

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ATryn 1750 UI polvere per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ATryn è fornito come polvere per soluzione per infusione, contenente 1750 UI nominali di antitrombina alfa per ciascun flaconcino.

Il prodotto contiene approssimativamente 175 UI/ml di antitrombina alfa dopo ricostituzione con 10 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili.

Antitrombina alfa è una forma ricombinante di antitrombina umana ed è prodotta mediante la tecnologia del DNA ricombinante nel latte di capre transgeniche.

La concentrazione (UI) è determinata con il saggio cromogenico della Farmacopea Europea. L'attività specifica di ATryn è di circa 7 UI/mg di proteina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato 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 con ATryn deve attenersi alle specifiche raccomandazioni posologiche 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 necessaria dose 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 ATryn 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 di ATryn, 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 necessaria dose 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 con infusione per 15 minuti, seguita immediatamente dall'infusione della dose di mantenimento.

La necessaria dose di mantenimento per i pazienti è somministrata con 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.

Monitoraggio terapeutico e regolazione della dose

La dose deve essere regolata in base alle misurazioni di laboratorio per l'attività antitrombinica. La risposta ad ATryn 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 un'infusione con bolo di AT 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.

Modo di somministrazione:

Dissolvere il preparato nel modo descritto al paragrafo 6.6. Il prodotto deve essere somministrato per via endovenosa.

Pazienti pediatrici

Non c'è esperienza sull'uso di ATryn nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipersensibilità alle proteine caprine o ai componenti del latte caprino.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come con qualunque derivato proteico endovenoso, sono possibili reazioni ipersensibili 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 ipersensibili, 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 ATryn devono essere monitorati per l'esordio di possibili reazioni immunologiche cliniche. Monitorare e riferire lo stato anticorpale.

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

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.

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 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme 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. Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Si dispone di dati limitati circa l'uso di ATryn durante la gravidanza. I dati disponibili non suggeriscono effetti nocivi per la madre o il bambino. Tuttavia, per via della differenza nelle caratteristiche farmacocinetiche di ATryn nelle pazienti in gravidanza e non, a questo stadio non è possibile avanzare raccomandazioni posologiche durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.4). Studi animali sui ratti non indicano effetti nocivi durante il parto, lo sviluppo embrionale/fetale e quello postnatale.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

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 connessi al trattamento con ATryn e osservati più di una volta sono riportati nella tabella seguente, elencati secondo la Classificazione Sistemica Organica.

Comuni (1-10% dei soggetti)
Alterazioni del sistema nervoso
Capogiri
Cefalea
Alterazioni del sistema vascolare
Emorragia
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale
Nausea
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione
emorragia nel sito della venipuntura
Lesioni e avvelenamento
emorragia postoperatoria
secrezione della ferita

Non comuni (0,1-1% dei soggetti)
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione
Sensazione di calore
Eritema nel punto di infusione
Dolore nel punto di infusione
Rash nel punto di infusione
Ecchimosi nel punto della venipuntura

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

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.

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 è fra 80 - 120% (0,8-1,2 UI/ml), mentre i livelli neonatali vanno da 40 a 60% (0,4-0,6 UI/ml).

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 (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito della somministrazione endovenosa di ATryn (dose bolo i.v. 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 prodotti.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini non aperti: 18 mesi.
Si consiglia di ricostituire il prodotto immediatamente prima dell'uso.
Utilizzare il prodotto ricostituito immediatamente dopo averlo preparato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Utilizzare immediatamente il prodotto ricostituito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere contenente 1750 UI di antitrombina alfa in flaconcino trasparente (vetro tipo I) con tappo (gomma bromobutilica siliconata) e sigillato con ghiera (alluminio) e cappuccio rimovibile (plastica).

Confezioni di vendita: 1, 10 o 25 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Ciascun flaconcino di ATryn contiene polvere liofilizzata di 1750 UI di antitrombina alfa ed è esclusivamente monouso. Lasciare che i flaconcini giungano a temperatura ambiente prima della ricostituzione e non conservarli per oltre 3 ore. Ricostituire la polvere con 10 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili, iniettata lungo la parete del flaconcino e ruotata delicatamente (senza agitare), per non formare schiuma. Ispezionare a vista il prodotto ricostituito, per escludere la presenza di particelle e scolorimento prima della somministrazione. La soluzione deve presentarsi incolore o leggermente opalescente. Non utilizzare soluzioni torbide o contenenti depositi. Dopo aver sciolto completamente la polvere è possibile aspirare il prodotto ricostituito con una siringa monouso sterile. Somministrare il prodotto ricostituito con infusione endovenosa, utilizzando una siringa monouso sterile o alternativamente una sacca per infusione provvista di filtro in linea, es. filtro metilcellulosico con pori di 0,2 micron. È possibile aggiungere una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per diluire il prodotto a una concentrazione adatta alla somministrazione. Il contenuto delle siringhe per infusione o della soluzione diluita, preparata in sacchetti per infusione, deve essere somministrato entro 8 ore dalla preparazione. E' stata stabilita la compatibilità con sistemi di infusione in PVC provviste di filtri in linea.

