

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atenativ 500 UI/10 ml polvere e solvente per soluzione per infusione endovenosa

Atenativ 1000 UI/20 ml polvere e solvente per soluzione per infusione endovenosa

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### Descrizione generale

Principio attivo: Antitrombina III concentrata da plasma umano

#### Composizione qualitativa e quantitativa

Ciascun flaconcino contiene nominalmente 500/1000 UI di antitrombina III.

Dopo ricostituzione con il preparato contiene 50 UI di antitrombina III per ml di soluzione pronta per l'infusione.

La potenza (UI) viene determinata con il test cromogenico della Farmacopea

Europea. L'attività specifica di Atenativ è approssimativamente 2.9 UI/mg proteine.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione endovenosa.

Atenativ è fornito sotto forma di polvere sterile liofilizzata. Dopo ricostituzione con il solvente accluso, il farmaco deve essere somministrato per via endovenosa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Deficit congenito di antitrombina

- Profilassi della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in condizioni cliniche di rischio (specialmente durante intervento chirurgico, parto e post-parto), in associazione all'eparina, se indicata.

- Prevenzione della progressione della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in associazione ad eparina come indicato.

##### Deficit acquisito di antitrombina.

#### 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 ciascun paziente, tenendo in considerazione l'anamnesi familiare relativamente agli eventi trombo embolici, ai fattori di rischio clinici attuali e le analisi di laboratorio.

La dose e la durata della terapia sostitutiva nella deficienza acquisita dipendono dal livello plasmatico di antitrombina, dalla presenza di segni di aumentato ricambio, dalla malattia di base e dalla gravità delle condizioni cliniche.

La quantità di farmaco da somministrare e la frequenza di somministrazione devono essere sempre basate caso per caso sulle risultanze cliniche e sulla valutazione degli esami di laboratorio.

Il numero di unità di antitrombina somministrate è espresso in Unità Internazionali (UI) che sono correlate allo standard attuale del WHO per l'antitrombina. L'attività antitrombinica del plasma è espressa come percentuale (relativa al plasma umano normale) o come Unità Internazionali (relative allo Standard Internazionale per l'antitrombina nel plasma). Una unità (1 UI) di attività di antitrombina equivale alla quantità di antitrombina presente in 1 ml di plasma umano normale.

Il calcolo della dose richiesta di antitrombina si basa sul dato empirico che 1 unità Internazionale (UI) di antitrombina /Kg peso corporeo aumenta l'attività plasmatica dell'antitrombina di circa l'1%.

Per determinare la dose iniziale deve essere utilizzata la seguente formula:

***Unità necessarie = peso corporeo (kg) x (livello desiderato - livello reale di attività antitrombinica in [%]).***

Il livello iniziale desiderato di attività di antitrombina dipende dalla situazione clinica. Quando viene stabilita l'indicazione per la sostituzione dell'antitrombina, la dose deve essere sufficiente a raggiungere l'attività antitrombinica desiderata e a mantenere un livello efficace. La dose deve essere determinata e monitorata sulla base di valutazioni di laboratorio dell'attività antitrombinica, che devono essere effettuate almeno due volte al giorno finquando il paziente non è stabilizzato e quindi una volta al giorno, preferibilmente subito prima della successiva infusione. La correzione del dosaggio deve tenere in considerazione i segni di aumentato ricambio dell'antitrombina sulla base di analisi di laboratorio e del decorso clinico. L'attività antitrombinica deve essere mantenuta al di sopra dell'80% per la durata del trattamento, a meno che caratteristiche cliniche non indichino un diverso livello efficace.

La dose iniziale usuale nel deficit congenito è 30-50 UI/Kg. In seguito il dosaggio e la frequenza e la durata del trattamento devono essere aggiustati sulla base dei dati biologici e della situazione clinica.

