

ATENATIV

Resumo das Características do Medicamento

1. NOME DO MEDICAMENTO

Atenativ 50 UI/ml, pó e solvente para solução injetável,

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

O Atenativ, pó e solvente para solução injetável, apresenta-se em frascos contendo 500 UI ou 1000 UI de Antitrombina III Humana (antitrombina). O medicamento contém aproximadamente 50 UI/ml de Antitrombina III após reconstituição com 10 ml (500 UI) ou 20 ml (1000 UI) de Água para Injetáveis, respetivamente.

A potência (UI) é determinada por ensaio cromogénico segundo a Farmacopeia Europeia. A atividade específica do Atenativ é aproximadamente 2,8 UI/mg de proteína.

Lista completa de excipientes ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

O pó ou sólido friável tem cor branca ou ligeiramente amarela.

O solvente é um líquido transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- Deficiência de antitrombina congénita

- a) Profilaxia da trombose venosa profunda e tromboembolia em situações de risco (especialmente durante procedimentos cirúrgicos ou no período peri-parto) em associação com heparina se indicado.
- b) Prevenção da progressão da trombose venosa profunda e tromboembolia em associação com heparina se indicado.

- Deficiência de antitrombina adquirida e coagulação intravascular disseminada ou outros distúrbios da coagulação graves iniciados por situações tais como: sepsis, trauma, cancro, tromboembolia ou complicações da gravidez.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de deficiência de antitrombina.

Posologia

A dose deve ser individualizada para cada doente tendo em conta a história familiar de eventos tromboembólicos, os fatores de risco atuais e a avaliação laboratorial.

A dose e duração do tratamento dependem da gravidade da doença e da situação clínica. A dose e frequência de administração devem basear-se sempre na avaliação clínica e laboratorial de cada caso individual.

Uma unidade de antitrombina é equivalente à quantidade de antitrombina presente em 1 ml de plasma humano normal, que corresponde a uma concentração definida de 100%.

Uma unidade de antitrombina por quilograma de peso corporal aumenta a atividade plasmática de antitrombina em aproximadamente 1%.

ATENATIV

Resumo das Características do Medicamento

A dose é determinada utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{Unidades necessárias (dose)} = \text{peso corporal (kg)} \times [100 - \text{atividade atual de antitrombina (\%)}]$$

O nível de antitrombina inicial deverá ser de 100%. A atividade de antitrombina deverá ser superior a 80% ao longo de todo o tratamento.

A dose deverá ser estabelecida e monitorizada com base na atividade plasmática de antitrombina. A determinação laboratorial deve ser realizada pelo menos duas vezes por dia até que o doente esteja estabilizado. Posteriormente, a determinação pode ser diária e sempre imediatamente antes da perfusão seguinte. Deve ter-se em consideração que a semi-vida plasmática da antitrombina pode estar substancialmente reduzida em algumas situações clínicas como a coagulação intravascular disseminada.

Modo de administração

Dissolver a preparação como se encontra descrito em 6.6. O produto deve ser administrado lentamente por via intravenosa.

A velocidade de administração recomendada nos adultos não deve exceder 300 UI por minuto.

A preparação deve ser administrada até 12 horas após a reconstituição.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou dos resíduos mencionados na secção 5.3.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Como para qualquer proteína de uso intravenoso, são possíveis reações de hipersensibilidade do tipo alérgico. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e vigiados quanto ao aparecimento de qualquer sintoma durante toda a perfusão. Os doentes devem ser informados sobre os sinais precoces de reações de hipersensibilidade incluindo erupções cutâneas, urticária generalizada, sensação de opressão torácica, respiração ruidosa, hipotensão e anafilaxia.

Na presença de reações alérgicas ou anafiláticas, a infusão/perfusão deve ser interrompida de imediato.

Em caso de choque, devem ser seguidas as recomendações padrão para o tratamento do choque.

A seleção de dadores, a análise individual das dádivas e pools plasmáticas com marcadores específicos de infeções e a inclusão no processo de fabrico de etapas de remoção/inativação de vírus constituem medidas standard na prevenção de infeções resultantes do uso de medicamentos derivados do sangue ou plasma humano. No entanto, quando são administrados medicamentos derivados do sangue ou do plasma, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser completamente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes, assim como a outros agentes patogénicos. O risco de transmissão de agentes infecciosos é reduzido através de:

- Seleção dos dadores através de entrevista médica e triagem das dádivas e pool plasmática para HBsAg e anticorpos anti-VHC e anti-VIH.
- Análise das pools plasmáticas quanto à ausência do material genómico do VHC.

