

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AT III KEDRION 500 UI/10 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione

AT III KEDRION 1000 UI/20 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Antitrombina derivata da plasma umano.

Ogni flaconcino contiene nominalmente 500 UI o 1000 UI di antitrombina umana.

AT III KEDRION contiene approssimativamente 50 UI/ml (500 UI/10 ml o 1000 UI/20 ml) di antitrombina umana.

Prodotto da plasma di donatori umani.

	AT III KEDRION 500 UI/10 ml	AT III KEDRION 1000 UI/20 ml
Antitrombina da plasma umano	500 UI/flaconcino	1000 UI/flaconcino
Antitrombina da plasma umano ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili	50 UI/ml (500 UI/10 ml)	50 UI/ml (1000 UI/20 ml)
volume solvente	10 ml	20 ml

L'attività (UI) è determinata usando il metodo cromogenico della Farmacopea Europea.

L'attività specifica di AT III KEDRION è circa 5,0 UI/mg di proteine.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene fino a 92 mg di sodio per flaconcino nella presentazione da 1000 UI e fino a 46 mg di sodio per flaconcino nella presentazione da 500 UI.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

Il medicinale si presenta come una polvere igroscopica o solido friabile, bianca o quasi bianca.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pazienti con deficit congenito o deficit acquisito di Antitrombina:

- a) per la profilassi della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in situazioni di rischio clinico (specialmente in caso di interventi chirurgici o durante il periodo del parto), in associazione con eparina quando indicato;
- b) per la prevenzione della progressione della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in associazione ad eparina, quando indicato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve iniziare sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento di pazienti con deficienza di antitrombina.

Posologia

Nelle deficienze congenite, il dosaggio deve essere individualizzato per ciascun paziente tenendo conto della storia familiare con particolare riguardo a eventi tromboembolici, agli effettivi fattori di rischio clinico ed agli accertamenti di laboratorio.

Il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva nelle deficienze acquisite dipendono dal livello plasmatico di antitrombina, dalla presenza di segni di aumentato turnover, dalla patologia di base e dalla gravità della condizione clinica. La quantità da somministrare e la frequenza delle somministrazioni devono essere sempre basate per ogni singolo caso sull'efficacia clinica e sugli accertamenti di laboratorio.

La quantità di unità di antitrombina somministrata è espressa in Unità Internazionali (UI), le quali sono correlate allo standard attuale dell'OMS per l'antitrombina. L'attività dell'antitrombina nel plasma è espressa sia come percentuale (relativa al plasma umano normale), sia come Unità Internazionali (relative allo standard internazionale per l'antitrombina plasmatica).

Una Unità Internazionale (UI) di attività di antitrombina è equivalente alla quantità di antitrombina presente in un millilitro di plasma umano normale. Il calcolo della dose di antitrombina richiesta si basa sulla osservazione empirica che una Unità Internazionale (UI) di antitrombina per kg di peso corporeo aumenta l'attività dell'antitrombina plasmatica di circa 1,5%.

La dose iniziale è determinata usando la formula seguente:

Unità richieste = peso corporeo (kg) x (livello desiderato – attività effettiva di antitrombina [%]) x {fattore di correzione}

L'attività iniziale di antitrombina che si vuole ottenere dipende dalla situazione clinica. Quando c'è l'indicazione per la sostituzione dell'antitrombina, il dosaggio deve essere sufficiente per raggiungere l'attività di antitrombina desiderata e per mantenere un livello efficace. Il dosaggio deve essere individuato e controllato sulla base delle determinazioni dell'attività antitrombinica in laboratorio; determinazioni che devono essere eseguite almeno due volte al giorno fino a che il paziente si sia stabilizzato, e poi una volta al giorno, preferibilmente immediatamente prima della successiva infusione. La correzione del dosaggio deve tenere in considerazione sia i segni di aumentato turnover dell'antitrombina, in accordo con i controlli di laboratorio, sia il decorso clinico. L'attività dell'antitrombina deve essere mantenuta sopra l'80% per tutta la durata del trattamento, a meno che caratteristiche cliniche non indichino un diverso livello effettivo.

La dose iniziale usuale nelle deficienze congenite è di 30-50 UI/kg.

Successivamente, la dose e la frequenza, così come la durata del trattamento, devono essere regolate sulla base dei dati biologici e della situazione clinica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di AT III KEDRION nei bambini di età inferiore ai 6 anni non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso

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

Il prodotto deve essere somministrato per via endovenosa.

