

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ATERINA 15 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

ATERINA 15 mg cápsulas blandas: cada cápsula blanda contiene 15 mg de sulodexida equivalente en actividad “*in vitro*” a:

- 150 unidades lipasémicas (ULS)
- 1.350 unidades internacionales anti-factor X activado (UI anti Xa).

Excipiente(s) con efecto conocido

Excipientes con efecto conocido:

Cada cápsula blanda contiene:

- 0,267 mg de Amarillo anaranjado S (E-110)
 - 0,043 mg de Rojo cochinilla A (E-124)
 - 0,304 mg de Etil parahidroxioxibenzoato de sodio (E-215)
 - 0,151 mg de Propil parahidroxioxibenzoato de sodio (E-217)
- Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas blandas.

ATERINA 15 mg: Cápsulas de gelatina blanda de color naranja que contienen una suspensión homogénea blanca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la insuficiencia venosa crónica.
- Tratamiento de la úlcera venosa crónica.
- Tratamiento sintomático de la claudicación intermitente en la enfermedad arterial periférica oclusiva (estadio II).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento de la insuficiencia venosa crónica:

Se recomienda administrar dos cápsulas de 15 mg dos veces al día (cuatro cápsulas al día en total) durante 3 meses.

Tratamiento de la úlcera venosa crónica:

Se recomienda iniciar el tratamiento con 60 mg al día por vía parenteral (ampollas) durante 15-20 días y continuar con la formulación oral de 2 cápsulas de 15 mg dos veces al día (4 cápsulas al día), pudiendo aumentarse según respuesta clínica hasta un máximo de 3 cápsulas de 15 mg dos veces al día (6 cápsulas al día). La duración recomendada del tratamiento es de 2-3 meses.

Tratamiento sintomático de la claudicación intermitente en la enfermedad arterial periférica oclusiva (estadio II):

Se recomienda iniciar el tratamiento con 60 mg al día por vía parenteral (ampollas) durante 15-20 días y continuar con la formulación oral de 2 cápsulas de 15 mg dos veces al día (4 cápsulas al día), pudiendo aumentarse según respuesta clínica hasta un máximo de 3 cápsulas de 15 mg dos veces al día (6 cápsulas al día). La duración recomendada es de 6 meses.

Población pediátrica

ATERINA no está recomendada para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Insuficiencia hepática: No se dispone de datos sobre la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Personas de edad avanzada: los estudios clínicos realizados con pacientes mayores de 65 años demuestran que no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Forma de administración

Las cápsulas deben ingerirse con líquido y separadas de las comidas.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a la heparina, a medicamentos similares o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Sulodexida ésta contraindicada en pacientes con enfermedades y diátesis hemorrágicas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

A las dosis recomendadas, sulodexida no modifica significativamente los parámetros de coagulación. No obstante, sulodexida puede aumentar el efecto anticoagulante de la heparina o de los anticoagulantes orales (ver sección 4.5). En caso de tratamiento anticoagulante concomitante, se recomienda administrar con precaución y realizar un control periódico de los parámetros de coagulación.

Se deberá administrar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de complicaciones hemorrágicas.

Advertencias sobre excipientes

ATERINA 15 mg cápsulas blandas puede producir reacciones alérgicas porque contiene Amarillo anaranjado S (E-110) y Rojo cochinilla A (E-124).

Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene Etil parahidroxibenzoato de sodio (E-215) y Propil parahidroxibenzoato de sodio (E-217).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La sulodexida es un heparinoide, por lo que puede aumentar el efecto anticoagulante de la heparina o de los anticoagulantes orales. En caso de tratamiento anticoagulante concomitante, se recomienda administrar con precaución y realizar un control periódico de los parámetros de coagulación (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de sulodexida en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de ATERINA durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si sulodexida o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de ATERINA durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos en referencia a la fertilidad femenina o masculina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ATERINA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Estudios Clínicos

La seguridad de sulodexida ha sido evaluada en más de 4.800 pacientes tratados con sulodexida que han participado en los ensayos clínicos. De ellos, más de 2.200 pacientes fueron tratados durante al menos un año.

La frecuencia de reacciones adversas asociadas al tratamiento con sulodexida procede de estudios clínicos realizados en pacientes tratados con la posología y duración estándar.

Asimismo, durante la post-comercialización se han notificado reacciones adversas cuya frecuencia no puede ser establecida a partir de los datos disponibles (frecuencia no conocida).

En la siguiente tabla se muestran las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA, con la siguiente convención de frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de Órganos del sistema MedDRA	Frecuentes (≥1/100 <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 <1/100)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida¹
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Pérdida de consciencia	
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo			
Trastornos gastrointestinales	Dolor epigástrico, diarrea, náuseas	Molestia abdominal, dispepsia, flatulencia, vómitos	Hemorragia gástrica	Trastorno gastrointestinal, melenas, pirexia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Eczema, eritema, urticaria		Angioedema, equimosis, pápulas, prurito, rubefacción, Síndrome de Stevens Johnson
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Edema periférico	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Anemia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Edema genital, eritema genital, polimenorrea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Asma
Trastornos renales y urinarios				Incontinencia urinaria
Trastornos vasculares				Epistaxis, sofocos

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua 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

La hemorragia es el efecto adverso que puede ocurrir más frecuentemente con una sobredosis. En caso de hemorragia es necesario inyectar sulfato de protamina (solución al 1%), tal como se utiliza en las hemorragias por heparina.

¹ Reacciones adversas post-comercialización procedentes de notificación espontánea. La frecuencia de estas reacciones adversas se clasifica como “no conocida” (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antitrombóticos: Heparinas y derivados, código ATC: B01AB11.

