

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ANTITROMBINA III BAXALTA 50 UI/ml, polvere e solvente per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Antitrombina III derivata da plasma umano

ANTITROMBINA III BAXALTA si presenta come polvere liofilizzata e solvente per soluzione per infusione contenente:

	ANTITROMBINA III BAXALTA 500 UI/10 ml	ANTITROMBINA III BAXALTA 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 in Unità Internazionali (UI) è determinata usando il metodo cromogenico della Farmacopea Europea. L'attività specifica di ANTITROMBINA III BAXALTA è circa 3,0 UI/mg di proteine plasmatiche.

Eccipienti con effetti noti:

500 UI/10 ml

ANTITROMBINA III BAXALTA contiene 37,7 mg di sodio per flaconcino.

1000 UI/20 ml

ANTITROMBINA III BAXALTA contiene 75,5 mg di sodio per flaconcino.

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 liofilizzata o solido friabile, di colore da giallo chiaro a verde chiaro.

Il prodotto ricostituito deve essere somministrato per via endovenosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La carenza di antitrombina III, congenita o acquisita, è legata ad un rischio aumentato di complicanze tromboemboliche e ad una ridotta o assente reazione all'eparina.

△

Per questo motivo la somministrazione dell'antitrombina III è indicata per la profilassi e la terapia dei fenomeni tromboembolici dovuti a:

1. Carenza congenita, in particolare in caso di intervento chirurgico, gravidanza o parto

2. Carenza acquisita, in particolare in caso di:

- Trombosi o rischio di trombosi in pazienti con sindrome nefrosica o enteropatie.
- Interventi chirurgici ed emorragie in pazienti con grave insufficienza epatica, soprattutto se questa richiede un trattamento sostitutivo con concentrati di fattori della coagulazione (complesso protrombinico).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento dei pazienti affetti da carenza 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).

1. **Indicazioni specifiche per il dosaggio nella coagulopatia da consumo**

Premessa per un sufficiente dosaggio è la determinazione dell'attività dell'antitrombina III da effettuarsi prima di iniziare la terapia ed in seguito a brevi intervalli di circa 4-6 ore. Il livello plasmatico dovrebbe essere aumentato almeno all'80-100% del valore normale. Se l'attività si abbassa ad un livello inferiore al 70% è necessaria un'ulteriore somministrazione. Per il calcolo della dose si può applicare la seguente formula indicativa:

U.I. di AT III da infondere = ID x Kg di peso corporeo

ID = Incremento Desiderato di Antitrombina III (differenza tra l'attività di AT III che si intende raggiungere e il suo valore basale)

In caso si somministri contemporaneamente eparina, si deve tener presente che l'azione di quest'ultima viene potenziata dall'antitrombina III (vedere il paragrafo 4.5).

2. **Indicazioni specifiche per il dosaggio negli altri stati carenziali di antitrombina III**

In generale può essere somministrata una dose iniziale di circa 1500 U.I. e successivamente la metà della dose iniziale ad intervalli di 8-24 ore.

Per stabilire la dose esatta è indispensabile la determinazione dell'attività dell'antitrombina III.

Per il calcolo della dose si può applicare la seguente formula indicativa:

ID x Kg di peso corporeo

△

UI di AT III da infondere = -----
2

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

Non ci sono dati sufficienti per consigliare l'uso di ANTITROMBINA III BAXALTA nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

Modo di Somministrazione

Il prodotto deve essere somministrato per via endovenosa.

La velocità di somministrazione non deve superare 5 ml/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. Anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

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

Ipersensibilità

Come con qualunque prodotto proteico somministrato per via endovenosa, 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 che comprendono orticaria, anche generalizzata, senso di costrizione toracica, dispnea, ipotensione e anafilassi. Se insorgono tali sintomi, i pazienti devono contattare il proprio medico.

In caso di shock devono essere osservate le procedure mediche standard per il trattamento dello shock.

Nel caso di reazioni allergiche o anafilattiche si deve interrompere immediatamente la somministrazione.

Le reazioni lievi possono essere controllate con la somministrazione di antistaminici. La terapia delle reazioni ipotoniche gravi è quella del moderno trattamento dello shock.

Agenti trasmissibili

△

Misure standard per prevenire le infezioni derivanti dall'uso di medicinali preparati dal sangue o dal plasma umano includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei lotti di plasma per specifici indicatori di infezione e l'inclusione di passaggi di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione di virus. Ciononostante, quando vengono somministrati medicinali preparati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmettere agenti infettivi non può essere esclusa completamente. Ciò riguarda anche virus sconosciuti o emergenti o altri agenti patogeni.

