

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ATryn 1750 UI pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon are un conținut nominal de 1750 UI* de antitrombină alfa**.
După reconstituire, 1 ml de soluție conține 175 UI de antitrombină alfa.

Activitatea specifică a ATryn este de aproximativ 7 UI/mg proteină.

* potență (UI) determinată cu ajutorul testelor cromogenice din Farmacopeea Europeană.

** antitrombină umană recombinantă, produsă în laptele de capră transgenică prin tehnologia ADN-ului recombinant (ADNr).

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține 38 mg (1,65 mmol) de sodiu per flacon de 10 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă
Pulberea este de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ATryn este indicat pentru profilaxia tromboembolismului venos în cadrul intervențiilor chirurgicale la pacienții adulți cu deficit congenital de antitrombină. Acesta este în mod normal administrat în asociere cu heparină sau heparină cu greutate moleculară mică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu deficit congenital de antitrombină.

Doze

Din cauza diferențelor între profilul farmacocinetic al antitrombinei alfa și antitrombinei derivate din plasmă, tratamentul trebuie să urmeze recomandările specifice cu privire la doză prezentate mai jos. În tratamentul deficitului congenital de antitrombină, doza și durata tratamentului trebuie stabilite individual pentru fiecare pacient, luându-se în considerare antecedentele heredocolaterale de evenimente tromboembolice, factorii de risc clinic reali și de rezultatele analizelor de laborator.

Numărul de unități de antitrombină alfa administrate se exprimă în Unități Internaționale (UI), în relație cu standardul OMS actualul privind concentratul de antitrombină. Activitatea antitrombinei

(AT) în plasmă se exprimă fie procentual (comparativ cu plasma umană), fie în Unități Internaționale (comparativ cu Standardul Internațional privind antitrombina plasmatică). O Unitate Internațională (UI) de activitate a antitrombinei este echivalentă cantității de antitrombină din 1 ml plasmă umană normală. Calcularea dozei necesare de antitrombină alfa se bazează pe activitatea antitrombinei plasmatică înainte de tratament și pe greutatea corporală.

Scopul terapeutic al tratamentului cu antitrombină alfa este de a crește și menține activitatea antitrombinei la 80-120% din valoarea normală (0,8-1,2 UI/ml) pe durata tratamentului.

Tratamentul inițial începe cu o doză de încărcare care vizează un nivel al activității antitrombinei de 100%. Această doză inițială de încărcare depinde de greutatea corporală și nivelul activității antitrombinei înainte de tratament.

Doza de încărcare necesară se determină cu ajutorul următoarei formule:

Doza de încărcare (UI) = [(100 – nivelul activității AT prezentat de pacient înainte de tratament în %) / 2,28] x Greutatea în kg

Doza uzuală de încărcare pentru pacienții care au fost supuși unei intervenții chirurgicale (nivelul de bază al activității AT 50%, greutate corporală 75 kg), care prezintă deficit congenital de antitrombină, în cazuri de risc clinic este de 20-25 UI/kg. Doza de încărcare trebuie administrată sub forma unei perfuzii cu durata de 15 minute, urmată imediat de inițierea perfuziei de întreținere.

Doza de întreținere necesară pentru pacienții care au fost supuși unei intervenții chirurgicale este administrată sub forma unei perfuzii continue și se determină cu ajutorul următoarei formule:

Doza de întreținere (UI/oră) = [(100 – nivelul activității AT prezentat de pacient înainte de tratament în %) / 10,22] x Greutatea în kg

Doza uzuală de întreținere pentru pacienții care au fost supuși unei intervenții chirurgicale, care prezintă deficit congenital de antitrombină în cazuri de risc clinic este de 4-5 UI/kg și oră. În timpul stărilor consumptive (de exemplu intervenții chirurgicale majore, tratament concomitent cu heparină) doza reală poate fi mai mare. A se vedea recomandările de mai jos privind monitorizarea terapeutică și ajustarea dozei. Tratamentul trebuie continuat până când riscul de tromboembolism venos este redus și/sau până când este stabilită o metodă eficientă de monitorizare a anticoagulării.

