

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Anbinex 500 UI Polvere e solvente per soluzione per infusione
Anbinex 1000 UI Polvere e solvente per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Antitrombina umana.

Anbinex si presenta come una polvere liofilizzata contenente nominalmente 500 UI o 1000 UI per flacone di antitrombina derivata da plasma umano.

In seguito a ricostituzione con 10 ml o 20 ml di acqua p.p.i. il prodotto contiene approssimativamente 500 UI/10 ml o 1000 UI/20 ml di antitrombina derivata da plasma umano.

L'attività (UI) è determinata tramite test cromogenico della Farmacopea Europea. L'attività specifica di Anbinex è almeno 5 UI/mg di proteina.

Eccipienti con effetti noti

Anbinex 500 UI contiene 1,45 mmol (33,35 mg) di sodio per 10 ml di soluzione.
Anbinex 1000 UI contiene 2,90 mmol (66,7 mg) di sodio per 20 ml di soluzione.
Questo è da tener presente per i pazienti sottoposti a dieta iposodica.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

Flacone contenente una polvere bianca e igroscopica o un solido friabile, e una siringa preriempita con acqua p.p.i..

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Pazienti con deficit congenito o acquisito di antitrombina per la:
 - a) Profilassi della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in situazioni cliniche a rischio (specialmente durante interventi chirurgici o durante il periodo del peri-parto), in associazione ad eparina se indicato;
 - b) Prevenzione della progressione della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in associazione con eparina come indicato.
- .

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di

pazienti con deficit di antitrombina.

Posologia

Nel deficit congenito, il dosaggio deve essere individualizzato per ogni paziente, tenendo conto dell'anamnesi familiare riguardo agli eventi tromboembolici, i fattori di rischio effettivi e i dati di laboratorio.

Nel deficit acquisito, il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva dipendono dal livello plasmatico di antitrombina, dalla presenza di segni di un aumentato turnover, dalla patologia di base e dalla gravità della condizione clinica. La quantità e la frequenza con cui deve essere somministrato il prodotto si devono basare, caso per caso, sull'efficacia clinica del trattamento e sulle valutazioni individuali di laboratorio.

Il numero di unità di antitrombina somministrate è espresso in Unità Internazionali (UI), in aderenza allo standard corrente dell'OMS per l'antitrombina. L'attività dell'antitrombina nel plasma è espressa siccome percentuale (relativa al plasma umano normale), sia in Unità Internazionali (relative allo Standard Internazionale per l'antitrombina nel plasma).

Una Unità Internazionale (UI) di attività dell'antitrombina è equivalente alla quantità di antitrombina presente in un millilitro di plasma umano normale. Il calcolo del dosaggio di antitrombina richiesta si basa sull'osservazione sperimentale che una Unità Internazionale di antitrombina per chilogrammo di peso, aumenta l'attività dell'antitrombina plasmatica di circa l'1% (vedere anche la sezione 5.2).

La dose iniziale da somministrare si ottiene mediante la formula seguente:

Unità necessarie = peso (kg) x (100 - attività dell'antitrombina rilevata al momento, espressa in percentuale) x 0,8

L'attività iniziale di antitrombina che si desidera ottenere dipende dalla situazione clinica. Quando è indicata una sostituzione di antitrombina, il dosaggio deve essere sufficiente a raggiungere l'attività desiderata e mantenerla ad un livello efficace. La dose va determinata e monitorata sulla base dell'attività di antitrombina misurata in laboratorio, che deve essere determinata almeno due volte al giorno finché il paziente non si è stabilizzato e poi una volta al giorno, possibilmente subito prima dell'infusione successiva. L'aggiustamento della dose deve tenere conto sia dei segni di aumentato turnover di antitrombina, in accordo ai controlli di laboratorio, sia del decorso clinico. Si deve mantenere un'attività superiore all'80% durante tutto il trattamento, a meno che le condizioni cliniche non indichino un diverso livello di efficacia.

Nel deficit congenito, la dose iniziale usuale è di 30 - 50 UI/kg.

Successivamente, dosaggio, frequenza e durata del trattamento devono essere regolati in base ai valori biologici e allo stato clinico.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati sufficienti per raccomandare l'uso di Anbinex nei bambini al di sotto dei 6 anni.

Modo di somministrazione

Il prodotto deve essere somministrato per infusione endovenosa lenta. La velocità di infusione non deve superare gli 0,08 ml/kg/min.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come per tutti i prodotti endovenosi a base di proteine, sono possibili reazioni da ipersensibilità di tipo allergico. I pazienti devono essere strettamente monitorati e tenuti sotto attenta osservazione per gli eventuali sintomi che si possono presentare durante l'infusione. I pazienti devono essere informati dei primi segni delle reazioni di ipersensibilità: orticaria, eritema generalizzato, senso di costrizione al torace, sibili, ipotensione, fino allo shock anafilattico. Se questi sintomi si presentano dopo la somministrazione, i pazienti devono controllare il loro medico.

In caso di shock, si devono seguire le attuali linee guida per il trattamento di tale condizione.