#### Trattamento terapeutico di deficit acquisito di antitrombina

Pazienti con deficit acquisito di antitrombina vengono trattati con Atenativ per normalizzare la coagulazione. Durante tutto il periodo di trattamento deve essere mantenuto un livello normale di antitrombina. La determinazione del livello di antitrombina deve essere eseguita almeno 2 volte al giorno finché il paziente si è stabilizzato ed in seguito una volta al giorno. Bisogna tenere presente che l'emivita di Antitrombina III può essere notevolmente ridotta in alcune condizioni cliniche.

Dosaggi giornalieri superiori sono allora richiesti e le determinazioni di antitrombina devono essere eseguite ogni 4-6 ore. Il trattamento continua finché lo stato di coagulazione è normalizzato.

#### Trattamento profilattico del deficit ereditario di antitrombina

Chirurgia: La prima dose deve essere somministrata immediatamente prima dell'intervento, la successiva entro 12 ore dalla prima.

Il dosaggio è quindi direttamente rapportato al livello di antitrombina nel plasma del paziente. Il trattamento con Atenativ deve essere continuato per almeno 2-6 giorni e deve essere supportato da altre forme di profilassi contro la tromboembolia. La natura esatta del trattamento dipende dal tipo di intervento previsto.

Gravidanza: Si dà inizio ad un trattamento sottocutaneo con eparina non appena accertata la gravidanza. Inizialmente vengono somministrate 12.500 UI due volte al giorno. La concentrazione di antitrombina nel plasma deve essere monitorata durante tutta la gravidanza. Il giorno prima della data prevista per il parto la dose di eparina deve essere ridotta a 5.000 UI per via sottocutanea, due volte. Inoltre devono essere somministrate 50 UI di antitrombina per kg di peso corporeo. Durante il parto e la settimana seguente, il livello di antitrombina deve essere mantenuto superiore all' 80% di quello trovato nel plasma umano normale. Sono normalmente richieste 30 UI per kg di peso corporeo/giorno. Dopo il parto è consigliato un trattamento profilattico anticoagulante per 8-12 settimane.

#### Trattamento terapeutico di deficit ereditario

Il dosaggio deve essere determinato su base individuale e rapportato al livello di antitrombina nel plasma del paziente. Il trattamento con Atenativ deve essere continuato per almeno una settimana ed associato ad una terapia anticoagulante idonea.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Atenativ nei bambini non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Sciogliere il liofilo come descritto al punto 6.6. Il medicinale deve essere somministrato per via endovenosa.

La velocità di somministrazione raccomandata nell'adulto è di 50 UI/min. e non deve superare le 300 UI/min.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità accertata o presunta verso i componenti della preparazione.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Come con tutti i prodotti contenenti proteine somministrati per via endovenosa, sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. I pazienti devono essere strettamente monitorati per la comparsa di qualunque sintomo durante il periodo di infusione. I pazienti devono essere informati dei segni precoci delle reazioni di ipersensibilità, quali pomfi, orticaria generalizzata, costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi. In caso di comparsa di questi sintomi, devono interrompere immediatamente l'utilizzo del prodotto e rivolgersi al medico.

In caso di shock l'infusione deve essere sospesa immediatamente e devono essere osservate le procedure mediche standard per il trattamento dello shock.

### **Sicurezza virale**

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

Nonostante questo, quando sono somministrati prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Questo vale anche per virus sconosciuti o emergenti ed altri agenti patogeni.

Le misure adottate sono considerate efficaci per i virus capsulati dell'immunodeficienza umana (HIV), dell'epatite B (HBV), dell'epatite C (HCV), e per il virus non capsulato dell'epatite A (HAV).

Le misure adottate possono essere di valore limitato contro alcuni virus non capsulati come il Parvovirus B19.

L'infezione da Parvovirus B19 può essere grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti affetti da immunodeficienza o eritropoiesi aumentata (ad es. anemia emolitica).