Monitorizarea terapeutică și ajustarea dozei

Doza trebuie ajustată pe baza rezultatelor analizelor de laborator și a activității antitrombinei. Răspunsul poate varia de la un pacient la altul, atingând niveluri diferite de recuperare *in vivo* și diferiți timpi de înjumătățire. Când se inițiază tratamentul și imediat după intervenția chirurgicală pot fi necesare evaluarea frecventă a activității antitrombinei și ajustarea dozei.

După începerea administrării perfuziei cu doza de întreținere, trebuie prelevată o probă de sânge pentru evaluarea nivelului activității AT la 45 minute după inițierea administrării perfuziei cu doza de încărcare. Dacă nivelul de activitate al AT se situează între 80% și 120% (0,8 - 1,2 UI/ml), nu este necesară ajustarea dozei. Dacă nivelul activității AT se situează sub 80%, se crește viteza de perfuzare cu 50%. Dacă nivelul activității AT depășește 120%, se micșorează viteza de perfuzare cu 30%. Nivelul activității AT se va verifica la 30 minute după orice modificare a vitezei de perfuzare sau la patru ore după înregistrarea unei valori din intervalul țintă. Prin urmare, activitatea antitrombinei trebuie verificată de 1-2 ori pe zi și ajustarea dozei trebuie efectuată în mod corespunzător. Nivelul activității antitrombinei trebuie menținut la valori peste 80% pe durata tratamentului, cu excepția cazului în care particularitățile clinice indică un nivel eficient diferit.

Este posibil ca procedurile chirurgicale să influențeze nivelul activității AT. Prin urmare, trebuie să se efectueze o verificare suplimentară a nivelului activității AT după intervenția chirurgicală. În cazul în care nivelul activității se situează sub 80%, se poate administra o perfuzie în *bolus* cu durata de

15 minute pentru a restabili rapid nivelul activității AT. Doza poate fi calculată cu ajutorul valorii activității postoperatorii a AT din formula dozei de încărcare prezentată mai sus.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ATryn la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Nivelurile de antitrombină la copii și adolescenți pot fi diferite de nivelurile adulților, în special la nou-născuți.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Doza de încărcare trebuie administrată ca perfuzie cu durata de 15 minute, urmată imediat de inițierea perfuziei de întreținere.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții prezentați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la proteinele de capră sau la componentele laptelui de capră.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții hipersensibile

Similar oricărui medicament proteic cu administrare intravenoasă, sunt posibile reacții de hipersensibilitate de tip alergic. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape și observați cu atenție pe toată perioada de perfuzare pentru decelarea oricărui simptom. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate care includ erupția cutanată, urticaria generalizată, senzație de constricție toracică, respirație șuierătoare, hipotensiune arterială și anafilaxie. Dacă aceste simptome apar după administrare, pacienții trebuie să se adreseze medicului curant. În caz de șoc, trebuie administrat tratamentul medical standard.

Pacienții tratați cu acest medicament trebuie monitorizați pentru decelarea posibilelor reacții clinice imunologice. Statusul în ceea ce privește prezența anticorpilor trebuie monitorizat și raportat.

Experiența privind tratamentul repetat cu acest medicament este foarte limitată. În aceste situații este în mod special importantă supravegherea atentă cu privire la reacțiile imunologice.

Sarcină

Din cauza diferențelor între parametrii farmacocinetici ai ATryn la gravide comparativ cu pacientele care nu sunt gravide, nu se pot face recomandări privind doza pentru perioada de sarcină sau peripartum.