L'infusione deve essere completata in un tempo massimo di due ore.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1. Anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Come con qualunque prodotto proteico endovenoso, sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. I pazienti devono essere strettamente controllati ed attentamente osservati per qualunque sintomo durante il periodo di infusione. I pazienti devono essere informati sui primi segni di reazioni di ipersensibilità inclusi orticaria, orticaria generalizzata, tensione al torace, sibilo, ipotensione e anafilassi. Se questi sintomi compaiono dopo la somministrazione, i pazienti devono contattare i loro medici.

In caso di shock, devono essere seguiti gli standard per il trattamento di tale condizione.

Sicurezza virale

Misure standard per prevenire le infezioni conseguenti all'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e dei pool plasmatici per specifici marcatori di infezione e l'inclusione di step di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus.

Ciò nonostante, quando si somministrano medicinali preparati a partire da sangue o plasma umano non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò si applica anche a virus e altri patogeni emergenti o sconosciuti.

Le misure prese sono considerate efficaci per i virus con involucro lipidico come HIV, HBV e HCV e per il virus senza involucro lipidico come HAV. Le misure prese possono avere un effetto limitato contro i virus senza involucro lipidico come il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave in gravidanza (infezione fetale) ed in individui con immunodeficienza o eritropoiesi aumentata (es. anemia emolitica).

Una vaccinazione appropriata (epatite A e B) deve essere presa in considerazione per i pazienti che ricevono antitrombina umana regolarmente.

È fortemente consigliato che ogni volta che si somministra AT III KEDRION ad un paziente, siano registrati il nome del prodotto ed il numero di lotto, in modo tale da mantenere la tracciabilità tra il paziente ed il lotto del prodotto.

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

- per regolare il dosaggio dell'eparina e per evitare una eccessiva ipocoagulabilità, devono essere eseguiti regolarmente i controlli dell'estensione dell'anticoagulazione (APPT, e dove appropriato attività anti-FXa), a intervalli ravvicinati ed in particolare nei primi minuti/ore che seguono l'inizio della somministrazione di antitrombina;
- per regolare la dose individuale devono essere controllati quotidianamente i livelli di antitrombina, per il rischio di diminuzione dei livelli di antitrombina dovuto ad un prolungato trattamento con eparina non frazionata.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati sufficienti per raccomandare l'uso di AT III KEDRION nei bambini di età inferiore a 6 anni.

I dati provenienti da studi clinici e revisioni sistematiche relativamente all'uso di antitrombina III per il trattamento dei neonati prematuri nell'indicazione non autorizzata per la Sindrome da Distress Respiratorio nei Neonati, suggeriscono un aumento del rischio di sanguinamento intracranico e della mortalità in assenza di un effetto benefico dimostrato.

Avvertenze relative agli eccipienti

Questo medicinale contiene fino a 92 mg di sodio per flaconcino nella presentazione da 1000 UI e fino a 46 mg di sodio per flaconcino nella presentazione da 500 UI.

Queste quantità sono equivalenti rispettivamente al 4,6% e al 2,3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri farmaci ed altre forme di interazione

Eparina: la terapia sostitutiva con antitrombina durante la somministrazione di eparina in dosi terapeutiche aumenta il rischio di emorragia. L'effetto dell'antitrombina è fortemente potenziato dall'eparina. L'emivita dell'antitrombina può essere considerevolmente ridotta da un concomitante trattamento con eparina a causa di un accelerato turnover dell'antitrombina. Quindi, la contemporanea somministrazione di eparina e antitrombina ad un paziente con aumentato rischio di sanguinamento deve essere controllata clinicamente e biologicamente.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati specifici per la popolazione pediatrica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza e allattamento

L'esperienza sulla sicurezza dell'uso di prodotti di antitrombina umana durante la gravidanza umana è limitata.

AT III KEDRION deve essere somministrato durante la gravidanza e l'allattamento a donne con deficienza di antitrombina solo se chiaramente indicato, tenendo conto che in queste pazienti, durante la gravidanza, si ha un aumento del rischio di eventi tromboembolici.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di AT III KEDRION sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

AT III KEDRION non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Raramente sono state osservate ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, bruciore e sensazione urticante in sede di infusione, brividi, rossore, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia,

tensione al torace, parestesia, vomito, sibilo), che possono portare in alcuni casi ad anafilassi acuta (incluso lo shock).

In rare occasioni è stata osservata febbre.

Per le informazioni sulla sicurezza in relazione agli agenti trasmissibili, vedere il paragrafo 4.4.

Elenco delle Reazioni Avverse

La tabella seguente è stata stilata in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) e ai termini preferiti del dizionario MedDRA e riporta gli effetti indesiderati correlati all'uso del principio attivo antitrombina.