Una appropriata vaccinazione (epatite A e B) deve essere presa in considerazione nei pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente prodotti a base di antitrombina derivati da plasma umano

Nell'interesse dei pazienti ogni volta che Atenativ viene loro somministrato, si raccomanda di registrare il nome commerciale del prodotto ed il numero di lotto di produzione, 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 all'eparina: - devono essere effettuati regolarmente controlli del livello di anticoagulazione (APPT e, se appropriato, attività anti-FXa) a intervalli stretti e in particolare nei primi minuti/ore successivi all'inizio dell'utilizzo dell'antitrombina, per aggiustare il dosaggio dell'eparina e evitare un'eccessiva ipocoagulabilità.

- Deve essere effettuata una misurazione quotidiana dei livelli di antitrombina, per aggiustare il dosaggio individuale, a causa del rischio di riduzione dei livelli di antitrombina dovuti ad un trattamento prolungato con eparina non frazionata.

### **Popolazione pediatrica**

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.

### **Informazioni importanti su alcuni dei componenti di Atenativ**

Questo medicinale contiene sodio nelle quantità di 36 mg (Atenativ 500 UI) o 72 mg (Atenativ 1000 UI) per flacone, equivalenti rispettivamente all'1,8% e al 3,6% della dose giornaliera massima raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio nell'adulto.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Eparina: La terapia sostitutiva con antitrombina in corso di somministrazione di eparina a dosaggio terapeutico aumenta il rischio di sanguinamento. L'effetto dell'antitrombina è fortemente aumentato dall'eparina. L'emivita dell'eparina può essere considerevolmente ridotta nel caso di trattamento concomitante con eparina a causa di un accelerato ricambio dell'antitrombina. Pertanto la somministrazione contemporanea di eparina e antitrombina in un paziente ad aumentato rischio di sanguinamento deve essere monitorata a livello clinico e biologico.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non sono stati eseguiti studi clinici controllati per dimostrare la sicurezza d'uso in gravidanza del concentrato di antitrombina III da plasma umano.

Gli studi condotti nell'animale non sono comunque sufficienti per valutarne completamente la sicurezza di impiego nell'uomo in relazione a riproduzione, sviluppo embrionale o fetale, gravidanza e sviluppo peri-postnatale.

Atenativ deve essere somministrato a donne con deficit di antitrombina durante la gravidanza e l'allattamento soltanto se chiaramente indicato, tenendo in considerazione che la gravidanza aumenta il rischio di eventi trombo embolici in queste pazienti.

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

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Raramente sono state osservate reazioni da ipersensibilità o di tipo allergico (che possono comprendere: angioedema, sensazione di bruciore e di puntura nel sito dell'iniezione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, sensazione di irrequietezza, tachicardia, senso di costrizione toracica, formicolio, vomito, dispnea). In taluni casi è stato osservato un progressivo peggioramento fino ad anafilassi grave (incluso lo shock).

In rari casi è stata osservata febbre.

La tabella seguente riassume le frequenze delle reazioni avverse correlate al medicinale che sono state identificate nell'esperienza post-commercializzazione con Atenativ, classificate utilizzando la seguente convenzione: 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)	Termine MedDRA Preferito	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Shock anafilattico	Non nota
	Reazione anafilattica	Non nota
	Ipersensibilità	Non nota
	Reazione anafilattoide	Non nota
Disturbi psichiatrici	Ansia	Non nota
Patologie cardiache	Tachicardia	Non nota
Patologie vascolari	Ipotensione	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria	Non nota
	Dermatite allergica	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore alla schiena	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre	Non nota
	Reazione al sito dell'iniezione	Non nota
	Vampate	Non nota
	Iperidrosi	Non nota

#### 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 all'indirizzo\_

[www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati di sintomi di sovradosaggio con antitrombina III.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria Farmacoterapeutica: Agenti antitrombotici : gruppo eparina, codice