Utilizarea concomitentă de medicamente anticoagulante

Supravegherea clinică și biologică când se administrează antitrombină în asociere cu heparină, heparină cu greutate moleculară mică sau alte anticoagulante care potențează activitatea anticoagulantă a antitrombinei:

- pentru a ajusta în mod adecvat doza de anticoagulant și a evita hipocoagulabilitatea excesivă, verificările gradului de anticoagulare (APTT și, unde este necesar, activitatea anti-factor Xa) trebuie efectuate periodic, la intervale apropiate și mai ales în primele minute/ore după începerea utilizării antitrombinei.
- Nivelul antitrombinei trebuie măsurat zilnic pentru a ajusta dozele individuale. Trebuie luat în considerare riscul scăderii nivelului antitrombinei ca urmare a tratamentului prelungit cu heparină nefracționată.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține 1,65 mmol (sau 37,9 mg) de sodiu per flacon. A se lua în considerare de către pacienții care urmează un regim sodat controlat.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Înlocuirea antitrombinei în timpul administrării de anticoagulante care potențează activitatea anticoagulantă a antitrombinei (de exemplu heparină, heparină cu masă moleculară mică), poate crește riscul de sângerare. Timpul de înjumătățire al antitrombinei recombinante poate fi modificat de tratamentul concomitent cu aceste anticoagulante din cauza unui turn-over modificat al antitrombinei. Astfel, administrarea concomitentă a antitrombinei cu heparină, heparină cu masă moleculară mică sau alte anticoagulante care potențează activitatea anticoagulantă a antitrombinei la pacienții cu risc crescut de sângerare trebuie monitorizată clinic și biologic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele clinice disponibile privind utilizarea antitrombinei alfa la gravide sunt limitate. Datele disponibile nu sugerează efecte nocive la mamă sau copil. Studiile la animale (șobolani) nu au evidențiat efecte nocive asupra parturii, dezvoltării embrionare/fetale și dezvoltării postnatale. Cu toate acestea, din cauza diferenței dintre proprietățile farmacocinetice ale acestui medicament la gravide comparativ cu pacientele care nu sunt gravide, în acest moment nu se pot face recomandări privind doza în sarcină (vezi pct. 4.4). Prin urmare, antitrombina alfa nu trebuie administrată la gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă antitrombina alfa sau metaboliții săi sunt eliminați în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru sugar. Trebuie luată o decizie de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe temporar/definitiv terapia cu ATryn, ținându-se cont de beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile terapiei pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile informații privind posibilele efecte ale antitrombinei alfa asupra fertilității masculine și feminine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent, observate în studiile clinice, sunt amețeală, cefalee, hemoragie, greață, hemoragie la locul de venopuncție, hemoragie postprocedurală și secreție la nivelul plăgii. Reacțiile adverse cele mai grave raportate, observate în studiile clinice, sunt hemoragie și hemoragie postprocedurală.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În studii care au inclus pacienți cu deficit congenital de antitrombină (n=35) s-a raportat o reacție adversă ușoară de „prurit la locul de administrare” legată de tratamentul cu ATryn.

În alte studii clinice la pacienți cu deficit dobândit de antitrombină care au fost supuși unei intervenții chirurgicale pe cord (n=118) și la voluntari sănătoși (n=102), reacțiile adverse raportate ca fiind asociate tratamentului cu ATryn și care au fost observate de mai mult de o dată sunt enumerate în tabelul de mai jos clasificate pe aparate, sisteme și organe.

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite după cum urmează: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ și $< 1/100$).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeală Cefalee
Tulburări vasculare	Frecvente	Hemoragie
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Hemoragie la locul de venopuncție
	Mai puțin frecvente	Senzație de căldură Eritem la locul de perfuzare Durere la locul de perfuzare Erupție cutanată tranzitorie la locul de perfuzare Echimoză la locul de venopuncție
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Hemoragie postprocedurală Secreție la nivelul plăgii

Nu s-au detectat anticorpi față de antitrombina alfa timp de până la 90 zile după tratamentul cu ATryn.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antitrombotice, grupul heparinei, codul ATC: B01AB02.

Mecanism de acțiune

Antitrombina, o glicoproteină cu masă moleculară 58 kD, formată din 432 aminoacizi aparține superfamiliei serpinelor (inhibitori de serin proteaze). Este unul dintre cei mai importanți inhibitori naturali ai coagulării sângelui. Factorii cel mai puternic inhibați sunt trombina și factorul Xa, dar și factorii de activare de contact, sistemul intrinsec și complexul factor VIIa/factor tisular. Activitatea antitrombinei este mult accentuată de heparină, iar efectele anticoagulante ale heparinei depind de prezența antitrombinei.

