

FACHINFORMATION

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atenativ 500 I.E. - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Atenativ 1000 I.E. - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Antithrombin III vom Menschen

1 Durchstechflasche enthält: 500 I.E. oder 1000 I.E. Antithrombin III, human

Nach Zubereitung mit dem beigefügten Lösungsmittel enthält 1 ml Lösung 50 I.E. Antithrombin III

Die Bestimmung der Aktivität (I.E.) wird mittels der chromogenen Methode gemäß Europäischem Arzneibuch durchgeführt. Die spezifische Aktivität von Atenativ beträgt ca. 2,8 I.E./mg Protein.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium 6,3 - 10,5 mmol (bzw. 144,9 - 241,5 mg) pro Dosis (30-50 I.E./kg)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung zur i.v. Anwendung.

Atenativ ist ein gefriergetrocknetes Pulver oder leicht körnige Masse mit einer weißen oder schwach gelblichen Färbung. Nach Rekonstitution ist die Lösung klar oder leicht opaleszent sowie farblos bis hellgelb.

Der pH-Wert der zubereiteten Lösung ist 6,5 - 7,5, die Osmolalität ist ≥ 250 - 350 mosmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Patienten mit angeborenem Antithrombin-Mangel:

- Prophylaktisch zu Verhinderung von tiefen Venenthrombosen und Thromboembolie in klinischen Risikosituationen (insbesondere bei operativen Eingriffen, Schwangerschaft und Geburt), in Verbindung mit Heparin, soweit klinisch indiziert.
- Vermeidung des Fortschreitens der tiefen Venenthrombose und des Thromboembolismus in Verbindung mit Heparin soweit klinisch indiziert.

- Therapeutisch bei Thromboembolie und Verbrauchskoagulopathie.

Zur Behandlung von Patienten mit erworbenem Antithrombin Mangel:

- bei Verbrauchskoagulopathie verursacht durch Sepsis, Trauma, Thromboembolie oder Schwangerschaftskomplikationen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit Antithrombin Mangel erfahrenen Arztes eingeleitet werden.

Dosierung

Bei angeborenem Antithrombin-Mangel sollte die Dosierung individuell für jeden Patienten unter Berücksichtigung seiner Familienanamnese hinsichtlich thromboembolischer Episoden, der gegenwärtigen klinischen Risikofaktoren und der Laborergebnisse erfolgen. Die Dosierung und Dauer der Substitutionsbehandlung bei erworbenem Mangel hängen vom Antithrombin-Plasmaspiegel, von Anzeichen erhöhten Verbrauchs, der zu Grunde liegenden Erkrankung und der Schwere der klinischen Symptome ab. Die Menge und Häufigkeit der Verabreichungen hat sich im Einzelfall stets nach der klinischen Wirksamkeit und den Laborergebnissen zu richten.

Die Anzahl der verabreichten Antithrombin-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, die sich auf den aktuellen WHO-Standard für Antithrombin bezieht. Die Antithrombin-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zu normalem menschlichem Plasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum internationalen Standard für Antithrombin im Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Antithrombin-Aktivität entspricht der Menge Antithrombin in einem ml normalen menschlichen Plasmas. Die Berechnung der erforderlichen Dosis von Antithrombin basiert auf der empirischen Erkenntnis, dass 1 Internationale Einheit (I.E.) Antithrombin pro kg Körpergewicht die Antithrombin-Aktivität im Plasma um ca. 1 % erhöht.

Die Anfangsdosis wird mit folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) × (Zielwert – aktueller Antithrombin-Aktivität [%]) × 1.

Der angestrebte anfängliche Zielwert der Antithrombin-Aktivität hängt von der klinischen Situation ab. Ist die Indikation für die Antithrombin-Substitution eindeutig geklärt, sollte die Dosis ausreichend sein, um die angestrebte Antithrombin-Aktivität zu erreichen und einen wirksamen Spiegel zu erhalten. Die Dosierung sollte auf Basis der Messung der Antithrombin-Aktivität bestimmt und überwacht werden, die bis zur Stabilisierung des Patienten mindestens zweimal täglich, danach einmal täglich, bevorzugt unmittelbar vor der nächsten Injektion, durchgeführt werden sollte. Bei einer Korrektur der Dosierung sollten sowohl Anzeichen eines erhöhten Antithrombin-Umsatzes gemäß den Laborkontrollen als auch der klinische Verlauf berücksichtigt werden. Für die Dauer der Behandlung sollte eine Antithrombin-Aktivität über 80 % aufrechterhalten werden, es sei denn, klinische Besonderheiten erfordern einen anderen effektiven Spiegel.

