

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Atenativ 50 UI/ml pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Atenativ se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă, conținând antitrombină derivată din plasmă umană liofilizată 500 UI sau 1000 UI per flacon.

Medicamentul conține antitrombină derivată din plasmă umană liofilizată 50 UI/ml după reconstituirea cu soluția care îl însoțește (apă pentru preparate injectabile), adică 10 ml (500 UI), 20 ml (1000 UI).

Concentrația (UI) este stabilită folosind analiza cromogenică a Farmacopeei Europene. Activitatea specifică a Atenativ constă din aproximativ 2,8 UI/mg proteină.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon de 500 UI conține 36 mg sodiu.

Fiecare flacon de 1000 UI conține 72 mg sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă.

Atenativ este furnizat sub forma uscată la rece, care se prezintă ca o pulbere sau masă solidă friabilă, albă până la ușor gălbuie.

Solventul pentru reconstituirea pulberii liofilizate constă din apă pentru preparate injectabile, care se prezintă ca un lichid limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pacienți cu deficit congenital.

- a) Profilaxia trombozei venoase profunde și tromboemboliei în situații de risc clinic (în special în timpul intervențiilor chirurgicale sau în timpul perioadei peri-partum), în asociere cu heparină, dacă este indicată asocierea.
- b) Prevenirea progresiei trombozei venoase profunde și tromboemboliei, în asociere cu heparină, așa cum este indicat.

Pacienții cu deficit dobândit de antitrombină (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Atenativ este indicat la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Antitrombina se administrează numai după consultarea unui specialist în coagulare.

Doze

În deficiențele congenitale, schema terapeutică trebuie personalizată pentru fiecare pacient în parte, ținând cont de antecedentele familiale în ceea ce privește evenimentele tromboembolice, factorii de risc efectivi și evaluarea de laborator.

Dozele și durata terapiei de substituție în deficitul dobândit depind de nivelul plasmatic de antitrombină, prezența semnelor de conversie crescută, tulburarea de fond și severitatea afecțiunii clinice. Cantitatea care trebuie administrată și frecvența administrării trebuie să se bazeze întotdeauna pe eficacitatea clinică și evaluarea de laborator stabilite individual pentru fiecare caz.

Numărul de unități de antitrombină administrate se exprimă în unități internaționale (UI), care se corelează cu standardul OMS actual pentru antitrombină. Activitatea antitrombinei în plasmă este exprimată fie ca procent (în raport cu plasma umană normală), fie ca unități internaționale (în raport cu standardul internațional pentru antitrombină în plasmă).

O unitate internațională (UI) a activității antitrombinei este echivalentă cu acea cantitate de antitrombină dintr-un ml de plasmă umană normală. Calculul dozei necesare de antitrombină se bazează pe următoarea constatare empirică: 1 unitate internațională (UI) de antitrombină per kg greutate corporală crește activitatea antitrombinei în plasmă cu aproximativ 1% (factorul de corecție).

Doza inițială este stabilită folosind următoarea formulă:

Unități necesare = greutate corporală (kg) x (nivel țintă – activitate efectivă a antitrombinei [%]).

Activitatea țintă inițială a antitrombinei depinde de situația clinică. Când se stabilește indicația pentru substituția antitrombinei, doza trebuie să fie suficientă pentru a atinge activitatea țintă a antitrombinei și a menține o valoare eficace. Doza trebuie stabilită și monitorizată pe baza măsurătorilor de laborator ale activității antitrombinei, care trebuie să se efectueze cel puțin de două ori pe zi, până când pacientul este stabilizat, iar ulterior o dată pe zi, de preferat imediat înainte de perfuzia următoare. Ajustarea dozei trebuie să țină cont atât de semnele de creștere a conversiei antitrombinei conform măsurătorilor de laborator, cât și de parcursul clinic. Activitatea antitrombinei trebuie menținută peste 80% pe durata tratamentului, cu excepția cazului în care datele clinice indică o valoare eficace diferită.