ATENATIV

Resumo das Características do Medicamento

- Inclusão no processo de fabrico de etapas de inativação/remoção validadas, recorrendo a vírus modelo. Estas etapas são consideradas eficazes para VIH, VHC, VHB e o vírus sem invólucro VHA.

As medidas tomadas podem ser de valor limitado para alguns vírus sem invólucro lipídico como o Parvovírus B19. A infeção por Parvovírus B19 pode ser grave na grávida (risco de infeção fetal) e em pessoas com imunodeficiência ou eritropoiese aumentada (p.e. anemia hemolítica).

Recomenda-se a vacinação apropriada (hepatite A e B) dos doentes que recebem regularmente derivados do plasma humano.

No interesse do doente recomenda-se que, sempre que possível e a cada administração de Atenativ, fique registado o nome e número de lote na ficha clínica individual para manter a rastreabilidade do lote.

Quando se administra antitrombina em associação com heparina recomenda-se vigilância clínica e biológica:

- para ajustar a dose de heparina e evitar hipocoagulação excessiva deve-se controlar periodicamente, em intervalos curtos e especialmente nos primeiros minutos/horas após o início da substituição com antitrombina, a extensão da anticoagulação (aPPT e, quando apropriado, a atividade anti-FXa).
- para ajustar a dose de antitrombina individual, mediante a determinação diária da atividade plasmática, devido ao risco de redução de níveis de antitrombina por tratamento prolongado com heparina não-fracionada.

Este medicamento contém 6,3 – 10,5 mmol (ou 144,9 – 241,5 mg) de sódio por dose (30 – 50 UI/kg). Esta informação deve ser considerada pelos doentes com dieta em sódio controlada.

População pediátrica

Dados de ensaios clínicos e análises sistemáticas relativos à utilização de antitrombina III para o tratamento de bebés prematuros na indicação não aprovada de Síndrome de Dificuldade Respiratória do Bebé (SDRB) sugerem um risco aumentado de hemorragia intracraniana e mortalidade na ausência de um efeito benéfico demonstrado.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

A administração de heparina em doses terapêuticas durante a terapia de substituição com antitrombina aumenta o risco de hemorragia. O efeito da antitrombina é amplamente intensificado pela heparina. A semi-vida da antitrombina pode estar consideravelmente reduzida na presença de tratamento concomitante com heparina devido a um aumento da renovação de antitrombina. Assim, a administração concomitante de heparina e antitrombina a doentes com risco aumentado de hemorragia deve ser cuidadosamente monitorizada através de avaliação clínica e biológica. Caso se decida administrar heparina deve-se apenas escolher heparinas padronizadas e em dose baixa.

4.6. Gravidez e aleitamento

A experiência com a utilização de concentrados de antitrombina humana durante a gravidez é limitada.

Se claramente indicado, o Atenativ pode ser administrado durante a gravidez e aleitamento a doentes com deficiência de antitrombina tendo em conta que a gravidez apresenta um risco aumentado de eventos tromboembólicos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

ATENATIV

Resumo das Características do Medicamento

Foram observadas reações alérgicas ou de hipersensibilidade que, em alguns casos, podem progredir para reação anafilática grave, incluindo choque.

As reações adversas medicamentosas ocorridas com o Atenativ estão listadas na tabela abaixo. A frequência com que as reações ocorrem não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis provenientes de pequenos estudos, literatura publicada e experiência pós-marketing numa população de dimensão incerta.

Classe de Orgão/ Sistema	Reações Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sistema imunitário	Choque anafilático Reação anafilática Hipersensibilidade Reação anafilatoide
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade
Doenças do sistema nervoso	Convulsões Cefaleias Tonturas Vertigens Letargia Parastésias Cansaço
Cardiopatias	Paragem cardíaca Taquicardia
Vasculopatias	Hemorragias Tromboses Hipotensão Hipertensão Rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Depressão respiratória Dispneia Respiração difícil e ruidosa
Doenças gastrointestinais	Vómitos Diarreia Dor abdominal Náusea
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária Dermatite alérgica Edema angioneurótico
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia Dor posterior Mialgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor torácica Calafrios Febre Reação no local de administração Hiperhidrose

Para informação sobre segurança contra agentes transmissíveis consultar secção 4.4.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através:

ATENATIV

Resumo das Características do Medicamento

INFARMED, I.P.
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
Fax: + 351 21 798 73 97
Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não se conhecem sintomas de sobredosagem com antitrombina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: 4.3.2 Fibrinolíticos
Código ATC: B01AB02

A antitrombina é uma glicoproteína, com 58 kD e 432 aminoácidos, da superfamília das serpinas (inibidores da protease serina). A antitrombina é um dos principais inibidores fisiológicos da coagulação sanguínea. Os fatores mais fortemente inibidos são a trombina e o fator Xa, mas também inibe os fatores cuja ativação ocorre por contacto, o sistema intrínseco da coagulação e o VIIa/complexo tecidual. A atividade da antitrombina é fortemente potenciada pela heparina e o efeito anticoagulante da heparina depende da presença de antitrombina.