Die übliche Anfangsdosis bei angeborenem Antithrombin-Mangel liegt bei 30 bis 50 I.E./kg Körpergewicht (KG).

Danach sollte die Dosis und Häufigkeit sowie die Dauer der Behandlung an die Laborwerte und die klinische Situation angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Das Arzneimittel wird intravenös verabreicht. Die empfohlene Infusionsgeschwindigkeit bei Erwachsenen soll 300 I.E./min nicht überschreiten.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Anamnestisch bekannte heparininduzierte Thrombozytopenie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei jedem intravenösen Proteinprodukt sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Patienten müssen während der gesamten Infusionsdauer engmaschig kontrolliert und auf Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion überwacht werden. Patienten müssen über die frühen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion, wie Nesselausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Atemnot, Blutdruckabfall und Anaphylaxis, aufgeklärt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten dieser Symptome sofort ihren Arzt zu verständigen.

Im Falle einer allergischen oder anaphylaktischen Reaktion muss die Injektion/Infusion sofort abgesetzt werden. Die entsprechenden Richtlinien zur Schockbehandlung sind zu befolgen.

Während der Behandlung mit Antithrombin ist eine regelmäßige Überwachung der Antithrombin Spiegel notwendig. Personen mit angeborenem Antithrombin Mangel sollen auf das Thromboserisiko während einer Schwangerschaft und auf die Erblichkeit dieser Krankheit hingewiesen werden. Der Antithrombinspiegel soll bei allen Neugeborenen, deren Eltern einen hereditären Antithrombin Mangel haben, bestimmt werden.

Gerinnungsstörungen bei Neugeborenen mit einem Antithrombinspiegel unter 30 % sollen im Hinblick auf eine Antithrombintherapie mit einem Gerinnungsexperten diskutiert werden.

Zu den Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen infolge der Verwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln zählen die Auswahl der Spender, Untersuchung der einzelnen Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie wirksame Produktionsschritte zur Inaktivierung/Entfernung von Viren. Dennoch kann bei der Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, die Möglichkeit von Infektionskrankheiten durch die Übertragung von Infektionserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte oder neue auftretende Viren und andere Krankheitserreger.

Diese Maßnahmen gelten als wirksam gegen humanes Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis C-Virus (HCV), Hepatitis B-Virus (HBV) und das nichtumhüllten Hepatitis-A Virus (HAV). Die Maßnahmen können bei einigen nichtumhüllten Viren, wie Parvovirus B19, nur beschränkt wirksam sein. Parvovirus-B19-Infektionen können schwerwiegende Folgen für Schwangere (foetale Infektionen) und für Personen mit Immunmangelkrankheiten oder gesteigerter Erythropoese (z. B. hämolytische Anämie) haben.

Entsprechende Impfungen (Hepatitis A und B) sollten bei Patienten mit angeborenem Antithrombin-Mangel und regelmäßiger/wiederholter Behandlung mit

Antithrombinkonzentraten, die aus Plasma hergestellt werden, in Erwägung gezogen werden.

Es wird auf die Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz hingewiesen. Im Interesse der Patienten wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Atenativ die Bezeichnung und die Chargennummer des Produkts zu dokumentieren, um eine Verbindung zwischen Patient und Charge herstellen zu können.

Klinische und biologische Überwachung bei gleichzeitiger Anwendung von Antithrombin und Heparin:

- um die Heparindosis anzupassen und übermäßige Hypokoagulabilität zu vermeiden, sollte die Antikoagulation (APPT und gegebenenfalls anti-FXa-Aktivität) regelmäßig in knappen Abständen und insbesondere in den ersten Minuten/Stunden nach Beginn der Anwendung von Antithrombin überwacht werden.
- aufgrund des Risikos der Verminderung der Antithrombin-Spiegel durch verlängerte Behandlung mit unfraktioniertem Heparin ist zur individuellen Dosisanpassung die tägliche Bestimmung der Antithrombin-Spiegel erforderlich.