Doza inițială uzuală în cazul deficitului congenital este de 30-50 UI/kg.

Prin urmare, doza și frecvența administrării, precum și durata tratamentului, trebuie ajustate în funcție de datele biologice și situația clinică.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică

Siguranța și eficacitatea Atenativ la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite.

Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Medicamentul trebuie administrat pe cale intravenoasă.

Viteza de perfuzare pentru adulți nu trebuie să depășească 300 UI/min.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la reziduurile provenite din procesul de fabricație, menționate la pct. 5.3.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul deficitului dobândit de antitrombină, în general, un nivel mai redus de antitrombină în sine, de exemplu din cauza afectării sintezei, nu trebuie să reprezinte un motiv pentru substituție atunci când pacientul este într-o stare clinică stabilă.

La fel ca în cazul oricărui produs proteic cu administrare intravenoasă, sunt posibile reacțiile de hipersensibilitate de tip alergic. Pacienții trebuie să fie monitorizați atent și observați îndeaproape pentru depistarea oricăror simptome, pe tot parcursul perioadei de administrare a perfuziei. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, care includ erupții urticariene, urticarie generalizată, senzație de constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

Dacă apar aceste simptome după administrare, pacienții trebuie să contacteze medicul.

În caz de șoc, trebuie administrat tratamentul medical standard.

Măsurile standard pentru prevenirea infecțiilor care rezultă din utilizarea medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană includ selecția donatorilor, testarea individuală a donărilor și preparatelor de plasmă pentru depistarea markerilor specifici de infecție și includerea măsurilor de fabricație eficace pentru inactivarea/eliminarea virusurilor. În pofida acestora, atunci când sunt administrate medicamente preparate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea transmiterii de agenți infecțioși nu poate fi exclusă complet. Acest lucru este valabil și pentru virusurile și ceilalți patogeni necunoscuți sau emergenți.

Măsurile luate sunt considerate eficace pentru virusurile încapsulate cum ar fi virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC), precum și pentru virusul neîncapsulat al hepatitei A (VHA). Măsurile luate pot avea o valoare limitată împotriva virusurilor neîncapsulate, cum ar fi parvovirusul B19. Infecția cu parvovirus B19 poate fi gravă pentru femeile gravide (infecție fetală) și pentru persoanele cu imunodeficiență sau eritropoieză crescută (de exemplu, anemie hemolitică).

Trebuie avută în vedere vaccinarea adecvată (hepatită A și B) la pacienții cărora li se administrează în mod regulat/repetat medicamente care conțin antitrombină derivate din plasmă umană.

Se recomandă ferm ca de fiecare dată când Atenativ este administrat unui pacient, numele acestuia și numărul lotului medicamentului să fie înregistrate, pentru a stabili o legătură între pacient și lotul medicamentului.

Supravegherea clinică și biologică la administrarea antitrombinei în asociere cu heparină:

- pentru a ajusta doza de heparină și pentru a evita hipocoagulabilitatea excesivă, trebuie să se efectueze cu regularitate controale ale parametrilor anticoagulării (APTT și, când este cazul, activitatea anti-FXa), la intervale reduse de timp și îndeosebi în decursul primelor minute/ore după începerea utilizării de antitrombină.
- măsurarea zilnică a valorilor antitrombinei, pentru a ajusta doza individuală, din cauza riscului de diminuare a valorilor antitrombinei în urma tratamentului prelungit cu heparină nefracționată.