Antitrombina conține două domenii funcționale importante. Primul conține centrul reactiv și oferă un loc de clivaj pentru proteinaze precum trombina, element absolut necesar pentru formarea unui

complex stabil inhibitor-proteinază. Al doilea este un domeniu de legare a glicosaminoglicanului responsabil pentru interacțiunea cu heparina și substanțe înrudite, accelerând inhibarea trombinei. Complexele inhibitor-enzimă de coagulare sunt eliminate de sistemul reticulo-endotelial.

Activitatea normală a antitrombinei la adulți este de 80-120% (0,8-1,2 UI/ml), iar la nou-născuți nivelul este de aproximativ 40-60% (0,4-0,6 UI/ml).

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu clinic specific în cadrul căruia s-au efectuat serii de examinări ultrasonografice Duplex, antitrombina alfa s-a dovedit eficace în prevenirea evenimentelor tromboembolice la 14 pacienți cu deficit congenital de antitrombină în cazuri cu risc clinic ridicat. S-au obținut câteva informații suplimentare de la un număr de pacienți din cadrul unui program de tip „compassionate use”.

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că, din cauza rarității bolii, nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană a Medicamentului va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea intravenoasă de ATryn (doză de 50 UI/kg sau 100 UI/kg în *bolus* administrată intravenos) la pacienți cu deficit congenital de antitrombină fără simptome clinice de tromboză, și care nu utilizau heparină, recuperarea progresivă a fost de $2,07 \pm 1,54\%/UI$ și kg (medie \pm DS). Parametrii farmacocinetici populaționali pentru ATryn rezultați din același studiu au evidențiat (medie \pm SD):

- Aria de sub curbă: $587,88 \pm 1,63$ (% x oră)
- Timpul de înjumătățire plasmatică prin distribuție: $1,74 \pm 1,28$ ore, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare: $10,16 \pm 1,28$ ore.
- Tmpul mediu de remanență (TMR): $8,57 \pm 1,24$ ore.
- Clearance: $0,665 \pm 0,0493$ l/oră (medie \pm ES)

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glicină
Citrat de sodiu
Clorură de sodiu

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise: 4 ani.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, acest medicament trebuie folosit imediat. Totuși, a fost demonstrată stabilitatea chimică și fizică timp de 3 ore de la reconstituire și 8 ore de la diluare, la o temperatură ce nu depășește 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

Pentru informații privind condițiile de păstrare după reconstituirea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere în flacon de sticlă (de tip I) prevăzut cu un dop (cauciuc brombutilic siliconat) acoperit cu un sigiliu (aluminiu) și capac fără filet „flip-off” (plastic).

Mărimi de ambalaj de 1, 10 sau 25 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament este destinat unei singure utilizări.

Reconstituire/diluare

Flacoanele trebuie aduse la o temperatură ce nu depășește 25°C înainte de reconstituire.

Pulberea trebuie reconstituită cu 10 ml apă pentru preparate injectabile (API), injectată de-a lungul peretelui lateral al flaconului care va fi rotit ușor (nu se agită) pentru a preveni formarea spumei.

Soluția reconstituită trebuie inspectat vizual înainte de administrare pentru a detecta eventualele particule reziduale și/sau modificări de culoare. Soluția trebuie să fie de culoare ușor gălbuie, limpede până la ușor opalescentă. Nu se vor utiliza soluții care sunt tulburi sau prezintă sedimente.

Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat și fără a se depăși 3 ore de la reconstituire.

În vederea diluării până la o concentrație convenabilă pentru administrare, poate fi adăugată soluție izotonă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Administrare

După dizolvarea completă, medicamentul reconstituit poate fi tras într-o seringă sterilă de unică folosință. Medicamentul reconstituit trebuie administrat prin perfuzare intravenoasă cu ajutorul unei seringi sterile de unică folosință sau a unei pungi de perfuzie cu un filtru în linie prevăzut cu pori cu diametrul de 0,22 micrometri. Conținutul seringilor trebuie administrat imediat și fără a se depăși 3 ore de la reconstituire. Dacă a fost diluată, soluția preparată în pungile de perfuzie trebuie administrată imediat și fără a se depăși 8 ore de la diluare. A fost stabilită compatibilitatea cu liniile de perfuzie din PVC cu filtre în linie.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/355/001-003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 iulie 2006