Il prodotto 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

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Paesi Bassi.

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

EU/0/00/000/000

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

{GG/MM/AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{GG/MM/AAAA}

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO(I) ATTIVO BIOLOGICO E
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**
- C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Cambrex Bioscience MA
97 South Street
Hopkinton, MA
USA

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Medimmune Pharma B.V.
Lagelandseweg 78
NL-6545 CG Nijmegen
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurarsi che il sistema di farmacovigilanza sia attuato e operativo prima dell'immissione in commercio del prodotto.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad eseguire gli studi e le attività supplementari di farmacovigilanza indicare nel Piano di farmacovigilanza.

Fornire un piano aggiornato di gestione del rischio, ai sensi della linea guida del CHMP per i sistemi di gestione del rischio destinati ai prodotti medicinali per uso umano.

C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro i tempi stabiliti il seguente programma di studi, i cui risultati formeranno la base del riesame annuale del rapporto rischio/beneficio.

Aspetti clinici

1. Protocollo GTC AT 012-14: 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.

I risultati dello studio GTC AT 012-14 tuttora in corso e in particolare quelli delle indagini sulle donne in gravidanza trattate nel periodo peri-parto, saranno forniti al termine dell'arruolamento (totale di 17 pazienti, tra soggetti chirurgici e donne in gravidanza). Il termine dell'arruolamento è previsto entro un anno, mentre secondo le previsioni l'ultimo paziente completerà il follow-up dopo 90 giorni dalla somministrazione dell'ultima dose all'ultimo paziente. Entro tre mesi dal termine dello studio da parte dell'ultimo paziente verrà redatto un resoconto finale sullo studio, da inoltrare al CHMP entro un mese dalla fine della stesura. Partendo dall'assunto che la sperimentazione darà risultati positivi, sarà inoltrata una variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, per ampliare l'indicazione e il dosaggio delle donne in gravidanza.

Fino al termine dello studio, ogni anno si presenterà un aggiornamento dello stato corrente della sperimentazione.

2. Sorveglianza post-immissione in commercio

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

- 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

I medici devono essere incoraggiati ad arruolare pazienti nel programma di sorveglianza. I risultati di detta sorveglianza dovranno essere presentati 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.

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.

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.

La sorveglianza post-immissione in commercio continuerà per un periodo fino a cinque anni dalla data del lancio del prodotto, oppure fino all'arruolamento di 50 pazienti, a seconda di quale di queste due scadenze si verifichi prima.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO (1 FLAONCINO)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ATryn 1750 UI polvere per soluzione per infusione
Antitrombina alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Circa 175 UI/ml di antitrombina alfa dopo ricostituzione con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicina
Sodio cloruro
Sodio citrato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 Flaoncino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: {MM/AAAA)

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 tutta la soluzione inutilizzata.

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

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Paesi Bassi

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

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO (10 FLACONCINI)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ATryn 1750 UI polvere per soluzione per infusione
Antitrombina alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Circa 175 UI/ml di antitrombina alfa dopo ricostituzione con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicina
Sodio cloruro
Sodio citrato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 Flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: {MM/AAAA)

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 tutta la soluzione inutilizzata.

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

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Paesi Bassi

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

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO (25 FLACONCINI)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ATryn 1750 UI polvere per soluzione per infusione
Antitrombina alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Circa 175 UI/ml di antitrombina alfa dopo ricostituzione con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicina
Sodio cloruro
Sodio citrato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

25 Flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: {MM/AAAA)

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 tutta la soluzione inutilizzata.

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

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Paesi Bassi

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

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA

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

ATryn 1750 UI polvere per soluzione per infusione
Antitrombina alfa
Per via endovenosa.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.: {MM/AAAA)

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Circa 175 UI/ml di antitrombina alfa, dopo ricostituzione con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

6. ALTRO

Genzyme Europe B.V. – NL
Conservare in frigorifero.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

ATryn 1750 UI polvere per soluzione per infusione

Antitrombina alfa.

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. L'antitrombina alfa è prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante dal latte delle capre. Se lei soffre di deficit congenito di antitrombina, il livello di antitrombina nel suo sangue è inferiore al normale e la capacità anticoagulante del sangue può essere ridotta. In presenza di capacità anticoagulante ridotta, si ha un rischio maggiore di formazione di coaguli nei vasi sanguigni delle gambe (trombosi venosa profonda) o di altre parti del corpo (tromboembolia) durante interventi chirurgici importanti. In queste situazioni è importante mantenere a livelli sufficienti il livello di antitrombina nel sangue.

