

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ATENATIV 500 U.I., polvo y disolvente para solución para perfusión
ATENATIV 1000 U.I., polvo y disolvente para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Atenativ se presenta en forma de polvo para solución para perfusión conteniendo, nominalmente, 500 ó 1000 UI de antitrombina humana derivada del plasma por vial.

El producto contiene aproximadamente 50 UI/ml de antitrombina humana derivada del plasma cuando se reconstituye con 10 (500 UI) ó 20 (1000 UI) ml de agua para preparaciones inyectables, respectivamente.

La potencia (UI) se determina utilizando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de Atenativ es de, aproximadamente, 3 UI/mg de proteína total.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada vial de 500 UI contiene 36 mg de sodio.
Cada vial de 1000 UI contiene 72 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución para perfusión.
El polvo blanco o amarillo pálido o con apariencia de sólido friable. El disolvente es agua para preparaciones inyectables, un líquido claro e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Pacientes con déficit congénito:

- a.) Profilaxis de trombosis venosa profunda y tromboembolismo en situaciones de riesgo clínico (especialmente durante la cirugía o durante el periodo de peri-parto), asociada a heparina, si procede.
- b.) Prevención de la progresión de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo, en asociación con heparina, si procede.

4.2. Posología y forma de administración

Sección vacía.

Posología

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con déficit de antitrombina.

En *déficit congénito*, la dosis deberá individualizarse para cada paciente, teniendo en cuenta la historia familiar relacionada con episodios tromboembólicos, factores clínicos reales de riesgo y pruebas de laboratorio.

El número de unidades de antitrombina administrado, se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el patrón estándar actual de la OMS para antitrombina. La actividad de antitrombina en plasma se expresa, bien como porcentaje (en relación al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con el patrón Internacional para antitrombina en plasma).

Una Unidad internacional (UI) de actividad de antitrombina es equivalente a esa cantidad de antitrombina en 1 ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis necesaria de antitrombina se basa en el dato empírico de que 1 unidad internacional (UI) de antitrombina por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de antitrombina en aproximadamente un 1 %.

La dosis inicial se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x (nivel deseado - actividad antitrombina real [%]) x {factor de corrección}.

La actividad antitrombina que debe alcanzarse inicialmente depende de la situación clínica. Cuando se establece la indicación de sustitución de la antitrombina, la dosis debe ser suficiente para alcanzar la actividad de antitrombina deseada, y para mantener un nivel eficaz. La dosis se debe determinar y supervisar de acuerdo con los datos analíticos de la actividad de antitrombina, que se deben realizar al menos dos veces al día hasta que el paciente se estabilice, posteriormente una vez al día, preferentemente, inmediatamente antes de la siguiente perfusión. La corrección de la dosis debe tener en consideración tanto los signos de incremento del recambio de antitrombina según los controles de laboratorio como la evolución clínica. La actividad de antitrombina deberá mantenerse por encima del 80% por todo el periodo de tratamiento, a menos que los datos clínicos indiquen un nivel de eficacia diferente.

La dosis inicial habitual en la *deficiencia congénita* es de entre 30 y 50 UI/kg.

Posteriormente, la dosis y la frecuencia, así como la duración del tratamiento, se deben ajustar a los datos biológicos y la situación clínica.

Población pediátrica

Atenativ no está recomendado para uso en niños menores de 6 años debido a la escasez de datos..

Forma de administración

Disolver el preparado como se describe en la sección 6.6. El producto debe administrarse por vía intravenosa.

La velocidad de administración no debe superar 300 UI por minuto.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. o a tributil fosfato y octoxinol (residuos del proceso de fabricación).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al igual que con cualquier otro producto intravenoso de origen proteico, son posibles las reacciones alérgicas de hipersensibilidad. Se deberá monitorizar estrechamente y observar cuidadosamente cualquier síntoma que aparezca durante el periodo de perfusión. Se informará a los pacientes de los signos iniciales de reacciones de hipersensibilidad incluyendo: eczemas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si estos síntomas apareciesen tras la administración, se deberá consultar inmediatamente al médico.