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 iulie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest produs sunt disponibile pe site-ul web al Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen, Olanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea ATryn în fiecare stat membru, DAPP trebuie să convină împreună cu autoritatea competentă națională asupra conținutului și formatului programului educațional, incluzând mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Materialul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății are scopul de a crește nivelul de conștientizare cu privire la problemele potențiale legate de eficacitate care rezultă în urma utilizării ATryn în afara indicațiilor autorizate.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare stat membru în care este pus pe piață ATryn, profesioniștii din domeniul sănătății, despre care se preconizează că vor prescrie și utiliza ATryn, au acces/li se furnizează următorul pachet educațional:

- Material educațional pentru medic (ghid)
- Rezumatul caracteristicilor produsului

Materialul educațional pentru medici trebuie să conțină următoarele elemente-cheie:

- Informații despre indicațiile înregistrate la momentul respectiv și populația aferentă, incluzând faptul că medicamentul nu este indicat la copii și adolescenți.
- Informații privind problemele de eficacitate rezultate în asociere cu utilizarea ATryn în afara indicațiilor autorizate, în special la copii și adolescenți.

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Datorită data
<p>Protocol GTC AT HD 012-04:Un studiu multicentric, multinațional, de evaluare a siguranței și eficacității antitrombinei alfa la pacienții cu deficit ereditar de antitrombină (AT) în cazuri cu risc ridicat de tromboză.</p> <p>Au fost depuse rezultatele studiului GTC AT HD 012-04 finalizat și, în particular, rezultatele investigațiilor la gravidele tratate în perioada peripartum.</p> <p>Va fi depusă o variație la autorizația de punere pe piață, cu scopul de a extinde indicația și dozajul la gravide.</p>	31/03/2020
<p>Supravegherea după punerea pe piață</p> <p>a) Anterior lansării în unul din Statele Membre ale UE, DAPP va pune la punct un program de supraveghere după punerea pe piață pentru a colecta informații despre pacienții cu deficit congenital de AT tratați cu ATryn</p> <ul style="list-style-type: none"> • Date demografice • Indicații • Doze • Durata tratamentului • Tratament anterior cu ATryn • Utilizarea de anticoagulante • Reacții adverse la medicament, incluzând absența eficacității • Apariția de anticorpi <p>Medicii trebuie încurajați să includă pacienții în programul de supraveghere iar rezultatele trebuie incluse în actualizarea PMR-UE</p>	31/03/2018

(Planul de management al riscului - UE) sau în momentul reevaluării anuale, în funcție de care dintre acestea are loc mai întâi.

- b) Anterior lansării în oricare dintre Statele Membre ale UE, DAPP va pune la punct un program de supraveghere a imunității și va oferi medicilor teste de decelare a anticorpilor anti-ATryn. Testele de decelare a anticorpilor trebuie oferite la cererea medicului și când DAPP primește un raport sugestiv pentru o eventuală reacție imună sau absența eficacității.
- c) DAPP se va asigura că materialul oferit medicilor furnizează informații privind programul de supraveghere după punerea pe piață și programul de supraveghere a imunității.

Supravegherea după punerea pe piață se va desfășura până când sunt înrolați 40 pacienți.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (1, 10 SAU 25 FLACOANE)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ATryn 1750 UI pulbere pentru soluție perfuzabilă
antitrombină alfa (ADNr)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon are un conținut nominal de 1750 UI antitrombină alfa*. După reconstituire, 1 ml de soluție conține 175 UI de antitrombină alfa.

* antitrombină umană recombinantă

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:
Glicină
Clorură de sodiu
Citrat de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă (1750 UI)

1 flacon

10 flacoane

25 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA EXPIRĂRII**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Pentru o singură administrare.

Orice cantitate de medicament neutilizată trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Etichetă de flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ATryn 1750 UI pulbere pentru soluție perfuzabilă
antitrombină alfa (ADNr)
Administrare intravenoasă.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Antitrombină alfa 1750 UI

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider.

