

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Attertium “500 UI/10 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione”
Attertium “1000 UI/20 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione”

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Antitrombina III umana.

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

In seguito a ricostituzione con 10 ml o 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili 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 Attertium è almeno 5 UI/mg di proteina.

Eccipienti con effetti noti

Attertium 500 UI contiene 1,45 mmol (33,35 mg) di sodio per 10 ml di soluzione.
Attertium 1000 UI contiene 2,90 mmol (66,7 mg) di sodio per 20 ml di soluzione.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

Flaconcino 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:
 - a) Profilassi della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in situazioni cliniche a rischio (specialmente durante interventi chirurgici o durante il periodo 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 sempre basare, caso per caso, sull'efficacia clinica del trattamento e sulle valutazioni individuali di laboratorio.

Il numero di unità di antitrombina III 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 come percentuale (relativa al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (relative allo Standard Internazionale per l'antitrombina nel plasma).

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

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 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: pomfi, orticaria generalizzata, senso di costrizione al torace, sibili, ipotensione e anafilassi. Se questi sintomi si presentano dopo la somministrazione, i pazienti devono contattare 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 derivanti dall'uso di medicinali preparati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo *screening* di donazioni individuali e plasma pool per specifici marker di infezione e l'inclusione di efficaci metodi d'inattivazione/rimozione virale durante il processo produttivo.

Tuttavia, quando vengono somministrati medicinali 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 (HAV). Le misure adottate possono avere valore limitato contro virus senza involucro come il parvovirus B19 (B19V). L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per le persone con immunodeficienza o aumentata eritropoiesi (ad esempio anemia emolitica).

Un'appropriata vaccinazione (epatite A e B) deve essere presa in considerazione per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente concentrati di antitrombina derivata dal plasma.

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 al grado di 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.

Avvertenze speciali per gli eccipienti

Questo medicinale contiene 33,35 mg di sodio per flaconcino da 500 UI/10 ml e 66,7 mg di sodio per flaconcino da 1000 UI/20 ml, equivalente rispettivamente al 1,67% e al 3,3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Popolazione pediatrica

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

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 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.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati specifici per la popolazione pediatrica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza e Allattamento

L'esperienza relativa alla sicurezza dell'uso di prodotti a base di antitrombina umana in donne gravide è limitata.

Attertium deve essere 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 queste pazienti.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di Attertium sulla fertilità.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Non frequentemente sono state osservate reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono includere angioedema, bruciore e dolore nel sito d'iniezione, brividi, arrossamento, orticaria generalizzata, mal di testa, pomfi, ipotensione, letargia, nausea, agitazione, tachicardia, senso di costrizione al torace, formicolio, vomito, sibilo) che possono in alcuni casi progredire fino all'anafilassi grave (incluso lo shock).

In rare occasioni, è stata osservata febbre.

Per le informazioni sulla sicurezza virale, vedere il paragrafo 4.4.

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 di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con antitrombina III.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati specifici per la popolazione pediatrica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

È 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 dominio di 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 III negli adulti è 80 - 120%; i livelli nei neonati sono circa 40 - 60%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In studi di farmacocinetica è stato dimostrato che l'emivita fisiologica dell'antitrombina III 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.

In uno studio clinico è stata somministrata antitrombina III umana a 8 pazienti con grave deficit congenito di antitrombina, i test funzionali e l'analisi farmacocinetica modello-indipendente hanno fornito i seguenti risultati:

- 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'emivita terminale 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 III è un costituente normale del plasma umano.

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

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

Antitrombina III 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 per preparazioni iniettabili (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 può verificarsi perdita di efficacia del farmaco in conseguenza dell'adsorbimento di antitrombina umana alla superficie interna di alcune 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 superano le 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

Conservare a temperatura inferiore 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

Flaconcino di vetro di tipo II, con tappo in gomma bromobutilica, contenenti 500 o 1000 UI di antitrombina III umana in polvere liofilizzata.
L'acqua per preparazioni iniettabili è fornita in una siringa di vetro di tipo I contenente 10 ml (500 UI) o 20 ml (1000 UI) di acqua per preparazioni iniettabili (solvente).

Ogni confezione contiene: 1 flaconcino di liofilizzato, 1 siringa preriempita con acqua per preparazioni iniettabili e gli accessori per la ricostituzione (un adattatore per flaconcino e un microfiltro).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per preparare la soluzione:

1. Scaldare il flaconcino 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 flaconcino dal suo involucro e collegarlo al filtro sulla siringa.
5. Rimuovere la protezione in plastica dal flaconcino e pulire il tappo con un tampone disinfettante.
6. Perforare il tappo del flaconcino con l'ago dell'adattatore.
7. Trasferire tutto il solvente dalla siringa al flaconcino.
8. Ruotare il flaconcino senza agitare, fino a che tutto il prodotto non si è disciolto.
9. Separare la siringa col filtro dal flaconcino con l'adattatore. Retrarre lo stantuffo per introdurre un volume di aria pari al volume della soluzione. Riconnettere la siringa col filtro al flaconcino con l'adattatore ed iniettare l'aria.
10. Tenendo il flaconcino capovolto, aspirare la soluzione all'interno della siringa.
11. Separare la siringa dal flaconcino 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 visivamente prima della somministrazione, per l'eventuale presenza di particelle o di alterazioni di colore.

La soluzione deve essere limpida 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 il set di somministrazione.

Nel caso in cui vengano utilizzati dispositivi per l'infusione, deve essere verificata la compatibilità di tali sistemi con la siringa preriempita. In caso di necessità utilizzare gli adattatori per garantire la corretta somministrazione del prodotto.

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

GRIFOLS ITALIA S.p.A.
Viale Enrico Forlanini, 23
20134 Milano - ITALIA

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Attertium "500 UI/10 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione" 1 flaconcino polvere in vetro + 1 siringa preriempita solvente da 10 ml + set per ricostituzione: AIC n°044565012
Attertium "1000 UI/20 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione" 1 flaconcino polvere in vetro + 1 siringa preriempita solvente da 20 ml+ set per ricostituzione: AIC n°044565024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 febbraio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

