

Se sentir irritações de pele, sensação de comichão ou inchaço cutâneo, aperto no peito, sibilos no peito (dificuldade em respirar), deve consultar de imediato o seu médico porque podem ser sintomas de uma reacção alérgica grave. Para verificar se desenvolveu alguma reacção alérgica, poderá ser feita uma colheita de sangue que será testada antes e algum tempo depois de ser tratado com ATryn.

Utilização em crianças e adolescentes

Não estão disponíveis informações sobre a utilização de ATryn em doentes com menos de 18 anos de idade. Este medicamento não deve, como tal, ser utilizado se o doente tiver idade inferior a 18 anos.

Ao utilizar ATryn com outros medicamentos:

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Quando ATryn é utilizado em conjunto com heparina (um medicamento anticoagulante), ou outro tipo de medicamento anticoagulante, o risco de hemorragia pode aumentar. Portanto o seu médico deverá vigiar a utilização deste medicamento quando administrado em conjunto com estes medicamentos anticoagulantes.

Gravidez e amamentação

ATryn não está indicado para grávidas. Desconhece-se a sua presença no leite materno. Por conseguinte, enquanto estiver a fazer tratamento com este medicamento, não se recomenda a amamentação.

ATryn contém sódio

Este medicamento contém 1,65 mmol (ou 37,9 mg) de sódio por frasco para injectáveis. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

3. COMO UTILIZAR ATryn

O tratamento deve ser iniciado sob vigilância de um médico com experiência no tratamento de doentes com deficiência congénita de antitrombina.

O seu prestador de cuidados de saúde irá preparar uma solução de antitrombina alfa destinada a ser administrada na sua veia. Para o proteger de desenvolver coágulos no sangue, o medicamento irá continuar a ser-lhe administrado até o seu médico determinar que é seguro interromper o tratamento.

Se utilizar mais ATryn do que deveria

O médico procederá ao tratamento adequado caso sofra efeitos secundários particulares.

Se parar de utilizar ATryn

Informe o seu médico sobre a intenção de interromper o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento fale com o seu médico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, ATryn pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se sentir irritações de pele, sensação de comichão ou inchaço cutâneo, opressão no peito, sibilos no peito (dificuldade em respirar), deve consultar de imediato o seu médico porque podem ser sintomas de uma reacção alérgica grave.

Em estudos com ATryn foram descritos os seguintes efeitos secundários:

Efeitos secundários frequentes (podem afectar 1 a 10 pessoas):

- comichão no local da perfusão
- tonturas
- dores de cabeça
- hemorragia – perda de sangue (no local da perfusão ou após cirurgia)
- náuseas.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afectar 1 a 100 pessoas) :

- sensação de calor
- reacções no local da injeção tais como dor, nódos negros e vermelhidão

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários directamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. COMO CONSERVAR ATryn

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Frasco para injectáveis por abrir:

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e frasco para injectáveis, a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado

Soluções reconstituídas/diluídas:

Após a reconstituição, de um ponto de vista microbiológico, este produto medicinal deve ser utilizado imediatamente. No entanto, a estabilidade química e física tem sido demonstrada durante 3 horas após a reconstituição e 8 horas após a diluição a temperaturas não superiores a 25°C.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

O que ATryn contém

A substância activa é antitrombina alfa*: 1750 UI. Após a reconstituição, 1 ml de solução contém 175 UI antitrombina alfa.

A actividade específica de ATryn é aproximadamente 7 UI/mg proteica.

* antitrombina humana recombinante produzida no leite de cabras transgénicas por tecnologia de ADN recombinante (rDNA).

Os outros componentes são: glicina, cloreto de sódio, citrato de sódio

Qual o aspecto de ATryn e conteúdo da embalagem

ATryn é fornecido como um pó para solução para perfusão (1750 UI em pó em frasco para injectáveis).

O pó é branco a esbranquiçado

Tamanho das embalagens de 1, 10 ou 25 frascos para injectáveis.

Fabricante e Titular de Autorização de Introdução no Mercado

Titular de Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricador

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

MedImmune Pharma BV Lagelandseweg 78 6545 CG Nijmegen, Países Baixos

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Este medicamento foi sujeito a uma “Autorização de Introdução no Mercado em Circunstâncias Excepcionais”.

Isto significa que foi impossível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever anualmente qualquer nova informação que possa vir a ser disponibilizada sobre o medicamento e este RCM será actualizado se necessário.

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível no site da Agência Europeia do Medicamento: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais dos cuidados de saúde:

Este medicamento é previsto para apenas uma utilização.

Reconstituição/ diluição

Os frascos para injectáveis devem ser colocados a temperaturas não superiores a 25°C antes da reconstituição. O pó deve ser reconstituído com 10 ml de água para preparações injectáveis (WFI), injectada junto à parede do frasco para injectáveis, rodando com suavidade (não abanando) para evitar que forme espuma.

Deve inspeccionar visualmente a solução reconstituída, procurando partículas sólidas e coloração antes da sua aplicação. A solução deve ficar ligeiramente amarela, translúcida a ligeiramente opaca. Não utilizar soluções que estão turvas ou têm sedimentos.