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

B. PROSPECTUL

Prospectul: Informații pentru utilizator

ATryn 1750 UI pulbere pentru soluție perfuzabilă antitrombină alfa (ADNr)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este ATryn și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați ATryn
3. Cum să utilizați ATryn
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ATryn
6. Informații suplimentare

1. Ce este ATryn și pentru ce se utilizează

ATryn conține antitrombină alfa care este similară antitrombinei umane produsă în mod natural în organism. În organism, antitrombina blochează trombina, o substanță care joacă un rol important în procesul de coagulare a sângelui.

Dacă aveți deficiență înăscută de antitrombină, nivelul antitrombinei din sânge este mai mic decât în mod normal. Acest lucru poate conduce la o predispoziție mai mare de a forma cheaguri în vasele de sânge. Acest lucru poate apărea în vasele de sânge de la nivelul picioarelor (tromboză venoasă profundă) sau la nivelul altor vase de sânge din corp (tromboembolism). În perioada perioperatorie a unei intervenții chirurgicale majore tendința de formare a cheagurilor de sânge este mai accentuată. Prin urmare, în aceste situații este important ca nivelul antitrombinei din sânge să fie menținută la valori corespunzătoare.

Acest medicament este utilizat la pacienți care suferă de o „deficit congenital de antitrombină” (valori scăzute moștenite ale proteinei antitrombină). Este utilizat atunci când pacienții sunt supuși unei intervenții chirurgicale, pentru a preveni problemele cauzate de formarea de cheaguri în vasele de sânge. Este administrat în mod normal în asociere cu heparină sau heparina cu greutate moleculară mică (un alt medicament care ajută la prevenirea cheagurilor de sânge).

2. Înainte să utilizați ATryn

Nu utilizați ATryn

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la antitrombină alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale ATryn.
- dacă sunteți alergic la produsele de capră, întrucât antitrombina alfa este produsă în laptele caprelor transgenice prin intermediul tehnologiei ADN-ului recombinant (ADNr).

Aveți grijă deosebită când utilizați ATryn

Dacă prezentați urticarie, umflături asociate cu mâncărimi, senzație de apăsare în piept, respirație șuierătoare (dificultăți la respirație) trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră deoarece acestea pot fi simptome ale unei reacții alergice severe. Pentru a verifica dacă ați dezvoltat o reacție alergică, este posibil să vi se recolteze probe de sânge și să vi se facă analize ale acestuia înainte și la ceva timp după ce ați fost tratat cu ATryn.

Utilizarea la copii și adolescenți

Nu sunt disponibile informații privind utilizarea ATryn la pacienți cu vârsta mai mică de 18 ani. Prin urmare, acest medicament nu trebuie utilizat dacă aveți vârsta mai mică de 18 ani.

Utilizarea altor medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Când ATryn este utilizat în asociere cu heparina (un medicament anticoagulant) sau orice alte medicamente anticoagulante, acest lucru poate crește riscul de sângerare. Prin urmare, medicul dumneavoastră va supraveghea cu atenție utilizarea acestui medicament când se administrează în asociere cu aceste medicamente anticoagulante.

Sarcinași alăptarea

ATryn nu trebuie utilizat la femeile gravide. Nu se cunoaște dacă acesta este prezent în laptele matern. Prin urmare nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu acest medicament.

ATryn conține sodiu

Acest medicament conține 1,65 mmol (sau 37,9 mg) de sodiu per flacon. A se lua în considerare de către pacienții care urmează un regim sodat controlat.

3. Cum să utilizați ATryn

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu deficit congenital de antitrombină.

Personalul medical va prepara o soluție de antitrombină alfa care vă va fi administrată prin venă. Pentru a vă proteja împotriva apariției de cheaguri de sânge, medicamentul va continua să vă fie administrat până când medicul dumneavoastră decide că este sigur să opriți tratamentul.

Dacă utilizați mai mult ATryn decât trebuie

Medicul vă va trata în mod corespunzător dacă prezentați reacții adverse speciale.