Dieses Arzneimittel enthält 6,3 - 10,5 mmol (bzw. 144,9 - 241,5 mg) Natrium pro Dosis (30 - 50 I.E./kg). Dies sollte bei einer kochsalzarmen Diät berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Daten aus klinischen Studien und systematischen Übersichtsarbeiten über die Verwendung von Antithrombin bei der Behandlung von Frühgeborenen in der nicht genehmigten Indikation „Atemnotsyndrom des Neugeborenen (IRDS)“ deuten auf ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen und Mortalität hin, bei gleichzeitig fehlendem Nachweis von positiven Wirkungen in dieser Patientenpopulation.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Heparin: Eine Antithrombin-Substitution bei gleichzeitiger Verabreichung von Heparin in therapeutischen Dosen erhöht das Risiko von Blutungen.

Die Wirkung von Atenativ wird durch die gleichzeitige Verabreichung von Heparin verstärkt. Die Halbwertszeit von Antithrombin kann sich bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Heparin aufgrund eines beschleunigten Umsatzes von Antithrombin stark reduzieren. Daher muss die gleichzeitige Verabreichung von Heparin und Antithrombin an Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko klinisch und biologisch überwacht werden.

Dieses Arzneimittel enthält 35 mg (Atenativ 500) oder 71 mg (Atenativ 1000) Natrium pro Durchstechflasche. Dies entspricht 1,8% oder 3,6% der von der WHO empfohlenen maximalen Tagesdosis von 2 g Natrium für einen Erwachsenen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Erfahrung zur Sicherheit des Einsatzes von menschlichen Antithrombin-Produkten während der Schwangerschaft ist begrenzt. Atenativ sollte nur dann bei schwangeren und stillenden Frauen mit Antithrombin-Mangel angewendet werden, wenn eine eindeutige Indikation gegeben ist. Dabei ist zu beachten, dass für diese Patientinnen während der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko von thromboembolischen Episoden besteht.

Es liegen keine Informationen über die möglichen Wirkungen von Antithrombin auf die männliche und weibliche Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Atenativ hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit wurde nach folgenden Kriterien angegeben:

Sehr häufig (> 1/10)

Häufig (> 1/100 bis <1/10)

Gelegentlich (> 1/1.000 bis <1/100)

Selten (>1/10.000 bis <1/1.000)

Sehr selten (<1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Hypersensibilität oder allergische Reaktionen (einschließlich Angioödem, Brennen und Stechen an der Injektions-/Infusionseinstichstelle, Schüttelfrost, Rötungen, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen, keuchende Atmung) wurden selten beobachtet. Sie können sich in seltenen Einzelfällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln. In seltenen Fällen wurde Fieber beobachtet.

Für Informationen zur Virussicherheit siehe Abschnitt 4.4.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Nebenwirkungen, die während der Anwendung von Atenativ festgestellt wurden. Da diese Reaktionen aus Fall- und kleineren Studien, der veröffentlichten Literatur und Anwendungsbeobachtungen und somit aus einer Population unbekannter Größe stammen, kann die Häufigkeit dieser Ereignisse nicht zuverlässig angegeben werden.

MedDRA-Systemorganklassen	Reaktion (Häufigkeit nicht bekannt)
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktischer Schock Anaphylaktische Reaktion Anaphylaktoide Reaktion Hypersensibilität Angioödem
Psychiatrische Erkrankungen	Angst
Erkrankungen des Nervensystems	Krampfanfälle Kopfschmerzen Schwindelgefühl Benommenheit Lethargie Parästhesien Rastlosigkeit
Herzerkrankungen	Herzstillstand Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Blutung Thrombose

	Hypotonie Hypertonus
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Atemdepression Dyspnoe Keuchen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen Diarrhöe Bauchschmerzen Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria Allergische Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie Rückenschmerzen Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brustschmerzen Schüttelfrost Fieber Reaktion an der Injektionsstelle Hitzewallungen Hautrötung Hyperhidrose

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es sind keine Symptome einer Überdosierung mit Antithrombin bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotika, Heparin-Gruppe, Antithrombin III

ATC-Code: B01AB02

Antithrombin ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 58000 Da und besteht aus 425 Aminosäuren in einer einzelnen Polypeptidkette mit 3 Disulfidbrücken.

Antithrombin, ein 58kD, 432 Aminosäuren großes Glykoprotein, gehört zu den Serin-Proteasen-Inhibitoren und ist einer der wichtigsten natürlichen Blutgerinnungshemmer. Die am stärksten gehemmten Faktoren sind Thrombin und der Faktor Xa, jedoch auch Faktoren der Kontaktaktivierung, des intrinsischen Systems und der Faktor VIIa/Gewebefaktorkomplex. Die Antithrombin -Aktivität wird durch Heparin in großem Maße verstärkt und die blutgerinnungshemmende Wirkung von Heparin ist abhängig von der Anwesenheit von Antithrombin.

Antithrombin hat zwei für seine Funktion wichtige Domänen. Die erste Domäne beinhaltet das reaktive Zentrum mit einer Bindungsstelle für Proteasen wie Thrombin (zur Komplexbildung). Die zweite Domäne bindet Glycosaminoglykan und ist verantwortlich für die Interaktion mit Heparin und ähnlichen Substanzen, welche die Thrombinhemmung beschleunigen. Die Gerinnungshemmer-Enzym-Komplexe werden vom retikuloendothelialen System abgebaut.

Die Antithrombin -Aktivität beträgt bei Erwachsenen 80-120 %, die Werte bei Neugeborenen betragen ca. 40-60 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die mittlere biologische Halbwertszeit von Antithrombin beträgt ca. 3 Tage. Sie wird durch gleichzeitige Heparin-Gabe verkürzt. Im Falle des akuten Verbrauchs (DIC) beträgt sie nur wenige Stunden.

Die Konzentration von Antithrombin im Normalplasma beträgt ca. 0,1 - 0,2 g/l. Neugeborene haben niedrigere Antithrombin Spiegel als Erwachsene. Bei Personen mit angeborenem Antithrombin Mangel wird eine Erniedrigung des Antithrombin Spiegels bis zu 50 % gefunden; sie haben speziell während der Schwangerschaft und bei operativen Eingriffen ein erhöhtes Thromboembolie-Risiko.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Eigenschaften

Da es sich bei Atenativ um ein natürliches Produkt menschlichen Ursprungs handelt, wurden toxikologische Untersuchungen nicht durchgeführt. Es gibt keine Berichte, dass Antithrombin mit embryo-fetaler Toxizität, onkogenem oder mutagenem Potenzial in Zusammenhang steht.

Atenativ enthält Spurenelemente der Chemikalien Tributylphosphat und Octoxynol, die bei der Herstellung zur Virusinaktivierung verwendet werden. In nicht-klinischen Studien wurden die Auswirkungen dieser Verunreinigungen nur bei Expositionen welche über der maximalen Exposition des Menschen liegen hinreichend beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Humanalbumin, Natriumchlorid, Acetyltryptophan, Caprylsäure.

Atenativ 500 I.E.: 1 Durchstechflasche enthält 10 ml Wasser für Injektionszwecke.

Atenativ 1000 I.E.: 1 Durchstechflasche enthält 20 ml Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nur zur einmaligen Entnahme.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Laufzeit ist eine einmalige Lagerung in der Originalverpackung bis zu 1 Monat bei Raumtemperatur ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) möglich. Das Datum der Kühlschrankentnahme ist auf dem Außenkarton zu vermerken.

Die gebrauchsfertige Lösung ist bei 15 - 25°C bis zu 12 Stunden haltbar.

Nach Lagerung bei Raumtemperatur ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) darf Atenativ nicht mehr in den Kühlschrank zurückgegeben werden, sondern ist unmittelbar zu verbrauchen oder zu verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- 1 Durchstechflasche (aus farblosem Glas Typ II mit Gummistopfen und Aluminiumkappe) mit Pulver zu 500 I.E. Antithrombin III
1 Durchstechflasche mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 Durchstechflasche (aus farblosem Glas Typ II mit Gummistopfen und Aluminiumkappe) mit Pulver zu 1.000 I.E. Antithrombin III
1 Durchstechflasche mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke

Es werden möglicherweise nicht alle Stärken/Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Trockensubstanz wird mit dem beigefügten Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) gelöst.

Die Lösung sollte nach Rekonstitution klar oder leicht opaleszent sein. Keine Lösungen verwenden, die trüb sind oder einen Bodensatz haben.

Die gebrauchsfertige Lösung ist innerhalb von 12 Stunden zu verwenden.

Zur Infusion kann die Lösung mit einer 0,9 % Kochsalzlösung oder einer 5 % Glukoselösung gemischt werden.

Auf eine sterile Zubereitung ist zu achten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Bei jeder Anwendung ist die Chargennummer mit dem beigefügten Klebeetikett zu dokumentieren.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges. m.b.H.,
Oberlaaerstrasse 235, A-1100 Wien
Tel: +43 1 61032 0
Fax: +43 1 61032 9300

8. ZULASSUNGNUMMERN

Atenativ 500 I.E.: Z.Nr.: 2-00080
Atenativ 1000 I.E.: Z.Nr.: 2-00081

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15.Juni.1992
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. April 2014

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.