Le procedure standard adottate per prevenire infezioni trasmesse con l'uso di medicinali preparati da sangue e plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo *screening* di donazioni individuali e plasma pool su specifici markers virali e l'inclusione di efficaci metodi d'inattivazione / rimozione virale durante il processo produttivo.

Tuttavia, quando vengono somministrati farmaci derivati da sangue o plasma umano, non si può escludere in maniera assoluta la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò vale anche per virus sconosciuti o emergenti e altri agenti patogeni.

Le procedure standard sono considerate efficaci per virus con involucro lipidico, come il Virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il Virus dell'epatite B (HBV) ed il Virus dell'epatite C (HCV), nonché per il virus senza involucro lipidico dell'epatite A. Le misure adottate possono avere valore limitato contro i virus senza involucro come il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per le persone con immunodeficienza o aumentata eritropoiesi (anemia emolitica ad esempio).

Un'appropriata vaccinazione (epatite A e B) è consigliata per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente concentrati di antitrombina derivata dal plasma.

È fortemente consigliato che, ogni volta che Anbinex viene somministrato ad un paziente, vengano registrati sia il nome che il numero di lotto del prodotto, in modo tale da mantenere la tracciabilità del lotto utilizzato.

Sorveglianza clinica e biologica quando l'antitrombina è usata insieme all'eparina:

- per regolare il dosaggio dell'eparina e per evitare un'eccessiva ipocoagulabilità, vanno eseguiti regolarmente i controlli relativi ai parametri dell'anticoagulazione (APPT e, dove appropriato, attività anti-FXa), a intervalli ravvicinati e in particolare nei primi minuti / ore seguenti l'inizio della somministrazione di antitrombina.
- per regolare la dose individuale vanno controllati ogni giorno i livelli di antitrombina, in quanto esiste il rischio di una diminuzione dei livelli di antitrombina dovuto ad un prolungato trattamento con eparina non frazionata.

Anbinex 500 UI contiene 1,45 mmol (33,35 mg) di sodio per 10 ml di soluzione.

Anbinex 1000 UI contiene 2,90 mmol (66,7 mg) di sodio per 20 ml di soluzione.

Questo è da tener presente per i pazienti sottoposti a dieta iposodica.

Popolazione pediatrica

I dati degli studi clinici e delle revisioni sistematiche relative all'uso di antitrombina per il trattamento di neonati prematuri nell'indicazione non approvata di sindrome da distress

respiratorio infantile (*Infant Respiratory Distress Syndrome*, IRDS) suggeriscono un aumento del rischio di sanguinamento intracranico e della mortalità in assenza di un effetto benefico dimostrato.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Eparina: la sostituzione di antitrombina durante la somministrazione di eparina in dosi terapeutiche aumenta il rischio di emorragia. L'effetto dell'antitrombina viene fortemente potenziato dall'eparina.

L'emivita dell'antitrombina può essere notevolmente ridotta da un trattamento concomitante con eparina, per un accelerato turnover dell'antitrombina stessa. Pertanto, la somministrazione contemporanea di eparina ed antitrombina ad un paziente con aumentato rischio di sanguinamento va controllata sia dal punto di vista clinico che biologico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'esperienza relativa alla sicurezza d'uso dell'antitrombina umana in donne gravide è limitata.

Anbinex va usato durante la gravidanza e l'allattamento in donne con deficit di antitrombina solo se chiaramente indicato, tenendo in considerazione che la gravidanza comporta un aumento del rischio di eventi tromboembolici in questi pazienti.

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

Anbinex non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sono state osservate con bassa frequenza reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono includere angioedema, bruciore e dolore al sito d'iniezione, brividi, arrossamento, eritema generale, mal di testa, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, agitazione, tachicardia, senso di costrizione al torace, formicolii, vomito, sibili respiratori) che possono in alcuni casi progredire fino ad un shock anafilattico.

In rare occasioni, è comparsa febbre.

Per le informazioni sulla sicurezza virale, vedere la sezione 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco.

Sito web: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi da sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Agenti antitrombotici: gruppo eparinici. Codice ATC: B01AB02.

L'antitrombina è una glicoproteina di 58 kD, costituita da 432 aminoacidi, appartenente alla superfamiglia delle serpine (inibitore della serina proteasi).

E' uno dei maggiori inibitori naturali della coagulazione del sangue. I fattori maggiormente inibiti sono la trombina e il fattore Xa, ma anche i fattori di attivazione da contatto, il sistema intrinseco e il complesso fattore VIIa/fattore tissutale. L'attività dell'antitrombina è aumentata molto dall'eparina e gli effetti anticoagulanti dell'eparina dipendono dalla presenza di antitrombina.

L'antitrombina contiene due domini funzionalmente importanti. Il primo contiene il centro reattivo e fornisce un sito di clivaggio per le proteinasi come la trombina, un prerequisito per formare un complesso stabile proteinasi-inibitore. Il secondo è un legame glicosaminoglicano responsabile dell'interazione con l'eparina e le sostanze correlate, che accelera l'inibizione della trombina. I complessi inibitore-enzima di coagulazione sono catabolizzati nel sistema reticolo-endoteliale.