Acest medicament conține 36 mg (Atenativ 500) sau 72 mg (Atenativ 1000) sodiu per flacon, echivalent cu 1,8% sau 3,6% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Copii și adolescenți:

Datele din studiile clinice și revizuirile sistemice referitoare la utilizarea antitrombinei III pentru tratamentul sugarilor prematuri în indicația neaprobată de sindrom de detresă respiratorie a sugarului (SDRS) sugerează un risc crescut de sângerare intracraniană și mortalitate, în absența unui efect benefic demonstrat.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Heparină: substituția antitrombinei în timpul administrării de heparină în doze terapeutice crește riscul de sângerare. Efectul antitrombinei este mult sporit de heparină. Timpul de înjumătățire plasmatică al antitrombinei poate fi scăzut considerabil în cazul administrării concomitente a tratamentului cu heparină, din cauza conversiei accelerate a antitrombinei. Prin urmare, administrarea concomitentă a heparinei și antitrombinei la un pacient cu risc crescut de sângerare trebuie monitorizată din punct de vedere clinic și biologic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Experiența privind siguranța utilizării medicamentelor care conțin antitrombină umană în timpul sarcinii la om este limitată. Atenativ trebuie administrat la femeile cu deficit de antitrombină gravide sau care alăptează numai dacă este indicat în mod clar, ținând cont de faptul că sarcina implică un risc sporit de evenimente tromboembolice la aceste paciente.

Sarcina

Sunt disponibile date clinice limitate privind utilizarea antitrombinei la femeile gravide. Datele disponibile nu sugerează efecte nocive pentru mamă sau copil. Studiile la animale efectuate la șobolani nu au indicat efecte nocive asupra parturii, dezvoltării embrionare/fetale și postnatală.

Alăptarea

Nu se știe dacă antitrombina sau metaboliții săi sunt excretați în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru copilul care alăptează. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Atenativ, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitate

Nu sunt disponibile informații cu privire la efectele posibile ale antitrombinei asupra fertilității masculine și feminine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Atenativ nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile de hipersensibilitate sau alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și înțepături la locul perfuziei, frisoane, eritem facial tranzitoriu, urticarie generalizată, cefalee, erupții urticariene, hipotensiune arterială, letargie, greață, neliniște, tahicardie, senzație de constricție toracică, senzație de furnicături, vărsături, wheezing) au fost observate rar și pot progresa, în unele cazuri, spre anafilaxie severă (inclusiv șoc). În rare ocazii, s-a observat febră.

Vezi pct. 4.4 pentru informații privind siguranța virală.

Următorul tabel oferă o prezentare generală a reacțiilor adverse la medicament, care au fost identificate în timpul utilizării de Atenativ. Întrucât raportarea reacțiilor adverse după punerea pe piață este voluntară și întrucât informațiile provin de la o populație de dimensiuni incerte, aceste reacții adverse la medicament au fost evaluate ca fiind cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

Cod MedDRA	Reacție adversă
------------	-----------------

Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică Șoc anafilactic Reacție anafilactoidă Hipersensibilitate
Tulburări psihice	Anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	Vertij
Tulburări cardiace	Tahicardie
Tulburări vasculare	Sângerare Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală Diaree
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Dermatită alergică Urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dorsalgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Înroșirea tegumentelor Febră Reacții la locul injecției Hiperhidroză

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat simptome ale supradozajului cu antitrombină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, grupul heparinelor, codul ATC: B01AB02

Antitrombina, o glicoproteină a aminoacidului 58 kD 432, aparține superfamiliei serpinelor (inhibitori ai proteazelor serinice). Este unul dintre cei mai importanți inhibitori naturali ai coagulării sângelui. Factorii inhibați cel mai puternic sunt trombina și factorul Xa, dar și factorii activării de contact, sistemul intrinsec și complexul de factor VIIa/factor tisular. Activitatea antitrombinei este mult sporită de heparină și efectele anticoagulante ale heparinei depind de prezența antitrombinei. Antitrombina conține două domenii importante din punct de vedere funcțional. Primul conține centrul reactiv și asigură un loc de clivaj pentru proteinaze precum trombina, aceasta fiind o condiție prealabilă pentru formarea unui complex proteinază-inhibitor stabil. Al doilea este un domeniu de legare a glicozaminoglicanului, responsabil pentru interacțiunea cu heparina și substanțele conexe, care accelerează inhibarea trombinei. Complexele enzimatiche inhibitor-coagulare sunt eliminate de sistemul reticulo-endotelial. Activitatea antitrombinei la adulți este de 80-120% și nivelurile la nou-născuți sunt de aproximativ 40-60%. În deficitul congenital de antitrombină este de aproximativ 50%. Nivelul la