En caso de shock, deberá administrarse tratamiento médico convencional.

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, el despistaje en las donaciones individuales y mezclas de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus envueltos tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus no envuelto de la hepatitis A (VHA). Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no envueltos como el parvovirus B19.

“La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para sujetos con inmunodeficiencia o con una producción aumentada de hematíes (e.j. con anemia hemolítica)”.

Se recomienda la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciban concentrados de antitrombina derivados de plasma humano.

En beneficio de los pacientes, se recomienda encarecidamente que, cada vez que se les administre Atenativ, se registre el nombre del medicamento y número de lote administrado para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Vigilancia clínica y biológica cuando se utilice antitrombina de forma conjunta con heparina:

- A fin de ajustar la dosis de heparina y evitar excesiva hipocoagulabilidad, deberán realizarse, de forma regular, controles de la anticoagulación (APPT, y, en caso necesario, actividad anti-FXa) en intervalos de administración muy próximos y, particularmente, en los primeros minutos/horas tras comenzar a utilizar antitrombina.
- Medición a diario de los niveles de antitrombina, a fin de ajustar la dosis individual, debido al riesgo de descenso en los niveles de antitrombina por tratamiento prolongado con heparina no fraccionada

Este medicamento contiene 36 mg (Atenativ 500) o 72 mg (Atenativ 1000) de sodio por vial equivalente a 1.8% o 3.6% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Población pediátrica

Datos de ensayos clínicos y de revisiones sistemáticas sobre al uso de antitrombina III para el tratamiento de recién nacidos prematuros en la indicación no autorizada de síndrome de distrés respiratorio del recién nacidos (IRDS, por sus siglas en inglés) sugieren un mayor riesgo de hemorragia intracraneal y mortalidad unido a la ausencia de efecto beneficioso demostrado.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración de heparina, a dosis terapéuticas, de forma conjunta con sustitución de antitrombina aumenta el riesgo de hemorragia.

La acción de la antitrombina se intensifica mucho por la heparina. La semivida de antitrombina puede disminuir, de forma considerable, con el tratamiento concomitante con heparina, debido a la renovación acelerada de antitrombina. Por tanto, la administración simultánea de heparina y antitrombina a un paciente con riesgo alto de hemorragia deberá monitorizarse desde el punto de vista clínico y biológico.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

La experiencia disponible sobre seguridad de antitrombina humana para utilización en el embarazo es limitada.

Atenativ deberá administrarse a mujeres embarazadas con déficit de antitrombina o en periodo de lactancia, únicamente cuando esté claramente indicado, teniendo en cuenta que el embarazo confiere un mayor riesgo de eventos tromboembólicos en estas pacientes.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir ni de utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Con poca frecuencia, se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de infusión, resfriado, rubor, urticaria generalizada, dolor de cabeza, erupción, hipotensión, letargia, náuseas, cansancio, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, dificultad para respirar), que en algunos casos, pueden progresar hasta reacciones anafilácticas graves (incluyendo shock).

En raras ocasiones, se ha observado fiebre.
Para información viral, ver sección 4.4

La tabla siguiente proporciona una descripción general de las reacciones adversas al fármaco que se han identificado durante el uso de Atenativ. Dado que los informes de reacciones adversas posterior a la comercialización es voluntario y dado que la información proviene de una población de tamaño incierto, la frecuencia de estas reacciones adversas al fármaco se ha evaluado como desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles):

Código MedDRA	Reacción
Trastornos del sistema inmunológico	Shock anafiláctico Reacción anafiláctica Hipersensibilidad Reacción anafilactoide
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad
Trastornos cardiacos	Taquicardia
Trastornos vasculares	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria Dermatitis alérgica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Lumbalgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre Reacción en el lugar de inyección Rubor Hiperhidrosis
---	---

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

No se han descrito síntomas de sobredosis con antitrombina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos: grupo heparina. Código ATC: B01 AB02.