Le frequenze sono state valutate sulla base delle seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); molto raro ($< 1/10,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA (SOC)	Reazioni avverse (Termine preferito del dizionario MedDRA)	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non nota
	Reazione anafilattica (anafilassi)	Non nota
	Shock anafilattico	Non nota
Disturbi psichiatrici	Irrequietezza	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Non nota
	Letargia	Non nota
	Parestesia	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Sibilo	Non nota
Patologie cardiache	Tachicardia	Non nota
Patologie vascolari	Rossore	Non nota
	Ipotensione	
Patologie gastrointestinali	Nausea	Non nota
	Vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Angioedema	Non nota
	Orticaria (orticaria generalizzata)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di infusione (bruciore e sensazione urticante in sede di infusione)	Non nota
	Brividi	
	Fastidio al torace (tensione al torace)	
	Piressia	

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati specifici per la popolazione pediatrica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio di antitrombina.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici; gruppo eparinici.

Codice ATC: B01AB02.

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

È uno dei più importanti inibitori naturali della coagulazione del sangue. I fattori più fortemente inibiti sono la trombina ed il fattore Xa, ma anche i fattori di attivazione da contatto, il sistema intrinseco ed il complesso fattore VIIa/fattore tissutale. L'attività dell'antitrombina è molto aumentata 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 per l'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%; nei neonati i livelli sono circa 40 - 60%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi farmacocinetici su AT III KEDRION hanno confermato una emivita biologica di circa 2,5 giorni.

E' stato riportato che il concomitante trattamento con eparina può ridurre l'emivita a circa 1,5 giorni.

In condizioni di elevato consumo l'emivita può essere ridotta a poche ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'antitrombina umana è un costituente normale del plasma umano. La tossicità acuta (dose singola) è di scarsa rilevanza e non permette di stimare la dose tossica o letale, o una relazione dose - effetto.

Il controllo della tossicità cronica (dosi ripetute) nell'animale è impraticabile per la formazione di anticorpi.

L'antitrombina non risulta essere associata a tossicità embrio-fetale e a potenziale oncogeno o mutageno.

Nei modelli animali non sono stati descritti segni di tossicità acuta.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Flaconcino di polvere:

Sodio fosfato monobasico

Sodio cloruro

Glicina

Flaconcino di solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

AT III KEDRION non deve essere mescolato con altri prodotti medicinali.

Devono essere usati solo dispositivi per l'iniezione/infusione contenuti nella confezione, in quanto il trattamento può risultare inefficace a causa dell'assorbimento dell'antitrombina umana alle pareti interne di alcuni dispositivi da iniezione/infusione.

6.3 Validità

3 anni.

Il prodotto ricostituito può essere conservato per 8 ore a temperatura non superiore a 30°C, oppure in frigorifero (2°C - 8°C).

Il prodotto deve essere impiegato entro 8 ore dalla ricostituzione. Si consiglia, comunque, quando possibile, di somministrare immediatamente la soluzione ricostituita con l'accluso solvente.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

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

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e capacità del contenitore

Un flaconcino in vetro trasparente di tipo I con tappo in elastomero di tipo I contenente la polvere; un flaconcino in vetro trasparente di tipo I con tappo in elastomero di tipo I contenente il solvente; un set sterile e apirogeno costituito da un dispositivo per la ricostituzione, da una siringa per iniezioni e da un ago a farfalla con tubicino in PVC.

AT III KEDRION 500 UI/10 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione. 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente + set per la ricostituzione e la somministrazione.

AT III KEDRION 1000 UI/20 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione. 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente + set per la ricostituzione e la somministrazione.