Le misure standard intraprese sono considerate efficaci per i virus con capside lipidico quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV) e per i virus privi di capside lipidico dell'epatite A (HAV) e parvovirus B19.

Una vaccinazione appropriata (epatite A e B) deve essere presa in considerazione per i pazienti che regolarmente/ripetutamente ricevono antitrombina derivata da plasma umano.

Eparina

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 del livello di 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.

Sodio

500 UI/10 ml:

Questo medicinale contiene 37,7 mg di sodio per flaconcino equivalente all'1,9% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

1000 UI/20 ml:

Questo medicinale contiene 75,5 mg di sodio per flaconcino equivalente al 3,8% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Popolazione pediatrica

Sicurezza ed efficacia sull'uso di ANTITROMBINA III BAXALTA nei pazienti pediatrici non sono ancora state stabilite in studi clinici condotti dall'azienda.

I dati degli studi clinici e delle revisioni sistematiche relative all'uso di antitrombina III 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 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Eparina

La terapia sostitutiva con antitrombina durante la somministrazione di eparina a 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.

In linea di massima, per la terapia combinata con eparina, sono raccomandabili regolari controlli del PTT (tempo di tromboplastina parziale) e il corrispondente adeguamento del dosaggio di eparina.

Inoltre, nei pazienti affetti da trombocitopenia, vi può essere una carenza del fattore trombocitario 4, la quale contribuisce a ridurre la neutralizzazione dell'eparina aumentando quindi la tendenza emorragica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

L'esperienza sulla sicurezza dell'uso di prodotti a base di antitrombina somministrati durante la gravidanza o l'allattamento non è stata valutata in studi clinici controllati.

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

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

ANTITROMBINA III BAXALTA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Non ci sono dati disponibili su reazioni avverse da studi clinici sponsorizzati dall'azienda condotti con ANTITROMBINA III BAXALTA.

Reazioni da ipersensibilità e anafilattiche sono state riportate con ANTITROMBINA III BAXALTA nell'esperienza post-marketing.

Per informazioni sugli agenti trasmissibili vedere il paragrafo 4.4.

Tabella delle reazioni avverse

Gli effetti indesiderati riportati più avanti si basano su dati ottenuti dalla esperienza post-marketing e sono stati elencati secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC, Classificazione per sistemi e organi) ed inoltre secondo i Preferred Term in ordine di gravità.

△

La frequenza è stata valutata sulla base dei seguenti criteri: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e 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 derivante dal dizionario MedDRA)	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità Reazione anafilattica	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Tremore	Non nota
Patologie vascolari	Vampate	Non nota

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Raramente sono state osservate reazioni di ipersensibilità o di tipo allergico (che possono comprendere angioedema, bruciore ed irritazione nel sito di iniezione, brividi, rossore, orticaria generalizzata, mal di testa, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, senso di costrizione toracica, febbre, formicolio, vomito, dispnea), che possono portare in alcuni casi a grave anafilassi (incluso lo shock).

In rare occasioni è stata osservata febbre.

In rari casi può verificarsi trombocitopenia indotta da eparina immuno-mediata (tipo II). Si può osservare una conta piastrinica inferiore a 100.000/ μ l o una diminuzione della conta piastrinica del 50%.

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 finora sintomi da sovradosaggio di antitrombina.

5. PROPRIETÀ 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 sull'antitrombina hanno confermato una emivita biologica di circa 60 ore in situazioni normali o in caso di carenza congenita, nella carenza acquisita il tempo di emivita è considerevolmente ridotto e nei casi estremi di consumo acuto (coagulazione intravascolare disseminata) è soltanto di poche ore.

Il trattamento concomitante con eparina può comportare una riduzione dell'emivita a circa 1 giorno e mezzo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'Antitrombina III umana è un normale componente del plasma umano. Le prove di tossicità acuta hanno scarsa importanza e non consentono di valutare le dosi tossiche o letali, e di determinare il rapporto dose-effetto.

Le prove di tossicità dopo ripetute somministrazioni su animali da laboratorio non sono possibili a causa della formazione di anticorpi. Finora l'antitrombina III non è stata associata a tossicità embrio-fetale o a potere oncogeno o mutageno.

Per quanto riguarda i modelli animali non è stato descritto alcun segno di tossicità acuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Glucosio

Sodio cloruro

Sodio citrato diidrato

Tris(idrossimetil)aminometano

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Il prodotto liofilizzato è valido 3 anni dalla data di preparazione se conservato a temperatura tra +2°C e +8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ANTITROMBINA III BAXALTA 500 UI/10 ml

Flaconcino in vetro trasparente tipo II, con tappo di gomma butilica laminata in fluoro-resina, contenente polvere liofilizzata corrispondente a 500 UI di antitrombina.