Os frascos para injectáveis devem ser utilizados imediatamente e não após mais de 3 horas após a reconstituição.

Pode acrescentar-se 9 mg/ml (0,9%) de solução de cloreto de sódio normal para obter a diluição da concentração conveniente para ser administrada.

Administração

Terminada a dissolução, o produto reconstituído pode ser retirado para uma seringa esterilizada descartável e deve ser administrado através de perfusão intravenosa, usando uma seringa esterilizada descartável ou através de um saco de perfusão com um filtro integrado com o tamanho de poro de 0,22 micron. O conteúdo das seringas deve ser administrado imediatamente e não após mais de 3 horas após a reconstituição. Se diluída, a solução preparada em sacos de perfusão deve ser administrada imediatamente e não após mais de 8 horas após a diluição. Foi estabelecida a compatibilidade entre os tubos de aplicação em PVC e os filtros integrados.

Eliminação

Os produtos medicinais não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

O objectivo terapêutico do tratamento com antitrombina alfa é aumentar e manter a actividade de antitrombina entre 80 – 120% (0,8 – 1,2 UI/ml) ao longo do tratamento.

O tratamento começa com uma dose de carga com o objectivo de obter um nível de actividade de antitrombina de 100%. Esta dose de carga baseia-se no peso corporal e no nível de actividade de antitrombina antes do tratamento.

A dose de carga necessária é calculada através da seguinte fórmula:

Dose de carga (UI) = [(100 – nível de actividade de AT do doente antes do tratamento em %) /2.28] x Peso Corporal em kg

A dose de carga habitual em doentes cirúrgicos (base de referência da actividade de antitrombina 50%, peso corporal 75 kg) com deficiência congénita em antitrombina em situações de risco clínico é 20-25 UI/kg peso corporal. A dose de carga deve ser administrada por uma perfusão de 15 minutos imediatamente seguida da perfusão de manutenção.

A dose de manutenção necessária nos doentes cirúrgicos é administrada por perfusão contínua e é calculada através da seguinte fórmula:

Dose de manutenção (UI/hora) = [(100 – nível de actividade de AT do doente antes do tratamento em %) /10.22] x Peso Corporal em kg

A dose de manutenção habitual em doentes cirúrgicos com deficiência congénita em antitrombina em situações de risco clínico é 4-5 UI/kg/h. Durante estados de consumo (ex. grande cirurgia, uso simultâneo de heparina) a dose actual poderá ser mais elevada. Ver abaixo supervisão da terapêutica e recomendações para ajuste da dosagem. O tratamento deverá ser continuado até o risco de tromboembolismo venoso ser reduzido e/ou tiver sido estabelecida uma anticoagulação de seguimento eficaz.

Supervisão da Terapêutica e Ajuste da Dosagem

A dose deve ser ajustada com base em análises laboratoriais da actividade de antitrombina. A reacção pode variar de doente para doente, alcançando níveis diferentes de recuperação *in vivo* e demonstrando semi-vidas diferentes. Poderão ser necessárias avaliações frequentes da actividade de antitrombina e ajustes da dosagem no começo do tratamento e no pós-operatório.

Após o começo da administração da dose de manutenção, deve efectuar-se uma análise ao sangue para obter os níveis da actividade de antitrombina, 45 minutos após o começo da administração da dose de carga. Caso o nível da actividade se encontre entre 80% e 120% (0,8- 1,2 UI/ml), não será necessário nenhum ajuste da dosagem. Se o nível da actividade de antitrombina for inferior a 80%, aumente a taxa de perfusão de manutenção em 50% e se o nível da actividade de antitrombina for superior a 120%, diminua a taxa de perfusão em 30%. Verifique o nível da actividade de antitrombina 30 minutos após qualquer alteração na intensidade da administração, ou quatro horas após um valor dentro do limite estimado. Seguidamente, a actividade de antitrombina deve ser verificada 1-2 vezes por dia e os ajustes da dosagem devem ser efectuados de acordo com os resultados. O nível da actividade de antitrombina deve ser mantido acima dos 80% durante o tratamento, a não ser que as informações clínicas indiquem um nível efectivo diferente.

É possível que a cirurgia influencie os níveis da actividade de antitrombina. Por conseguinte, deve verificar-se adicionalmente o nível da actividade de antitrombina no pós-operatório. Caso o nível da actividade se situe abaixo dos 80%, pode ser administrada uma administração por bolus I.V. de AT de 15 minutos para restabelecer o nível da actividade de antitrombina. A dose pode ser calculada através da utilização da actividade de antitrombina pós-operatória na fórmula de dose de carga acima mencionada.

População pediátrica

A segurança e eficácia do ATryn em crianças e adolescentes (<18 anos) não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Os níveis pediátricos de antitrombina podem ser diferentes dos níveis nos adultos, especialmente em recém-nascidos.

Modo de administração

Via intravenosa.

A dose de carga deve ser administrada sob a forma de perfusão durante 15 minutos, seguida do início da perfusão de manutenção.