6.6 Istruzioni per l'uso

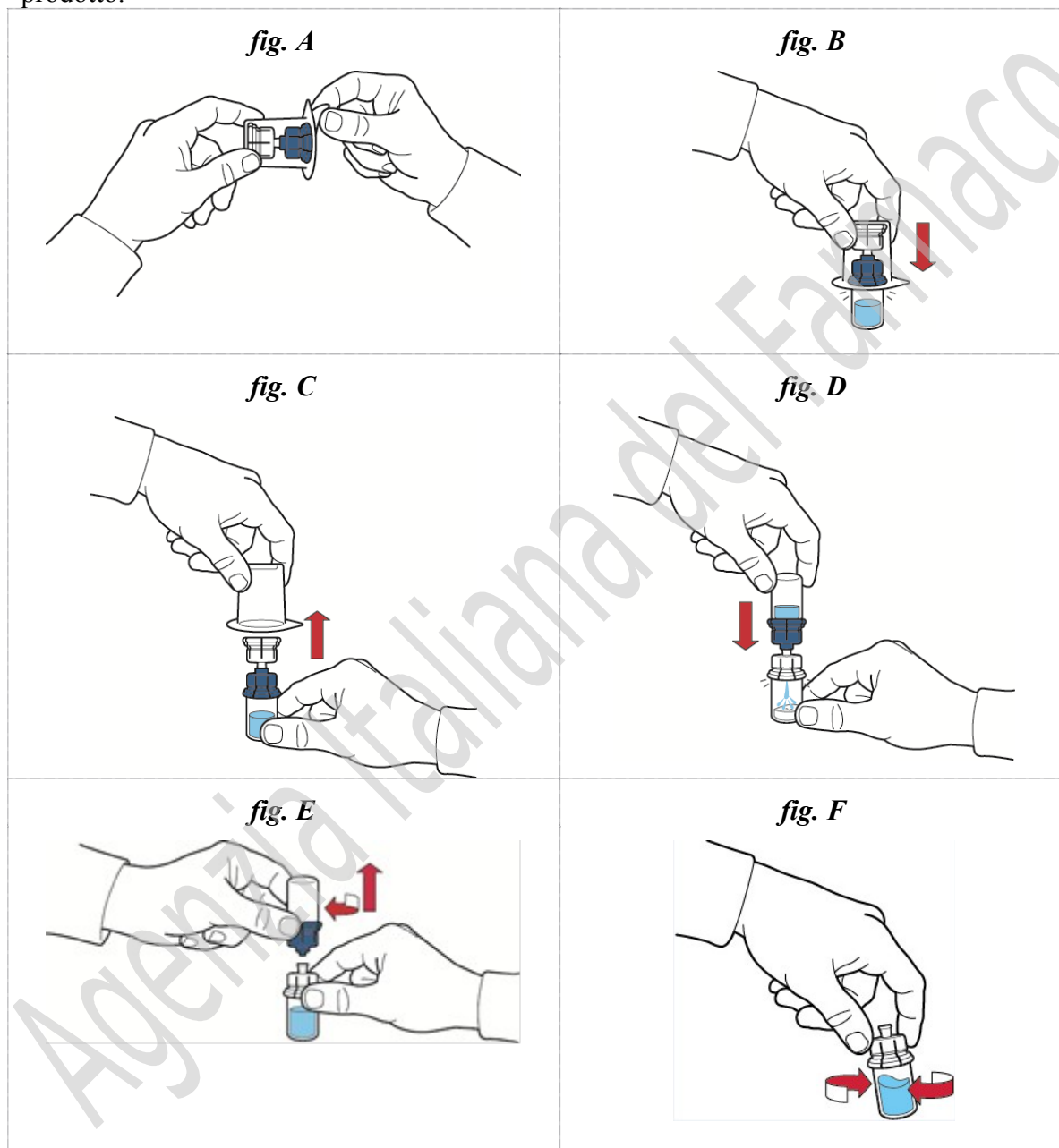
Ricostituzione della polvere con il solvente:

1. portare il flaconcino della polvere e del solvente a temperatura ambiente;
2. tale temperatura deve essere mantenuta durante l'intero processo di ricostituzione (al massimo 10 minuti);
3. togliere le capsule di protezione dei flaconcini di polvere e di solvente;
4. pulire con alcool le superfici dei tappi dei due flaconcini;
5. aprire la confezione del dispositivo togliendo la parte superiore; fare attenzione a non toccare l'interno (fig. A);
6. non rimuovere il dispositivo dalla confezione;
7. capovolgere la scatola del dispositivo ed inserire il puntale in plastica attraverso il tappo del flaconcino di solvente in modo che la parte blu del dispositivo sia collegata al flaconcino del solvente (fig. B);
8. afferrare il bordo della scatola del dispositivo e sfilarla liberando il dispositivo senza toccarlo (fig. C);
9. assicurarsi che il flaconcino contenente la polvere sia posizionato su un piano d'appoggio sicuro; capovolgere il sistema in modo che il flaconcino del solvente si venga a trovare sopra il dispositivo; spingere l'adattatore trasparente sul tappo del flaconcino contenente la polvere in modo che il puntale in plastica attraversi il tappo del flaconcino della polvere; il solvente verrà automaticamente aspirato all'interno del flaconcino di polvere (fig. D);

10. dopo il trasferimento del solvente svitare la parte blu del sistema di trasferimento con attaccato il flaconcino del solvente e rimuoverlo (fig. E);

11. far ruotare delicatamente il flaconcino fino a che la polvere non è interamente disciolta. Non agitare vigorosamente il flaconcino per evitare la formazione di schiuma (fig. F);

Verificare che la polvere sia completamente disciolta altrimenti si ha una perdita di attività del prodotto.