care deficitul dobândit de antitrombină devine important clinic poate varia în funcție de etiologie. În prezența sepsisului, nivelurile < 50-60% sunt asociate cu rezultate nefavorabile.

Există câteva studii mai mici privind sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CID), septicemie, preeclampsie, tratamentul cu L-asparaginază al leucemiei limfoblastice, boala veno-ocluzivă, intervenția chirurgicală cu bypass cardiopulmonar, în care s-a demonstrat că administrarea de antitrombină are efecte pozitive asupra parametrilor coagulării. Nu au fost documentate efecte convingătoare asupra morbidității și mortalității în aceste cazuri.

Studiul KyberSept, un studiu randomizat, controlat cu placebo, în regim dublu-orb, prospectiv, de fază III, a definit grupele speciale de pacienți cu sepsis care au un beneficiu suplimentar privind supraviețuirea, în urma terapiei cu concentrat de antitrombină în doză crescută. Acestea includ pacienții septici cu risc crescut de deces și pacienții cărora nu li se administrează concomitent heparină. Pacienții care au avut CID sau un risc crescut de deces și cărora nu li s-a administrat concomitent heparină au avut beneficii chiar mai mari.

În studiul KyberSept au fost randomizați 2 314 pacienți cu sepsis, pentru a li se administra fie 30 000 UI de antitrombină în decurs de 4 zile (n=1 157) sau placebo (n=1 157). O analiză de subgrup a 698 (698/2 314) pacienți (placebo=346; antitrombină=352), cărora nu li s-a administrat heparină concomitent în faza de tratament (Ziua 1-4) a constatat că mortalitatea la 28 zile a fost mai redusă cu antitrombină decât cu placebo (37,8% față de 43,6%; reducere absolută: 5,8%; raport de risc: 0,860 [ÎI 95% 0,725-1,019]), care a crescut până la ziua 90 (44,9% față de 52,5%; reducere absolută: 7,6%; raport de risc: 0,851 [0,735-0,987]). În cadrul acestui subgrup au fost identificați 563 pacienți (placebo=277; antitrombină=286) pentru care existau suficiente date pentru determinarea CID. La momentul inițial, 40,7% dintre pacienți (229/563) aveau CID. În comparație cu placebo, pacienții cu CID tratați cu antitrombină prezentau o reducere absolută semnificativă a mortalității de 14,6% (p=0,024) și 16,2% (p=0,015) la 28 și respectiv 90 zile.

În cadrul unei alte analize de subgrup a pacienților cu risc crescut de deces (mortalitate prezisă de 30-60%) la intrarea în studiu (1008/2314; antitrombină=490; placebo=518), rata de mortalitate la 28, 56 și 90 zile în grupul cu tratament cu antitrombină față de placebo a fost de 36,9% față de 40,7% (raport de risc [ÎI 95%], 0,907 [0,776-1,059]), 42,0% față de 48,8% (0,859 [0,750-0,985]) și respectiv 45,5% față de 51,6% (0,883 [0,777-1,005]). La pacienții cărora nu li s-a administrat concomitent heparină (antitrombină=140, placebo=162), efectul tratamentului în favoarea antitrombinei a fost mai pronunțat decât la pacienții cărora li s-a administrat concomitent heparină. Fără administrarea concomitentă de heparină, reducerea absolută a mortalității în grupul cu administrare de antitrombină față de grupul cu administrare de placebo a fost de 8,7% la 28 zile (35,7% față de 44,4% (raport de risc 0,804; ÎI 95% 0,607-1,064)) și 12,3% la 90 zile (42,8% față de 55,1% (raport de risc 0,776: ÎI 95% 0,614-0,986)).