La antitrombina es una glicoproteína de 58kD y 432 aminoácidos, pertenece a la superfamilia de las serpinas (inhibidoras de la serinproteasa). Es uno de los inhibidores naturales más importantes de la coagulación sanguínea. Los factores que inhibe de forma más marcada son: trombina y factor Xa, pero también factores de activación por contacto, sistema intrínseco y el complejo factor VIIa/factor tisular. La actividad de antitrombina se potencia, en gran medida, por la heparina y los efectos anticoagulantes de la heparina dependen de la presencia de antitrombina.

La antitrombina contiene dos dominios funcionales importantes. El primero contiene el centro reactivo y es un lugar de fijación para las proteinasas tales como la trombina, un requisito previo para formar un complejo proteinasa-inhibidor estable. El segundo es un dominio de unión de glicosaminoglicano, responsable de la interacción con heparina y sustancias relacionadas, que acelera la inhibición de la trombina. Los complejos inhibidorenzima de coagulación se eliminan por el sistema retículo-endotelial.

La actividad de antitrombina en adultos es de 80-120% y los niveles en recién nacidos son aproximadamente del 40-60%.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los estudios farmacocinéticos realizados con antitrombina han mostrado una semivida biológica de 3 días. La semivida puede disminuir a aproximadamente 1,5 días en tratamiento concomitante con heparina. En casos de elevado consumo, la semivida puede quedar reducida a horas.

Recuperación incremental – Voluntarios sanos

En un estudio de Atenativ en voluntarios sanos una UI de Atenativ por kg de peso aumentó el nivel de antitrombina en un 2,5%.

Recuperación incremental – Pacientes con déficit congénito

En estudios de Atenativ en pacientes con déficit congénito de antitrombina, una UI de Atenativ por kg de peso aumentó el nivel de antitrombina en un 1,7%.

Recuperación incremental – Deficiencia Adquirida

En estudios de Atenativ en pacientes con deficiencia adquirida de antitrombina una UI de Atenativ por kg de peso aumentó el nivel de antitrombina aproximadamente un 1%.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Atenativ contiene pequeñas trazas de los productos químicos tributil fosfato y octoxinol, que se utilizan durante la fabricación para la inactivación viral. En estudios no clínicos, los efectos de estas impurezas se observaron solo en exposiciones consideradas lo suficientemente superiores a la exposición máxima en humanos indicando poca relevancia clínica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro sódico
Albúmina humana
Acetilriptófano y
Ácido caprílico

Diluyente:
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

El periodo de validez es de 36 meses.
La solución reconstituida deberá utilizarse en 12 horas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar los viales en el embalaje exterior para mantenerlos protegidos de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

ATENATIV se presenta en viales de vidrio tipo II (F. Eur.) de 50 ml para reconstituir con 10 o 20 ml, con un tapón de goma de bromobutilo recubierto de Purcoat y cerrado con una cápsula rasgable.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La sustancia seca liofilizada se reconstituye con agua para inyección estéril. ATENATIV es también compatible con (y puede reconstituirse en) solución de cloruro sódico isotónico (9 mg/ml) y solución isotónica de glucosa (50 mg/ml) en frascos de vidrio para perfusión así como en recipientes de plástico. No utilizar después del periodo de validez indicado en la etiqueta.

El producto reconstituido debe examinarse visualmente para comprobar las partículas y decoloración, antes de su administración. La solución debe ser clara o liberamente opalescente. No utilizar soluciones que sean turbias o que muestren algún residuo.

El tiempo de reconstitución es de 5 minutos como máximo. Tras la reconstitución el producto deberá utilizarse lo antes posible y siempre antes de 12 horas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a las normativas locales.

.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Octapharma S.A.
Avda. Castilla, 2. (P.E. San Fernando)
Ed. Dublín, 2ª Planta
28830 San Fernando de Henares
Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ATENATIV 500 UI: 58.301
ATENATIV 1000 UI: 58.544

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Junio 1990

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2020