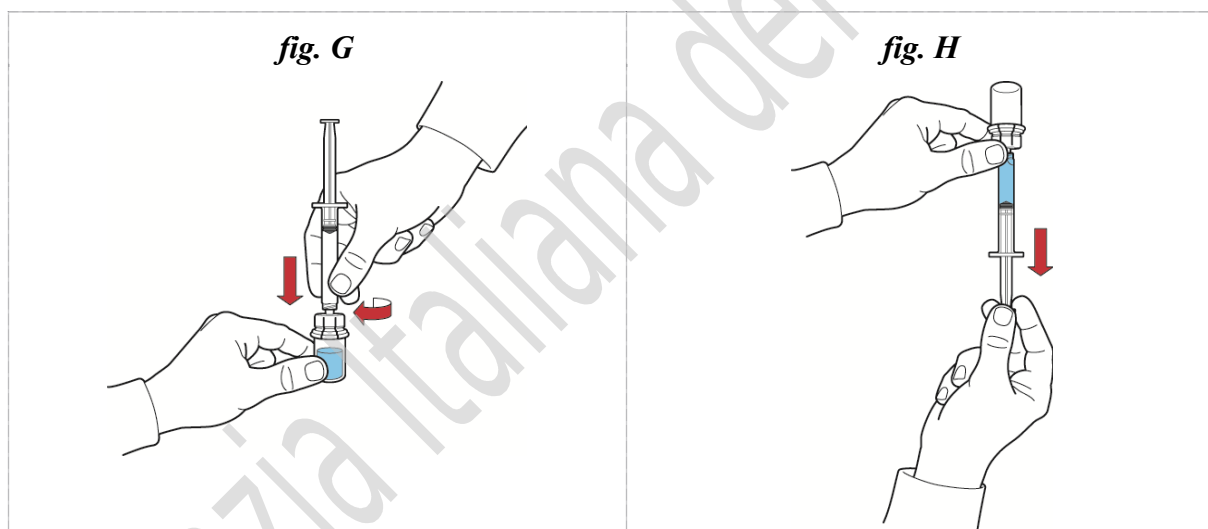
West Pharmaceutical Service, Inc.

Somministrazione della soluzione

Il medicinale ricostituito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per individuare corpuscoli o alterazioni cromatiche. La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente.

Non usare soluzioni torbide o che presentano depositi.

1. Riempire d'aria la siringa tirando indietro lo stantuffo, collegarla al dispositivo ed iniettare l'aria nel flaconcino della polvere contenente la soluzione ricostituita (fig. G);
2. tenendo fermo lo stantuffo, capovolgere il sistema in modo che il flaconcino della polvere con la soluzione ricostituita si venga a trovare sopra il dispositivo ed aspirare il concentrato nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente (fig. H);
3. scollegare la siringa ruotandola in senso antiorario;
4. ispezionare visivamente la soluzione nella siringa che dovrà presentarsi limpida o leggermente opalescente, priva di corpuscoli;
5. collegare l'ago a farfalla alla siringa ed infondere od iniettare lentamente per via endovenosa.



West Pharmaceutical Service, Inc.

Una volta che i flaconcini sono stati aperti il contenuto deve essere usato immediatamente.

La soluzione ricostituita e trasferita nella siringa deve essere somministrata immediatamente.

Il contenuto del flaconcino deve essere adoperato in una unica somministrazione.

Non usare dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta.

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

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Kedrion S.p.A. - Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca).

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AT III KEDRION 500 UI/10 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione. 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente + set per la ricostituzione e la somministrazione. n.
029378015

AT III KEDRION 1000 UI/20 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione. 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente + set per la ricostituzione e la somministrazione. n.
029378027

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE

Maggio 2004

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AT III KEDRION 2000 UI/40 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione

11 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Antitrombina derivata da plasma umano.

Ogni flaconcino contiene nominalmente 2000 UI di antitrombina umana.

AT III KEDRION contiene approssimativamente 50 UI/ml (2000 UI/40 ml) di antitrombina umana.

Prodotto da plasma di donatori umani.

AT III KEDRION 2000 UI/40 ml	
Antitrombina da plasma umano	2000 UI/flaconcino
Antitrombina da plasma umano ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili	50 UI/ ml (2000 UI/40 ml)
volume solvente	40 ml

L'attività (UI) è determinata usando il metodo cromogenico della Farmacopea Europea.