ATC: B01AB02

Antitrombina III, una glicoproteina di 432 aminoacidi di 58 kD, appartiene alla superfamiglia della serpina (Inibitore della serin-proteasi). E' uno dei principali inibitori naturali della coagulazione del sangue. I fattori inibiti in misura maggiore sono la trombina e il fattore Xa, ma anche fattori del sistema di attivazione da contatto, del sistema intrinseco e del complesso fattore VIIa/fattore tissutale. L'attività dell'antitrombina è fortemente aumentata dall'eparina e l'effetto anticoagulante dell'eparina dipende dalla presenza dell'antitrombina. L'antitrombina contiene due importanti domini funzionali. Il primo contiene il centro reattivo e fornisce un sito di clivaggio per le proteinasi come la trombina, un pre-requisito per formare un complesso stabile proteinasi-inibitore. Il secondo è un dominio di legame dei glicosaminoglicani responsabile dell'interazione con l'eparina e con le sostanze correlate, che accelera l'inibizione della trombina. Questi complessi enzimatici inibitori della coagulazione vengono eliminati dal sistema reticolo-endoteliale.

L'attività dell'antitrombina III è dell'80-120% negli adulti, nei neonati è di circa il 40-60%.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Studi di farmacocinetica condotti sull'antitrombina III hanno mostrato un'emivita biologica media di 3 giorni.

L'emivita può ridursi a circa 1.5 giorni con trattamento concomitante di eparina. L'emivita può ridursi ad ore in situazioni di consunzione grave.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

L'antitrombina III umana è un costituente normale del plasma umano.

La tossicità dopo singola somministrazione è risultata di scarsa rilevanza e non permette la stima di dosi tossiche o letali o di una relazione dose-effetto.

La tossicità dopo somministrazioni ripetute nell'animale non è determinabile a causa della formazione di anticorpi.

L'uso di Antitrombina III non è associato ad evidenze di tossicità embriofetale, ad un potenziale oncogeno o mutageno.

Non sono state descritte evidenze di tossicità acuta nei modelli animali.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro, albumina umana stabilizzata con acetiltriptofano e acido caprilico

**Solvente:** Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

Validità 3 anni.

La soluzione ricostituita deve essere usata entro 12 ore dalla sua preparazione.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare tra +2°C e +8°C anche se la conservazione del prodotto per 1 mese a temperatura ambiente non influisce sulla stabilità del prodotto stesso.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Atenativ polvere e solvente è contenuto in flaconcini in vetro con tappo di gomma bromobutilica rivestita con Purcoat e sigillato con ghiera di alluminio.

Contenuto della confezione:

Atenativ 500 UI/10 ml: 1 flaconcino da 500 UI (50 ml) + 1 flaconcino solvente 10 ml

Atenativ 1000 UI/20 ml: 1 flaconcino da 1000 UI (50 ml) + 1 flaconcino solvente 20 ml

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il liofilo viene ricostituito con acqua sterile per preparazioni iniettabili. **Atenativ è compatibile anche con soluzioni isotoniche di sodio cloruro (0,9%) e di glucosio (50 mg/ml) che possono essere utilizzate per la ricostituzione sia in flaconi di vetro per infusione sia in contenitori di plastica.**

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

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

Il prodotto ricostituito deve essere ispezionato visivamente per la presenza di particelle o di anomalie di colorazione prima della somministrazione. La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente. Non utilizzare soluzioni con presenza di depositi o torbide.

Il tempo di ricostituzione nella maggior parte dei casi, è di 5 minuti. Dopo la ricostituzione il prodotto deve essere utilizzato prima possibile e comunque entro 12 ore dalla ricostituzione e la soluzione non utilizzata deve essere opportunamente eliminata.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Octapharma (IP) SPRL  
Allée de la Recherche 65  
1070 Bruxelles  
Belgio

Rappresentante legale e concessionaria per la vendita:

Octapharma Italy S.p.A.  
Via Cisanello, 145  
56100 Pisa



Italia

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

AIC 031118019: "500 UI/10 ml polvere e solvente per soluzione per infusione" 1  
flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente

AIC 031118021: "1000 UI/20 ml polvere e solvente per soluzione per infusione" 1  
flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 06 Novembre 2000.

Data del rinnovo più recente: 28 Febbraio 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**