Flaconcino di vetro tipo I, con tappo perforabile contenente 10 ml di solvente.

Set per la ricostituzione ed iniezione.

ANTITROMBINA III BAXALTA 1000 UI/20 ml

Flaconcino in vetro trasparente tipo II, con tappo di gomma butilica laminata in fluoro-resina, contenente polvere liofilizzata corrispondente a 1000 UI di antitrombina.

Flaconcino di vetro tipo I, con tappo perforabile contenente 20 ml di solvente.

Set per la ricostituzione ed iniezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Schema per la ricostituzione del liofilizzato e somministrazione della soluzione

Non utilizzare dopo la data di scadenza indicata sull'etichetta.

L'ANTITROMBINA III BAXALTA deve essere conservata in forma liofilizzata e ricostituita soltanto immediatamente prima della somministrazione. Utilizzare una tecnica asettica durante l'intero processo di ricostituzione. La soluzione deve essere somministrata immediatamente, in quanto non contiene conservanti.

Dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere sottoposta a ispezione visiva per rilevare eventuale particolato o colorazione anomala prima della somministrazione. Di solito la soluzione è gialla e limpida o leggermente opalescente. Le soluzioni non limpide o con depositi non devono essere somministrate.

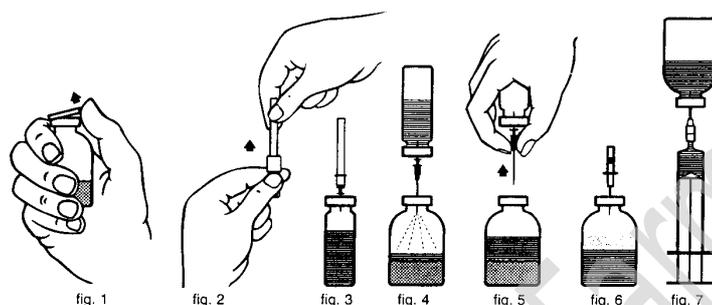
Ricostituzione del liofilizzato:

1. Riscaldare il flaconcino contenente il solvente a temperatura ambiente (non oltre i 37°C)
2. Togliere i dischetti protettivi dai flaconcini del liofilizzato e del solvente (fig. 1) e disinfettare i tappi di gomma dei due flaconcini.
3. Le due estremità dell'ago di trasferimento sono protette da due cappucci in plastica congiunti da un punto di saldatura. Ruotare uno dei cappucci per rompere il punto di saldatura, liberare l'ago (fig. 2) ed inserirlo nel tappo di gomma del flaconcino del solvente (fig. 3)
4. Togliere l'altro cappuccio dell'ago di trasferimento avendo cura di non toccare l'ago.
5. Capovolgere il flaconcino del solvente ed introdurre l'estremità libera dell'ago di trasferimento fino a metà della sua lunghezza nel tappo di gomma del flaconcino del liofilizzato (fig. 4)
Poiché il flaconcino con la sostanza liofilizzata è sottovuoto, il solvente verrà aspirato all'interno.
6. Separare il flaconcino del solvente con l'ago inserito dal flaconcino del liofilizzato (fig. 5) ed agitare leggermente quest'ultimo per favorire il discioglimento.

7. Dopo il completo discioglimento della sostanza liofilizzata inserire l'ago da sfiato (fig. 6); la schiuma eventualmente formatasi si dissolverà rapidamente. Togliere l'ago da sfiato.

Somministrazione della soluzione:

1. Ruotare il cappuccio protettivo dell'ago filtro per rompere la saldatura e toglierlo. Applicare l'ago filtro alla siringa monouso ed aspirare la soluzione nella siringa (fig. 7).
2. Togliere l'ago filtro ed applicare alla siringa l'ago per iniezione (o l'ago a farfalla)
3. Somministrare la soluzione lentamente (non oltre 5ml/minuto) per via endovenosa



Se la soluzione viene infusa è opportuno impiegare dispositivi per infusione monouso muniti di filtro.

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

Baxalta Innovations GmbH - Industriestrasse 67, A - 1221 Vienna

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

A.I.C. n. 027113012 – “500 UI/10 ml polvere e solvente per soluzione per infusione” 1 flaconcino polvere 500 UI + 1 flaconcino solvente 10 ml + set di ricostituzione e infusione

A.I.C. n. 027113024 – “1000 UI/20 ml polvere e solvente per soluzione per infusione” 1 flaconcino polvere 1000 UI + 1 flaconcino solvente 20 ml + set di ricostituzione e infusione

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Dicembre 1990

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco (<https://aifa.gov.it/>).