Dacă încetați să utilizați ATryn

Vă rugăm să discutați posibilitatea întreruperii tratamentului cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, ATryn poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Dacă prezentați urticarie, erupții însoțite de mâncărime pe întreaga suprafață a pielii, senzație de apăsare în piept, respirație șuierătoare (dificultate la respirație), trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră deoarece acestea ar putea fi simptome ale unei reacții alergice severe.

În cadrul studiilor cu ATryn, au fost raportate următoarele reacții adverse:

Reacțiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10) sunt:

- mâncărime la locul de perfuzare

- amețeală
- durere de cap
- sângerare (la locul de perfuzare sau după o intervenție chirurgicală)
- greață.

Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 persoană din 100) sunt:

- senzație de căldură
- reacții la locul de perfuzare, precum durere, vânătăi și înroșire

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ATryn

A nu se lăsa vederea și la îndemâna copiilor.

Flacoane nedeschise

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după EXP.

Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Soluții diluate/reconstituite:

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, acest medicament trebuie folosit imediat.

Totuși, a fost demonstrată stabilitatea chimică și fizică timp de 3 ore de la reconstituire și 8 ore de la diluare, la o temperatură ce nu depășește 25°C.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ATryn

Substanța activă este antitrombina alfa*: 1750 UI. După reconstituire, 1 ml de soluție conține 175 UI/ml de antitrombină alfa.

Activitatea specifică a ATryn este de aproximativ 7 UI/mg proteină.

* antitrombină umană recombinantă, produsă în laptele de capră transgenică prin tehnologia ADN-ului recombinant (ADNr).

Celelalte componente sunt: glicină, clorură de sodiu, citrat de sodiu.

Cum arată ATryn și conținutul ambalajului

ATryn este furnizat ca pulbere pentru soluție perfuzabilă (1750 UI pulbere în flacon).

Pulberea este de culoare albă până la aproape albă.

Mărimi de ambalaj: 1, 10 sau 25.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricant

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

MedImmune Pharma BV Lagelandseweg 78 6545 CG Nijmegen, Olanda

Acest prospect a fost aprobat în

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană a Medicamentului va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

<-----

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și profesioniștilor din domeniul sănătății:

Acest medicament este destinat unei singure utilizări.

Reconstituire/diluare

Flacoanele trebuie aduse la o temperatură ce nu depășește 25°C înainte de reconstituire. Pulberea trebuie reconstituită cu 10 ml apă pentru preparate injectabile (API), injectată de-a lungul peretelui lateral al flaconului care va fi rotit ușor (nu se agită) pentru a preveni formarea spumei.

Soluția reconstituită trebuie inspectată vizual înainte de administrare pentru a detecta eventualele particule reziduale și/sau modificări de culoare. Soluția trebuie să fie de culoare ușor gălbuie, limpede până la ușor opalescentă. Nu se vor utiliza soluții care sunt tulburi sau prezintă sedimente.

Flacoanele trebuie utilizate imediat și fără a se depăși 3 ore de la reconstituire.

În vederea diluării până la o concentrație convenabilă pentru administrare, poate fi adăugată soluție izotonă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Administrarea

După dizolvarea completă, medicamentul reconstituit poate fi tras într-o seringă sterilă de unică folosință. Medicamentul reconstituit trebuie administrat prin perfuzare intravenoasă cu ajutorul unei seringi sterile de unică folosință sau al unei pungi de perfuzie cu un filtru în linie prevăzut cu pori cu diametrul de 0,22 micrometri. Conținutul seringilor trebuie administrat imediat și fără a se depăși 3 ore de la reconstituire. Dacă a fost diluată, soluția preparată în pungile de perfuzie trebuie administrată imediat și fără a se depăși 8 ore de la diluare. A fost stabilită compatibilitatea cu liniile de perfuzie din PVC cu filtre în linie.

Eliminarea

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Scopul terapeutic al tratamentului cu antitrombină alfa este de a crește și menține activitatea antitrombinei la 80-120% (0,8-1,2 UI/ml) pe durata tratamentului.