A antitrombina apresenta dois domínios funcionalmente importantes. O primeiro apresenta um centro reativo e promove a clivagem de proteases tais como a trombina, um pré-requisito para a formação de complexos protease-inibidor estáveis. O segundo domínio é uma ligação de glicosaminoglicano responsável pela interação da antitrombina com a heparina e substâncias similares permitindo acelerar a inibição da trombina. Os complexos enzimáticos inibidores da coagulação são removidos pelo sistema reticulo-endotelial.

A atividade da antitrombina nos adultos é de 80-120% e nos recém-nascidos é cerca de 40-60%.

A administração de antitrombina demonstrou um efeito positivo nos parâmetros da coagulação em diversos pequenos estudos incluindo síndromes de consumo (CID), sepsis, pré-eclampsia, tratamento da leucemia linfoblástica com L-asparaginase, doença veno-oclusiva, cirurgia com máquina cardiopulmonar. Efeitos convincentes quer na morbilidade quer na mortalidade não foram documentados nestas ocasiões. No estudo conhecido por Kybersept, que incluiu mais de 2300 doentes com sépsis, não foi demonstrada diferença na mortalidade entre o grupo tratado com antitrombina e o tratado com placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os estudos farmacocinéticos realizados com o Atenativ revelaram uma semi-vida biológica média de 3 dias. Esta semi-vida pode encontrar-se reduzida para aproximadamente 1,5 dias em caso de tratamento simultâneo com heparina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O Atenativ contém quantidades residuais de tri-(n-butil)fosfato e de Octoxinol usados para inativação viral durante o processo de fabrico. Nos estudos não clínicos os efeitos destas impurezas só foram observados para doses muito superiores à dose máxima de exposição dos humanos indicando uma baixa relevância clínica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Albumina Humana estabilizada com
Acetilriptofano e
Ácido caprílico

Solvente:
Água para injetáveis

6.2 Incompatibilidades

O Atenativ não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

A estabilidade da solução reconstituída é de 48 horas à temperatura ambiente (máx. 30°C). No entanto, para evitar o risco de contaminação microbiana, a solução reconstituída deve ser utilizada de imediato. Se o produto não for utilizado de imediato, a duração e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser superiores a 24 horas quando conservado entre 2-8°C exceto se a reconstituição ocorrer em local com condições de assepsia controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem original para proteger da luz.

O produto pode ser armazenado à temperatura ambiente (máx. 25°C) durante 1 mês. Neste caso, o produto perde a validade ao fim de um mês fora do frigorífico.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Um frasco para injetáveis com pó de vidro tipo II (50 ml), tampa de borracha (bromobutil) e cápsula de alumínio e um frasco para injetáveis com solvente de vidro tipo I, tampa de borracha (bromobutil) e cápsula de alumínio.

Atenativ 500 UI: 1 frasco para injetáveis com pó (500 UI) e 1 frasco para injetáveis com água para injetáveis (10 ml).

Atenativ 1000 UI: 1 frasco para injetáveis com pó (1000 UI) e 1 frasco para injetáveis com água para injetáveis (20 ml).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O pó é reconstituído com água para injetáveis.

Após reconstituição, o Atenativ pode ser misturado com uma solução de cloreto de sódio isotónica (9 mg/ml) e soluções de glucose isotónica (50 mg/ml), em frascos de vidro para perfusão ou em contentores de plástico.

Não utilizar Atenativ após expirado o prazo de validade inscrito no rótulo.

ATENATIV
Resumo das Características do Medicamento

A solução deve ser transparente ou ligeiramente opalescente. Não utilizar soluções turvas ou com depósito.

O tempo de reconstituição é no máximo de 5 minutos. Após a reconstituição estar completa, o produto deve ser utilizado o mais cedo possível, num período máximo de 12 horas.

Todo o produto remanescente e material usado devem ser descartados de acordo com as recomendações locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Octapharma Produtos Farmacêuticos Lda.
R. dos Lagares d'el Rei 21-C r/c Dtº.
1700-268 Lisboa

8. NÚMERO (S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Atenativ 500	4789582
Atenativ 1000	4789681

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Outubro 2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Outubro 2016