L'attività specifica di AT III KEDRION è circa 5,0 UI/mg di proteine.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene fino a 184 mg di sodio per flaconcino.

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

12 FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

Il medicinale si presenta come una polvere igroscopica o solido friabile, bianca o quasi bianca.

13 INFORMAZIONI CLINICHE

13.1 Indicazioni terapeutiche

Pazienti con deficit congenito o deficit acquisito di Antitrombina:

- c) per la profilassi della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in situazioni di rischio clinico (specialmente in caso di interventi chirurgici o durante il periodo del parto), in associazione con eparina quando indicato;
- d) per la prevenzione della progressione della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in associazione ad eparina, quando indicato.

13.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve iniziare sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento di pazienti con deficienza di antitrombina.

Posologia

Nelle deficienze congenite, il dosaggio deve essere individualizzato per ciascun paziente tenendo conto della storia familiare con particolare riguardo a eventi tromboembolici, agli effettivi fattori di rischio clinico ed agli accertamenti di laboratorio.

Il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva nelle deficienze acquisite dipendono dal livello plasmatico di antitrombina, dalla presenza di segni di aumentato turnover, dalla patologia di base e dalla gravità della condizione clinica. La quantità da somministrare e la frequenza delle somministrazioni devono essere sempre basate per ogni singolo caso sull'efficacia clinica e sugli accertamenti di laboratorio.

La quantità di unità di antitrombina somministrata è espressa in Unità Internazionali (UI), le quali sono correlate allo standard attuale dell'OMS per l'antitrombina. L'attività dell'antitrombina nel plasma è espressa sia come percentuale (relativa al plasma umano normale), sia come Unità Internazionali (relative allo standard internazionale per l'antitrombina plasmatica).

Una Unità Internazionale (UI) di attività di antitrombina è equivalente alla quantità di antitrombina presente in un millilitro di plasma umano normale. Il calcolo della dose di antitrombina richiesta si basa sulla osservazione empirica che una Unità Internazionale (UI) di antitrombina per kg di peso corporeo aumenta l'attività dell'antitrombina plasmatica di circa 1,5%.

La dose iniziale è determinata usando la formula seguente:

$$\text{Unità richieste} = \text{peso corporeo (kg)} \times (\text{livello desiderato} - \text{attività effettiva di antitrombina [\%]}) \times \{\text{fattore di correzione}\}$$

L'attività iniziale di antitrombina che si vuole ottenere dipende dalla situazione clinica. Quando c'è l'indicazione per la sostituzione dell'antitrombina, il dosaggio deve essere sufficiente per raggiungere l'attività di antitrombina desiderata e per mantenere un livello efficace. Il dosaggio deve essere individuato e controllato sulla base delle determinazioni dell'attività antitrombinica in laboratorio; determinazioni che devono essere eseguite almeno due volte al giorno fino a che il paziente si sia stabilizzato, e poi una volta al giorno, preferibilmente immediatamente prima della successiva infusione. La correzione del dosaggio deve tenere in considerazione sia i segni di aumentato turnover dell'antitrombina, in accordo con i controlli di laboratorio, sia il decorso clinico. L'attività dell'antitrombina deve essere

mantenuta sopra l'80% per tutta la durata del trattamento, a meno che caratteristiche cliniche non indichino un diverso livello effettivo.

La dose iniziale usuale nelle deficienze congenite è di 30-50 UI/kg.

Successivamente, la dose e la frequenza, così come la durata del trattamento, devono essere regolate sulla base dei dati biologici e della situazione clinica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di AT III KEDRION nei bambini di età inferiore ai 6 anni non sono state ancora stabilite

Modo di somministrazione

Uso endovenoso

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

Il prodotto deve essere somministrato per via endovenosa.

L'infusione deve essere completata in un tempo massimo di due ore.

13.3 Controindicazioni

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

Anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina.

13.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Come con qualunque prodotto proteico endovenoso, sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. I pazienti devono essere strettamente controllati ed attentamente osservati per qualunque sintomo durante il periodo di infusione. I pazienti devono essere informati sui primi segni di reazioni di ipersensibilità inclusi orticaria, orticaria generalizzata, tensione al torace, sibilo, ipotensione e anafilassi. Se questi sintomi compaiono dopo la somministrazione, i pazienti devono contattare i loro medici.

In caso di shock, devono essere seguiti gli standard per il trattamento di tale condizione.