În studiul KyberSept, s-au observat evenimente majore de sângerare la 5,7% din grupul cu administrare de placebo (n total=1 155) față de 10,0% dintre subiecții tratați cu antitrombină (n total=1 161), risc relativ (ÎI 95% = 1,75 (1,31-2,33)). Pentru subgrupul fără administrare concomitentă de heparină, diferența nu a atins semnificația statistică (4,6% pentru placebo (n total=345) față de 7,9% pentru antitrombină (n total=354), RR 1,71 (0,95-3,07)). În cadrul altor studii, suplimentarea de trombină nu a fost asociată cu un risc crescut de sângerare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Studiile de farmacocinetică cu Atenativ au demonstrat un timp de înjumătățire biologic mediu de aproximativ 3 zile. Timpul de înjumătățire poate fi redus cu aproximativ 1,5 zile în cazul tratamentului concomitent cu heparină. Timpul de înjumătățire plasmatică al antitrombinei poate fi redus la ore în anumite afecțiuni clinice de consum crescut în deficitul dobândit de antitrombină, de exemplu sepsis sever și coagulare intravasculară diseminată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Atenativ conține urme de tributul fosfat și octoxinol, substanțe chimice care sunt utilizate în timpul procesului de fabricație pentru inactivarea virală. În studiile non-clinice au fost observate efecte ale acestor impurități numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță clinică redusă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Atenativ:

- Clorură de sodiu
- albumină umană
- N-acetiltriptofan
- acid caprilic.

Solvent/diluant: apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani (flacon pentru perfuzie).

Soluția reconstituită poate fi păstrată până la 12 ore la temperatura camerei (15-25°C).

Pentru soluția reconstituită, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au fost demonstrate pentru 48 ore, la o temperatură cuprinsă între 2°C și 30°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, perioadele de valabilitate pentru utilizare și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu vor depăși 24 ore la o temperatură cuprinsă între 2°C și 8°C, cu excepția cazurilor în care reconstituirea are loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A se ține flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină. Pe durata perioadei sale de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la temperaturi de 25 °C timp de până la o lună, fără a fi introdus din nou la frigider în timpul acestei perioade, și trebuie eliminat dacă nu se utilizează după acest timp.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere în flacon (sticlă de tip II) cu dop (din cauciuc brombutilic) și solvent în flacon (sticlă de tip I) cu dop (din cauciuc brombutilic)

Atenativ 500 UI: 1 flacon cu pulbere (500 UI) și 1 flacon cu apă pentru preparate injectabile (10 ml)

Atenativ 1000 UI: 1 flacon cu pulbere (1000 UI) și 1 flacon cu apă pentru preparate injectabile (20 ml)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pulberea uscată la rece este reconstituită cu apă sterilă pentru preparate injectabile.

După reconstituire, Atenativ poate fi amestecat cu soluție izotonă de clorură de sodiu (9 mg/ml) și/sau soluție izotonă de glucoză (50 mg/ml) în flacoane pentru perfuzie din sticlă, precum și în recipiente din plastic. Atenativ nu trebuie utilizat după data de expirare, așa cum este înscrisă pe ambalaj.

În mod normal, soluția este limpede sau ușor opalescentă. A nu se utiliza soluțiile tulburi sau cele care conțin sedimente.

Durata de reconstituire este de cel mult 5 minute. După reconstituire, medicamentul trebuie să se utilizeze cât mai curând posibil și în decurs de 12 ore, atunci când este păstrat la 15-25°C. A se elimina orice soluție neutilizată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Octapharma (IP) SPRL
Allée de la Recherche 65
1070 Anderlecht
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12981/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Februarie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2023