Sulodexida es una combinación de glicosaminoglicanos, que consiste en un 80% de heparán sulfato y en un 20% de dermatán sulfato, procedentes de la mucosa intestinal porcina, extraídos mediante precipitación.

Actividad antitrombótica:

Tanto la fracción heparán sulfato como la dermatán sulfato de sulodexida tienen una importante actividad antitrombótica debido a una inhibición dosis-dependiente de los factores de coagulación, incluyendo el factor X activado y la trombina, tras administración por vía parenteral. Esta actividad antitrombótica ha sido estudiada en modelos de trombosis arterial y venosa. Las dos fracciones de sulodexida inhiben sinérgicamente la trombina. La fracción heparán sulfato actúa sobre la antitrombina III y el dermatán sulfato sobre el cofactor II de la heparina. La actividad anti-Xa ha sido demostrada en la administración por vía parenteral pero no tras administración oral. No obstante, tras administración oral sí se ha mostrado una pequeña aunque persistente inhibición de la activación de la protrombina a trombina.

Actividad fibrinolítica:

La actividad fibrinolítica de sulodexida está mediada por la liberación del t-PA (activador del plasminógeno tisular) a nivel de la pared vascular y una reducción simultánea de los niveles plasmáticos y de la actividad del PAI (inhibidor del activador del plasminógeno). La actividad fibrinolítica conserva el ritmo circadiano fisiológico (aumenta por la mañana y disminuye por la tarde-noche). Dicha actividad ha sido mostrada principalmente tras administración parenteral. No obstante, también se ha mostrado una pequeña aunque persistente activación de la fibrinólisis.

Actividad antiviscosa:

El tratamiento con sulodexida disminuye la viscosidad sanguínea que se encuentra habitualmente elevada en pacientes con patologías vasculares con riesgo trombótico. Dicha disminución, más evidente tras su administración por vía parenteral que tras vía oral, es consecuencia de su efecto reductor de los niveles plasmáticos de fibrinógeno.

Efectos farmacodinámicos

Las actividades antitrombótica, fibrinolítica y antiviscosa de sulodexida interfieren con la patogénesis de la lesión de la pared vascular de los vasos sanguíneos tanto arteriales como venosos. Estos efectos vasculares se asocian a una mejora de la marcha y de la capacidad de caminar en los pacientes con enfermedad arterial periférica oclusiva y una aceleración del proceso de curación en el caso de las úlceras venosas crónicas de las piernas. Sulodexida también reduce la incidencia de edemas en miembros inferiores, probablemente debido a efectos positivos en la hemodinámica venosa, reduciendo la presión venosa periférica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de sulodexida puede determinarse de forma indirecta por su actividad biológica sobre los parámetros de la coagulación (ver 5.1). Los estudios de farmacocinética en humanos se han realizado marcando el producto con isótopos radioactivos.

Absorción

La administración oral de una dosis única de sulodexida marcada con ^{14}C a voluntarios es seguida de una rápida y progresiva absorción intestinal (Tabla 1). La biodisponibilidad relativa de sulodexida por vía oral está alrededor del 40%.

Tabla 1 Parámetros farmacocinéticos de sulodexida tras la administración de una dosis única de 60 mg por vía oral.

Parámetro	Media (\pm DS)
C_{\max} (ng/ml)	516,00 \pm 77,54
T_{\max} (h)	1,33 \pm 0,58
AUC_{0-72} (mg·h/litro)	14,66 \pm 1,97
$AUC_{0-\infty}$	22,83 \pm 4,44
Aclaramiento (litros/h)	2,70 \pm 0,58
MRT (horas)	14,28 \pm 3,29
Vd (litros)	71,24 \pm 14,06

Distribución

El volumen de distribución es alto debido principalmente a su afinidad por el endotelio. La captación tisular de los glicosaminoglicanos se produce a través de la matriz extracelular, el parénquima renal y hepático y el tejido vascular. Todos estos compartimentos están en equilibrio dinámico con el compartimento central pero no entre ellos. Los estudios realizados con radioisótopos sugieren una distribución específica en el tejido endotelial.

Metabolismo o Biotransformación

En el metabolismo de sulodexida, el paso más importante es la de-sulfatación de ambas fracciones. Los derivados de-sulfatados aparecen en sangre a las 3-4 horas de la administración oral de sulodexida, reflejando el efecto de primer paso hepático, y permanecen hasta las 24 horas en las mismas concentraciones que las fracciones sulfatadas nativas.

Eliminación

El 55,3% de la dosis de sulodexida se excreta por vía renal en las 96 horas posteriores a su administración y el 23,5% por vía biliar dentro de las primeras 48 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con sulodexida. Estos estudios no son considerados necesarios, teniendo en cuenta que sulodexida es un producto biológico, obtenido de mucosa intestinal porcina y los resultados de otras pruebas efectuadas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Laurilsarcosinato sódico

Dióxido de silicio

Triacetina

Componentes de la cápsula:

Gelatina

Glicerol (E-422)

Etil parahidroxioxibenzoato de sodio (E-215)

Propil parahidroxioxibenzoato de sodio (E-217)

Amarillo anaranjado S (E-110)

Rojo cochinilla A (E-124)

Dióxido de titanio (E-171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se requieren condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

ATERINA 15 mg cápsulas blandas se envasa en blíster alveolar con soporte de PVC-PVDC y lámina de Al-PVC termosellada. Cada envase contiene 60 cápsulas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alfasigma España, S.L.

Avda. Diagonal, 490

08006 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

55.545

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

Primera autorización: Julio 1982

Última revalidación quinquenal: Abril 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2018