Sicurezza virale

Misure standard per prevenire le infezioni conseguenti all'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e dei pool plasmatici per specifici marcatori di infezione e l'inclusione di step di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus.

Ciò nonostante, quando si somministrano specialità medicinali preparate da sangue o plasma umano non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò si applica anche a virus e altri patogeni emergenti o sconosciuti.

Le misure prese sono considerate efficaci per i virus con involucro lipidico come HIV, HBV e HCV e per il virus senza involucro lipidico come il parvovirus B19. Le misure prese possono avere un effetto limitato contro i virus senza involucro lipidico come il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave in gravidanza (infezione fetale) ed in individui con immunodeficienza o eritropoiesi aumentata (es. anemia emolitica).

Una vaccinazione appropriata (epatite A e B) deve essere presa in considerazione per i pazienti che ricevono antitrombina umana regolarmente.

È fortemente consigliato che ogni volta che si somministra AT III KEDRION ad un paziente, siano registrati il nome del prodotto ed il numero di lotto, in modo tale da mantenere la tracciabilità tra il paziente ed il lotto del prodotto.

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

- per regolare il dosaggio dell'eparina e per evitare una eccessiva ipocoagulabilità, devono essere eseguiti regolarmente i controlli dell'estensione dell'anticoagulazione (APPT, e dove appropriato attività anti-FXa), a intervalli ravvicinati ed in particolare nei primi minuti/ore che seguono l'inizio della somministrazione di antitrombina;
- per regolare la dose individuale devono essere controllati quotidianamente i livelli di antitrombina, per il rischio di diminuzione dei livelli di antitrombina dovuto ad un prolungato trattamento con eparina non frazionata.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati sufficienti per raccomandare l'uso di AT III KEDRION nei bambini di età inferiore a 6 anni.

I dati provenienti da studi clinici e revisioni sistematiche relativamente all'uso di antitrombina III per il trattamento dei neonati prematuri nell'indicazione non autorizzata per la Sindrome da Distress Respiratorio nei Neonati, suggeriscono un aumento del rischio di sanguinamento intracranico e della mortalità in assenza di un effetto benefico dimostrato.

Avvertenze relative agli eccipienti

Questo medicinale contiene fino a 184 mg di sodio per flaconcino.

Questa quantità è equivalente al 9,2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

13.5 Interazioni con altri farmaci ed altre forme di interazione

Eparina: la terapia sostitutiva con antitrombina durante la somministrazione di eparina in dosi terapeutiche aumenta il rischio di emorragia. L'effetto dell'antitrombina è fortemente potenziato dall'eparina. L'emivita dell'antitrombina può essere considerevolmente ridotta da un concomitante trattamento con eparina a causa di un accelerato turnover dell'antitrombina. Quindi, la contemporanea somministrazione di eparina e antitrombina ad un paziente con aumentato rischio di sanguinamento deve essere controllata clinicamente e biologicamente.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati specifici per la popolazione pediatrica.

13.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza e allattamento

L'esperienza sulla sicurezza dell'uso di prodotti di antitrombina umana durante la gravidanza umana è limitata.

AT III KEDRION deve essere somministrato durante la gravidanza e l'allattamento a donne con deficienza di antitrombina solo se chiaramente indicato, tenendo conto che in queste pazienti, durante la gravidanza, si ha un aumento del rischio di eventi tromboembolici.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di AT III KEDRION sulla fertilità.

13.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

AT III KEDRION non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

13.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Raramente sono state osservate ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, bruciore e sensazione urticante in sede di infusione, brividi, rossore, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, tensione al torace, parestesia, vomito, sibilo), che possono portare in alcuni casi ad anafilassi acuta (incluso lo shock).

In rare occasioni è stata osservata febbre.

Per le informazioni sulla sicurezza in relazione agli agenti trasmissibili, vedere il paragrafo 4.4.

Elenco delle Reazioni Avverse

La tabella seguente è stata stilata in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) e ai termini preferiti del dizionario MedDRA e riporta gli effetti indesiderati correlati all'uso del principio attivo antitrombina.

Le frequenze sono state valutate sulla base delle seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); molto raro ($< 1/10,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA (SOC)	Reazioni avverse (Termine preferito del dizionario MedDRA)	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non nota
	Reazione anafilattica (anafilassi)	Non nota
	Shock anafilattico	Non nota
Disturbi psichiatrici	Irrequietezza	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Non nota
	Letargia	Non nota
	Parestesia	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Sibilo	Non nota
Patologie cardiache	Tachicardia	Non nota
Patologie vascolari	Rossore	Non nota
	Ipotensione	
Patologie gastrointestinali	Nausea	Non nota
	Vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Angioedema	Non nota
	Orticaria (orticaria generalizzata)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di infusione (bruciore e sensazione urticante in sede di infusione)	Non nota
	Brividi	
	Fastidio al torace (tensione al torace)	
	Piressia	

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati specifici per la popolazione pediatrica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

13.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio di antitrombina.