L'attività dell'antitrombina negli adulti è 80 - 120%; i livelli nei neonati sono circa 40 - 60%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi di farmacocinetica hanno valutato che l'emivita fisiologica dell'antitrombina è di circa 3 giorni. L'emivita può essere diminuita a circa 1,5 giorni da una concomitante terapia con eparina. In situazioni di grande consumo, l'emivita può ridursi ad ore.

I risultati ottenuti dallo studio clinico di Anbinex, effettuato su pazienti con grave deficit congenito di antitrombina, sono stati calcolati con analisi farmacocinetica modello-indipendente e analizzando i risultati di test funzionali:

- Il recupero incrementale è 1,32 ($\pm 0,15$ %), con un range tra 1,14 e 1,56 % basato su analisi funzionali.
- L'area sotto la curva (*area under the curve, AUC*) è 66,461 \pm 15,445 UI · ora/l.
- L'emivitaterminale è 98,1 \pm 45,0 ore basata su analisi funzionali.
- Il tempo medio di permanenza in circolo (*mean residence time, MRT*) è 121,7 \pm 52,1 ore.
- La clearance è 0,931 \pm 0,214 ml/ora/kg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'antitrombina è un costituente normale del plasma umano.

Test di tossicità per dose singola hanno scarso significato e non permettono la stima di effetti tossici o letali o di una relazione dose-effetto.

Test di tossicità per dosi ripetute in animali non sono praticabili a causa della formazione di anticorpi.

Antitrombina non è stata mai associata a tossicità embrio-fetale, o a potenziale oncogenicità o mutagenicità.

Non sono stati descritti segni di tossicità acuta nei modelli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

D-Mannitolo
Sodio cloruro

Sodio citrato
Acqua p.p.i. (solvente)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Deve essere utilizzato solo il set di ricostituzione accluso alla confezione, poiché potrebbe verificarsi perdita di efficacia del farmaco in conseguenza dell'assorbimento di antitrombina umana alla superficie interna di certe attrezzature di infusione.

6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità del prodotto non ricostituito è di 3 anni.

Dopo la ricostituzione, il prodotto è stabile dal punto di vista chimico - fisico per 12 ore a 25°C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non è usato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utente e, di norma, non saranno più di 24 ore a +2 +8 °C, a meno che la ricostituzione non sia stata realizzata in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Tenere al riparo dalla luce. Conservare nell'imballaggio esterno. Non congelare.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro di tipo II, con tappo in gomma bromobutilica, contenenti 500 o 1000 UI di antitrombina umana in polvere liofilizzata.

L'acqua per preparazioni iniettabili è fornita in siringhe di vetro di tipo I contenenti 10 ml (500 UI) o 20 ml (1000 UI) di acqua p.p.i. (solvente).

Ogni confezione di Anbinex è accompagnata dai dispositivi necessari per la sua ricostituzione (un adattatore per flacone e un microfiltro).

Ogni confezione contiene: 1 flacone di liofilizzato, 1 siringa preriempita con acqua per preparazioni iniettabili, un adattatore per flacone e un microfiltro.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per preparare la soluzione:

1. Scaldare il flacone e la siringa, non superando i 30 °C.
2. Inserire lo stantuffo nella siringa contenente il solvente.
3. Estrarre il filtro dal suo involucro. Rimuovere il tappo dal connettore della siringa e collegarla al filtro.
4. Estrarre l'adattatore per flacone dal suo involucro e collegarlo al filtro sulla siringa.
5. Rimuovere la protezione in plastica dal flacone e pulire il tappo con un tampone disinfettante.
6. Perforare il tappo del flacone con l'ago dell'adattatore.
7. Trasferire tutto il solvente dalla siringa al flacone.
8. Ruotare il flacone senza agitare, fino a che tutto il prodotto non si è disciolto.

9. Separare la siringa col filtro dal flacone con l'adattatore. Retrarre lo stantuffo per introdurre un volume di aria pari al volume della soluzione. Riconnettere la siringa col filtro al flacone con l'adattatore ed iniettare l'aria.
10. Col flacone in alto, aspirare la soluzione all'interno della siringa.
11. Sconnettere la siringa e iniettare la soluzione lentamente per via endovenosa. La velocità d'iniezione non deve essere superiore a 0,08 ml/kg/min.

Una volta ricostituito, il prodotto deve essere controllato prima della somministrazione, per l'eventuale presenza di particelle e colorazione.

La soluzione deve essere chiara o leggermente opalescente. Non usare soluzioni che si presentino torbide o con depositi.

Il prodotto restante non deve mai essere conservato per essere usato in un secondo momento.

Non riutilizzare i set di somministrazione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ISTITUTO GRIFOLS, S.A.
Can Guasc, 2 – Parets del Vallès
08150 Barcelona – SPAGNA

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Anbinex 500 UI
Polvere e solvente per soluzione per infusione: AIC n° 034330035.
Anbinex 1000 UI
Polvere e solvente per soluzione per infusione: AIC n° 034330047.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 novembre 1999.
Data del rinnovo più recente: 17 novembre 2009.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