Tratamentul inițial începe cu o doză de încărcare care vizează un nivel al activității antitrombinei de 100%. Această doză inițială de încărcare depinde de greutatea corporală și nivelul activității antitrombinei înainte de tratament.

Doza de încărcare necesară se determină cu ajutorul următoarei formule:

Doza de încărcare (UI) = [(100 – nivelul activității AT pe care îl prezintă pacientul înainte de tratament în %) / 2,28] x Greutatea în kg

Doza uzuală de încărcare pentru pacienții care au fost supuși unei intervenții chirurgicale (nivelul de bază al activității AT 50%, greutate corporală 75 kg), care prezintă deficit congenital de antitrombină, în cazuri de risc clinic, este de 20-25 UI/kg corp. Doza de încărcare trebuie administrată sub forma unei perfuzii cu durata de 15 minute, urmată imediat de inițierea perfuziei de întreținere.

Doza de întreținere necesară pentru pacienții care au fost supuși unei intervenții chirurgicale este administrată sub forma unei perfuzii continue și se determină cu ajutorul următoarei formule:

Doza de întreținere (UI/oră) = [(100 – nivelul activității AT pe care îl prezintă pacientul înainte de tratament în %) / 10,22] x Greutatea în kg

Doza uzuală de întreținere pentru pacienții care au fost supuși unei intervenții chirurgicale care prezintă deficit congenital de antitrombină în cazuri de risc clinic este de 4-5 UI/kg și oră. În timpul stărilor consumptive (de exemplu intervenții chirurgicale majore, tratament concomitent cu heparină) doza reală poate fi mai mare. A se vedea recomandările de mai jos privind monitorizarea terapeutică și ajustarea dozei. Tratamentul trebuie continuat până când riscul de tromboembolism venos este redus și/sau până când este stabilită o metodă eficientă de monitorizare a anticoagulării.

Monitorizarea terapeutică și ajustarea dozei

Doza trebuie ajustată pe baza rezultatelor analizelor de laborator și a activității antitrombinei. Răspunsul poate varia de la un pacient la altul, atingând niveluri diferite de recuperare *in vivo* și diferiți timpi de înjumătățire. Când se inițiază tratamentul și imediat după intervenția chirurgicală, pot fi necesare evaluarea frecventă a activității antitrombinei și ajustarea dozei. După începerea administrării perfuziei cu doza de întreținere, trebuie prelevată o probă de sânge pentru evaluarea nivelului activității AT la 45 minute după inițierea administrării perfuziei cu doza de încărcare. Dacă nivelul de activitate al AT se situează între 80% și 120% (0,8 - 1,2 UI/ml), nu este necesară ajustarea dozei. Dacă nivelul activității AT se situează sub 80%, se crește viteza de perfuzare cu 50%. Dacă nivelul activității AT depășește 120%, se micșorează viteza de perfuzare cu 30%. Nivelul activității AT se va verifica la 30 minute după orice modificare a vitezei de perfuzare sau la patru ore după înregistrarea unei valori din intervalul țintă. Prin urmare, activitatea antitrombinei trebuie verificată de 1-2 ori pe zi și ajustarea dozei trebuie efectuată în mod corespunzător. Nivelul activității antitrombinei trebuie menținut la valori peste 80% pe durata tratamentului, cu excepția cazului în care particularitățile clinice nu indică un nivel eficient diferit. Este posibil ca procedurile chirurgicale să influențeze nivelul activității AT. Prin urmare, trebuie să se efectueze o verificare suplimentară a nivelului activității AT după intervenția chirurgicală. În cazul în care nivelul activității se situează sub 80%, se poate administra o perfuzie în *bolus* cu durata de 15 minute pentru a restabili rapid nivelul activității AT. Doza poate fi calculată cu ajutorul valorii activității postoperatorii a AT din formula dozei de încărcare de mai sus.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ATryn la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost stabilite. Nu există date disponibile. Nivelurile de antitrombină la copii și adolescenți pot fi diferite de nivelurile adulților, în special la nou-născuți.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Doza de încărcare trebuie administrată ca perfuzie cu durata de 15 minute, urmată imediat de inițierea perfuziei de întreținere.