14 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

14.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici; gruppo eparinici.

Codice ATC: B01AB02.

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

È uno dei più importanti inibitori naturali della coagulazione del sangue. I fattori più fortemente inibiti sono la trombina ed il fattore Xa, ma anche i fattori di attivazione da contatto, il sistema intrinseco ed il complesso fattore VIIa/fattore tissutale. L'attività dell'antitrombina è molto aumentata 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 per l'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%; nei neonati i livelli sono circa 40 - 60%.

14.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi farmacocinetici su AT III KEDRION hanno confermato una emivita biologica di circa 2,5 giorni.

E' stato riportato che il concomitante trattamento con eparina può ridurre l'emivita a circa 1,5 giorni.

In condizioni di elevato consumo l'emivita può essere ridotta a poche ore.

14.3 Dati preclinici di sicurezza

L'antitrombina umana è un costituente normale del plasma umano. La tossicità acuta (dose singola) è di scarsa rilevanza e non permette di stimare la dose tossica o letale, o una relazione dose - effetto.

Il controllo della tossicità cronica (dosi ripetute) nell'animale è impraticabile per la formazione di anticorpi.

L'antitrombina non risulta essere associata a tossicità embrio-fetale e a potenziale oncogeno o mutageno.

Nei modelli animali non sono stati descritti segni di tossicità acuta.

15 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

15.1 Elenco degli eccipienti

Flaconcino di polvere:

Sodio fosfato monobasico

Sodio cloruro

Glicina

Flaconcino di solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

15.2 Incompatibilità

AT III KEDRION non deve essere mescolato con altri prodotti medicinali.

Devono essere usati solo dispositivi per l'iniezione/infusione contenuti nella confezione, in quanto il trattamento può risultare inefficace a causa dell'assorbimento dell'antitrombina umana alle pareti interne di alcuni dispositivi da iniezione/infusione.

15.3 Validità

3 anni.

Il prodotto ricostituito può essere conservato per 8 ore a temperatura non superiore a 30°C, oppure in frigorifero (2°C - 8°C).

Il prodotto deve essere impiegato entro 8 ore dalla ricostituzione. Si consiglia, comunque, quando possibile, di somministrare immediatamente la soluzione ricostituita con l'accluso solvente.

15.4 Speciali precauzioni per la conservazione

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

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.

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

15.5 Natura e capacità del contenitore

AT III KEDRION 2000 UI/40 ml

Flaconcino in vetro neutro trasparente tipo I, con tappo perforabile in elastomero di bromobutile, contenente polvere liofilizzata corrispondente a 2000 UI di antitrombina.

Flaconcino di vetro tipo I, con tappo perforabile contenente 40 ml di solvente.

Doppio ago, ago filtro, ago a farfalla, cerotto medicato, set per infusione.

15.6 Istruzioni per l'uso

Ricostituzione del concentrato:

1. togliere le capsule di protezione dei flaconcini di liofilizzato e di solvente;
2. pulire con alcool le superfici dei tappi dei due flaconcini;
3. inserire il doppio ago, dalla parte ondulata, nel flaconcino contenente il solvente;
4. togliere il cappuccio copriago dall'altro lato del doppio ago;
fare attenzione a non toccare il secondo ago;
5. capovolgere il flaconcino del solvente con il doppio ago ed inserire l'altro ago nel flaconcino di liofilizzato; al momento della perforazione del tappo del flaconcino contenente il liofilizzato, l'estremità dell'ago nel flaconcino del solvente deve essere a contatto con il liquido e non con l'aria;
6. agitare molto lentamente a temperatura ambiente fino a completa dissoluzione;
7. togliere insieme il flaconcino del solvente con il doppio ago;
8. applicare il set infusionale ed infondere endovena.

Tempo di ricostituzione massimo 10 minuti.

I prodotti ricostituiti devono essere controllati visivamente per la presenza di particelle in sospensione o di colorazione anormale prima della somministrazione.

La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente.

Non usare soluzioni torbide o con depositi.

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

16 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Kedrion S.p.A. - Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca).

17 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AT III KEDRION 2000 UI/40 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione. 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente + set per la ricostituzione e la somministrazione
n. 029378039

18 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE

Maggio 2004

19 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco