

FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Antithrombin III „Takeda“ 50 I.E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Antithrombin-III-Konzentrat vom Menschen

Antithrombin III „Takeda“ 50 I.E./ml ist ein lyophilisiertes Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und enthält pro Durchstechflasche nominell 500 I.E./1000 I.E. aus humanem Plasma gewonnenes Antithrombin III.

Die Wirkungsstärke Internationale Einheit (I.E.) wird unter Verwendung des in der Europäischen Pharmakopoe beschriebenen chromogenen Assay bestimmt. Die spezifische Aktivität von Antithrombin III „Takeda“ 50 I.E./ml ist mindestens 3 I.E. AT/mg Plasmaprotein.

500 I.E./10 ml

Dieses Arzneimittel enthält ungefähr 50 I.E./ml (500 I.E./10 ml) aus humanem Plasma gewonnenes Antithrombin III nach Rekonstitution im beige packten sterilisierten Wasser für Injektionszwecke (10 ml)

1000 I.E./20 ml

Dieses Arzneimittel enthält ungefähr 50 I.E./ml (1000 I.E./20 ml) aus humanem Plasma gewonnenes Antithrombin III nach Rekonstitution im beige packten sterilisierten Wasser für Injektionszwecke (20 ml)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

500 I.E./10 ml

Dieses Arzneimittel enthält den berechneten Wert von 37,7 mg Natrium pro Durchstechflasche.

1000 I.E./20 ml

Dieses Arzneimittel enthält den berechneten Wert von 75,5 mg Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Antithrombin III „Takeda“ 50 I.E./ml ist eine lyophilisierte schwach gelbe bis schwach grüne brüchige Masse oder Pulver.

Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung liegt zwischen 6,0 und 7,5. Die Osmolarität der rekonstituierten Lösung beträgt nicht weniger als 240 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Patienten mit kongenitalem Antithrombin - Mangel:

- a) Prophylaxe tiefer Venenthrombosen und Thromboembolien in klinischen Risikosituationen (besonders bei chirurgischen Eingriffen oder während der Peripartalperiode), wenn klinisch indiziert in Kombination mit Heparin.
- b) Prävention der Progression tiefer Beinvenenthrombosen und Thromboembolien in Kombination mit Heparin, wenn klinisch indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Bei kongenitalem Mangel sollte die Dosis an jeden Patienten, unter Berücksichtigung thromboembolischer Ereignisse in der Familienanamnese, den aktuellen klinischen Risikofaktoren und den Laborbefunden individuell angepasst werden.

Die verabreichten Antithrombin Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, die sich auf den aktuellen WHO-Standard von Antithrombin beziehen. Die Antithrombin-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zur Aktivität normalen menschlichen Plasmas) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum Internationalen Standard für Antithrombin im Plasma) angegeben.

1 Internationale Einheit (I.E.) der Antithrombin-Aktivität entspricht der Menge an Antithrombin in 1 ml normalem menschlichen Plasma. Die Berechnung der erforderlichen Dosis von Antithrombin basiert auf dem empirischen Befund, dass 1 Internationale Einheit (I.E.) Antithrombin/kg KG die Antithrombin Aktivität im Plasma um ca. 2% erhöht.

Die Initialdosis wird mit folgender Formel berechnet:

$$\text{Erforderliche Einheiten} = \text{Körpergewicht (kg)} \times (\text{gewünschter} - \text{aktueller Antithrombin-Spiegel in \%}) \times 0,5$$

Der anfängliche Zielwert der Antithrombin-Aktivität hängt von der klinischen Situation ab. Wurde die Indikation für eine Antithrombin-Substitution nachgewiesen, sollte die Dosis ausreichen, um den gewünschten Antithrombin-Spiegel zu erreichen und aufrechtzuerhalten. Die Dosis sollte anhand von Kontrollen der Antithrombin-Aktivität im Labor bestimmt und überwacht werden. Die Laborkontrollen sollten mindestens 2 x täglich bis zur Stabilisierung des Patienten und danach 1 x täglich, vorzugsweise unmittelbar vor der nächsten Infusion durchgeführt werden. Bei Dosisanpassungen sollten sowohl die im Labor festgestellten Zeichen

eines erhöhten Umsatzes von Antithrombin als auch der klinische Zustand des Patienten berücksichtigt werden. Für die Dauer der Behandlung soll eine Antithrombin Aktivität von über 80% aufrechterhalten werden, außer die klinische Situation spricht für einen anderen effektiven Spiegel.

Im Allgemeinen beträgt die Anfangsdosis bei kongenitalem Mangel 30 – 50 I.E./kg.

Danach werden Dosierung, Häufigkeit und Dauer der Verabreichung an die biologischen Daten und klinische Situation angepasst.

Kinder

Da nur unzureichende Daten vorliegen, kann die Anwendung von Antithrombin III „Takeda“ bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen werden.

Art der Anwendung

Das Produkt ist, wie unter Abschnitt 6.6 angegeben, aufzulösen und intravenös zu verabreichen. Die maximale Infusionsgeschwindigkeit beträgt 5 ml/min.

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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

Wie bei jedem intravenös verabreichten Proteinpräparat können allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Die Patienten sollten daher während der gesamten Infusionsdauer engmaschig kontrolliert und auf Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion überwacht werden. Die Patienten sollten über die möglichen Frühzeichen von Unverträglichkeitsreaktionen aufgeklärt werden, wie zum Beispiel Nesselausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Atemnot, Blutdruckabfall und Anaphylaxie. Die Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten dieser Symptome sofort ihren Arzt zu verständigen.

Die Behandlung des Schocks erfolgt nach den Regeln der modernen Schocktherapie.

Übertragbare Erreger

Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen, die durch aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln übertragen werden können, schließen die Auswahl der Spender, die Testung der Einzelspenden und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und die Durchführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Abtrennung von Viren mit ein. Trotzdem sind bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln Infektionskrankheiten durch Übertragung von Erregern - auch bislang unbekannter Natur - nicht völlig auszuschließen.

Diese Maßnahmen werden für umhüllte Viren wie z.B. HIV, HBV und HCV sowie für das nicht umhüllte Virus HAV für wirksam erachtet. Diese Maßnahmen können gegebenenfalls bei manchen nicht umhüllten Viren, wie z.B. Parvovirus B19, nur eingeschränkt wirksam sein. Parvovirus B19 Infektionen können bei Schwangeren (foetale Infektion) und Personen mit Immundefekten oder gesteigerter Erythropoese (z.B. haemolytische Anämie) zu schweren Erkrankungen führen.

Wird ein aus menschlichem Plasma hergestelltes AT III-Konzentrat regelmäßig/wiederholt verabreicht, müssen geeignete Impfungen (Hepatitis A und B) in Betracht gezogen werden.

Heparin

Klinische und biologische Überwachung bei gleichzeitiger Antithrombin- und Heparintherapie:

- Zum Anpassen der Heparindosis und zur Vermeidung einer exzessiven Hypokoagulabilität sollte das Ausmaß der Antikoagulation (aPTT, falls möglich Anti-FXa-Aktivität) regelmäßig und insbesondere in den ersten Minuten/Stunden nach Beginn der Antithrombin-Therapie engmaschig kontrolliert werden.
- Aufgrund des Risikos der Verminderung der Antithrombin-Spiegel durch verlängerte Behandlung mit unfractioniertem Heparin ist zur individuellen Dosisanpassung die tägliche Bestimmung der Antithrombin-Spiegel erforderlich.

Natrium

500 I.E./10 ml

Dieses Arzneimittel enthält den berechneten Wert von 37,7 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

1000 I.E./20 ml

Dieses Arzneimittel enthält den berechneten Wert von 75,5 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 3,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Antithrombin III „Takeda“ 50 I.E./ml bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht in firmeneigenen klinischen Studien untersucht worden.

Daten aus klinischen Studien und systematischen Übersichtsarbeiten über die Verwendung von Antithrombin III 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

Antithrombin Substitution während der Verabreichung von Heparin in therapeutischen Dosen erhöht das Blutungsrisiko. Die Wirkung von Antithrombin wird durch Heparin verstärkt. Die Halbwertszeit von Antithrombin kann aufgrund des beschleunigten Antithrombin-Umsatzes unter gleichzeitiger Heparintherapie stark vermindert sein. Deshalb muss eine gleichzeitige Verabreichung von Antithrombin und Heparin bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko klinisch und biologisch überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt nur wenig Erfahrung zur Anwendung von humanen Antithrombin-Produkten in der Schwangerschaft.

Die Unbedenklichkeit von Antithrombin III „Takeda“ 50 I.E./ml in der Schwangerschaft und Stillzeit wurde in kontrollierten klinischen Prüfungen nicht nachgewiesen.

Daher soll Antithrombin III „Takeda“ 50 I.E./ml in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei diesen Patientinnen das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht ist.

Die Auswirkungen von Antithrombin III „Takeda“ 50 I.E./ml auf die Fertilität wurden in kontrollierten klinischen Prüfungen nicht untersucht. Die klinische Erfahrung lässt jedoch keine schädlichen Wirkungen auf die Fertilität erwarten.

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

Antithrombin III „Takeda“ hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Aus firmeneigenen klinischen Studien liegen keine Daten über Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Antithrombin III vor.

Im Rahmen der Post-Marketing Überwachung von Antithrombin III „Takeda“ wurde über **Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktionen** berichtet.

Für Hinweise zu übertragbaren Erregern, siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Aufstellung von Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden im Rahmen der Post-Marketing Überwachung von Antithrombin III „Takeda“ berichtet, aufgelistet nach MedDRA System-Organ-Klassifikation (SOC), dann geordnet nach Preferred Term in der Reihenfolge des Schweregrades, sofern möglich.

Die Häufigkeit wurde nach folgenden Kriterien angegeben: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA System-Organ-Klasse (SOC)	MedDRA Bevorzugter Begriff	Häufigkeit
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion)	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Tremor	Nicht bekannt
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Flüchtige Hautrötung mit Hitzewallungen (Flush)	Nicht bekannt

Beschreibung von bestimmten Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (einschließlich Angioneurotisches Ödem, Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Flushing, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerz, Nesselausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen, Atemnot) bis hin zum allergischen Schock wurden sehr selten beobachtet.

Selten wurde Fieber beobachtet.

In seltenen Fällen kann eine heparininduzierte Thrombozytopenie (Typ II) auftreten. Thrombozytenzahlen von unter 100.000/ μ l oder ein Abfall der Thrombozytenzahl um 50% kann beobachtet werden.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome durch Überdosierung mit Antithrombin sind nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotika: Heparin Gruppe, ATC-Code: B01AB02

Antithrombin, ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 58000 Dalton und 432 Aminosäuren, gehört in die Gruppe der Serpine (Serin Protease Inhibitor). Es ist einer der wichtigsten natürlichen Hemmer der Blutgerinnung. Die am stärksten gehemmten Faktoren sind Thrombin und Faktor Xa, aber auch die Faktoren der Kontaktaktivierung, des intrinsischen Systems und der Faktor VIIa/Tissue Faktor Komplex. Die Antithrombin Aktivität wird durch Heparin verstärkt, wobei die antikoagulatorischen Effekte von Heparin vom Vorhandensein von Antithrombin abhängen.

Antithrombin enthält 2 funktionell wichtige Domänen. Die eine enthält das reaktive Zentrum und stellt die Spaltungsstelle für Proteinasen wie Thrombin, eine Vorbedingung zur Bildung eines stabilen Proteinase-Inhibitor Komplexes, dar. Die zweite ist eine Glykosaminoglykan bindende Domäne und ist für die Interaktion mit Heparin und ähnlichen Substanzen, die die Hemmung von Thrombin beschleunigen, verantwortlich. Die gerinnungshemmenden Enzymkomplexe werden durch das retikuloendotheliale System abgebaut.

Die Antithrombin-Aktivität bei Erwachsenen liegt zwischen 80 – 120%, die Spiegel bei Neugeborenen zwischen 40 und 60%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetikstudien von Antithrombin zeigten eine mittlere biologische Halbwertszeit von ca. 3 Tagen. Bei gleichzeitiger Therapie mit Heparin kann die Halbwertszeit auf ca. 1,5 Tage verkürzt sein. Bei akutem Verbrauch kann sich die Halbwertszeit auf Stunden verkürzen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Humanes Antithrombin ist ein normaler Bestandteil des menschlichen Plasmas. Untersuchungen am Tier zur Toxizität nach einmaliger Verabreichung sind für den Patienten nicht aussagekräftig. Untersuchungen am Tier zur chronischen Toxizität sind aufgrund der Antikörperbildung gegen das fremde (menschliche) Protein undurchführbar.

Es gibt keine Hinweise auf eine embryo-fetale Toxizität oder ein karzinogenes oder mutagenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver: Glukose

Natriumchlorid
Natriumcitrat-Dihydrat
Tris(hydroxymethyl)aminomethan

Lösungsmittel: Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit dem beige packten sterilisierten Wasser für Injektionszwecke, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Da das Produkt kein Konservierungsmittel enthält, soll Antithrombin III „Takeda“ 50 I.E./ml nach Rekonstitution unverzüglich verwendet werden.

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.

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Gefriergetrocknetes Antithrombin ist in Durchstechflaschen aus Typ II-Glas abgefüllt, das Lösungsmittel (10 ml/20 ml sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke) ist in Durchstechflaschen aus Typ I-Glas abgefüllt. Beide sind mit Gummistopfen aus Halogenobutylkautschuk verschlossen.

Verfügbare Packungsgrößen: 1 x 500 I.E.
 1 x 1000 I.E.

Packungsinhalt:

1 Durchstechflasche Antithrombin III „Takeda“ 500 I.E./ 1000 I.E.

1 Durchstechflasche mit 10 ml/20 ml sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

1 Transfernadel

1 Filternadel

1 Belüftungsnadel

1 Einmalnadel

1 Infusionsset

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Antithrombin III „Takeda“ 50 I.E./ml soll erst unmittelbar vor der Verabreichung aufgelöst werden.

Zur Rekonstitution nur das beige packte Rekonstitutionsset verwenden. Während der Rekonstitution ist auf eine aseptische Arbeitsweise zu achten. Danach soll die Lösung unverzüglich verwendet werden (Die Lösung enthält keine Konservierungsmittel).

Vor Verabreichung sollte die Lösung auf sichtbare Partikel oder Verfärbung überprüft werden. Die Lösung ist klar oder leicht opaleszent. Trübe Lösungen oder solche mit Niederschlag sind zu verwerfen.

Auflösung des Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung

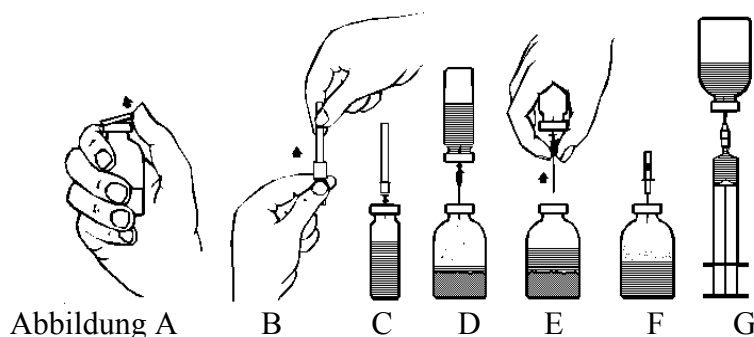
1. Erwärmung der ungeöffneten Lösungsmitteldurchstechflasche (sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke) auf Raumtemperatur (max. +37°C).
2. Schutzkappen von Pulver- und Lösungsmitteldurchstechflasche entfernen (Abbildung A) und die Gummistopfen beider Durchstechflaschen reinigen.
3. Ein Ende der Schutzkappe der beige packten Transfernadel durch Drehen öffnen, entfernen und mit der Nadel in den Gummistopfen der Lösungsmitteldurchstechflasche einstechen (Abbildung B und C).
4. Entfernen des anderen Endes der Schutzkappe der Transfernadel. Freies Ende nicht berühren!
5. Lösungsmitteldurchstechflasche umdrehen und das Ende der aufgesetzten Transfernadel in den Gummistopfen der Pulverdurchstechflasche einstechen (Abbildung D). Durch das Vakuum in der Pulverdurchstechflasche wird das Lösungsmittel angesaugt.
6. Lösungsmitteldurchstechflasche samt Transfernadel von der Pulverdurchstechflasche abziehen (Abbildung E). Um den Lösungsvorgang zu beschleunigen, sollte die Pulverdurchstechflasche sanft geschwenkt werden.
7. Nach vollständiger Auflösung des Pulvers die beige packte Belüftungsnadel einstechen (Abbildung F), wodurch eventuell entstandener Schaum zusammenfällt. Belüftungsnadel entfernen.

Injektion:

1. Ein Ende der Schutzkappe der beige packten Filternadel durch Drehen öffnen, entfernen und an eine sterile Einmalspritze stecken. Die Lösung in die Spritze aufziehen (Abbildung G).
2. Die Filternadel von der Spritze abziehen und die Lösung langsam intravenös verabreichen (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 5 ml/min).

Infusion:

Bei Infusion muss ein Infusionsset mit einem geeigneten Filter verwendet werden (maximale Infusionsgeschwindigkeit: 5 ml/min).



Nach der Anwendung alle nicht versiegelten Nadeln zusammen mit der Spritze bzw. dem Infusionsset in der Produktschachtel entsorgen, um eine Gefährdung anderer Personen zu vermeiden.

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

Jede Verabreichung soll mittels beigefügter Selbstklebeetikette in der Krankengeschichte dokumentiert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestraße 67
1221 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr. 2-00339

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Mai 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. November 2011

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.