2. PRIMA DI USARE ATryn

Non usi ATryn

se è allergico (ipersensibile) ad antitrombina alfa o ad uno qualsiasi degli eccipienti di ATryn.

Faccia attenzione con ATryn soprattutto

Se è allergico ai prodotti di derivazione caprina, informi il medico curante, poiché non deve usare ATryn. Come per qualsiasi prodotto proteico somministrato per via endovenosa, sono possibili reazioni allergiche. Se lei soffre di 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 l'esordio di una reazione allergica, il suo sangue sarà prelevato e analizzato prima e dopo il trattamento con ATryn.

Uso di ATryn con altri medicinali

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

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

Assunzione di ATryn con cibi e bevande

Non sono necessarie precauzioni speciali nell'assunzione con cibi e bevande.

Gravidanza

ATryn non è indicato per le pazienti in stato di gravidanza.

Allattamento

Non è noto se ATryn sia presente nel latte materno, dunque non si consiglia di allattare durante la terapia con ATryn.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non pertinente.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di ATryn

Non pertinente.

3. COME USARE ATryn

Il personale sanitario preparerà la soluzione di ATryn da somministrare mediante infusione direttamente in una vena. Si controlleranno regolarmente i livelli di antitrombina nel sangue, e potrà essere necessario variare la dose.

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 prodotto, si rivolga al medico.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, ATryn può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Durante la terapia con ATryn possono insorgere alcuni effetti indesiderati come emorragie, lividi estesi, arrossamenti o dolore nel punto dell'iniezione, nausea, mal di testa, senso di calore, capogiri, contusione e importanti perdite di sangue.

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.

5. COME CONSERVARE ATryn

Tenere ATryn fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Flaconcini non aperti:

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

Non usi ATryn dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo {Scad}.

Soluzioni diluite:

Il prodotto deve essere usato immediatamente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene ATryn

- Il principio attivo è antitrombina alfa
- Gli eccipienti sono: glicina, sodio cloruro, sodio citrato

Descrizione dell'aspetto di ATryn e contenuto della confezione

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere di colore da bianco a biancastro.

Formato di vendita: 1, 10 o 25 flaconcini per confezione. Ogni flaconcino di ATryn contiene un valore nominale di 1750 UI di antitrombina alfa ricombinante. La polvere verrà sciolta prima dell'infusione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD, Naarden, Olanda.

Titolare dell'autorizzazione alla produzione responsabile del rilascio dei lotti

MedImmune B.V., Lagelandseweg 78, NL-6545 CG Nijmegen, Olanda.

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta in "data"

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

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

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) 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.emea.eu.int/>

<-----

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici o operatori sanitari:

Ciascun flaconcino di ATryn contiene polvere liofilizzata di 1750 UI di antitrombina alfa ed è esclusivamente monouso. Lasciare che i flaconcini giungano a temperatura ambiente prima della ricostituzione e non conservarli per oltre 3 ore. Ricostituire la polvere con 10 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili, iniettata lungo la parete del flaconcino e ruotata delicatamente (senza agitare), per non formare schiuma. Ispezionare a vista il prodotto ricostituito, per escludere la presenza di particelle e scolorimento prima della somministrazione. La soluzione deve presentarsi incolore o leggermente opalescente. Non utilizzare soluzioni torbide o contenenti depositi. Dopo aver sciolto completamente la polvere è possibile aspirare il prodotto ricostituito con una siringa monouso sterile. Somministrare il prodotto ricostituito con infusione endovenosa, utilizzando una siringa monouso sterile o alternativamente una sacca per infusione provvista di filtro in linea, es. filtro metilcellulosico con pori di 0,2 micron. È possibile aggiungere una soluzione fisiologica di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per diluire il prodotto a una concentrazione comoda per la somministrazione. Il contenuto delle siringhe per infusione o della soluzione diluita, preparata in sacchetti per infusione, deve essere somministrato entro 8 ore dalla preparazione. E' stata stabilita la compatibilità con sistemi di infusione in PVC provviste di filtri in linea.

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

L'obiettivo terapeutico con ATryn 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 di ATryn, 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 necessaria dose 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 con infusione per 15 minuti, seguita immediatamente dall'infusione della dose di mantenimento.

La necessaria dose di mantenimento per i pazienti è somministrata con 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.

Monitoraggio terapeutico e regolazione della dose

La dose deve essere regolata in base alle misurazioni di laboratorio per l'attività antitrombinica. La risposta ad ATryn 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 un'infusione con bolo di AT 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.

Non vi è esperienza nell'uso nei bambini.