

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kybernin® P 500
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Kybernin® P 1000
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Flasche enthält nominal:
500/1000 I.E. humanes Antithrombin.

Nach Rekonstitution mit 10/20 ml Wasser für Injektionszwecke enthält das Produkt etwa 50 IE/ml Antithrombin vom Menschen.

Die Aktivität (I.E.) wird mittels chromogenen Test gemäß Europäischem Arzneibuch bestimmt. Die spezifische Aktivität von Kybernin beträgt ca. 5 I.E./mg Protein.

Hergestellt aus Plasma humaner Spender.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Kybernin P 500 enthält bis zu 44,76 mg Natrium pro Flasche. Das entspricht 2 % der empfohlenen, maximalen, täglichen Aufnahme von Natrium für einen Erwachsenen.

Kybernin P 1000 enthält bis zu 89,52 mg Natrium pro Flasche. Das entspricht 4,5 % der empfohlenen, maximalen, täglichen Aufnahme von Natrium für einen Erwachsenen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.
Weißes Pulver und klares, farbloses Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Komplikationen bei:

- angeborenem Mangel an Antithrombin
- erworbenem Mangel an Antithrombin

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Antithrombin-Mangel erfahrenen Arztes erfolgen.

Dosierung

Bei angeborenem Mangel sollte die Dosierung individuell für den Patienten, unter Berücksichtigung der Familienanamnese in Bezug auf thromboembolische Ereignisse, der tatsächlichen klinischen Risikofaktoren und der Laboruntersuchungen, angepasst werden.

Die Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie bei erworbenem Mangel hängt vom Antithrombin-Plasmaspiegel, von Anzeichen erhöhten Verbrauchs, der zu Grunde liegenden Erkrankung und der Schwere der klinischen Symptome ab. Die zu verabreichende Dosis und Häufigkeit der Gabe sollten stets individuell, entsprechend der klinischen Wirksamkeit und den Laborbefunden, angepasst werden.

Die Menge der verabreichten Antithrombin-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, die vom aktuellen WHO-Standard für Antithrombin-Produkte abgeleitet sind. Die Antithrombin-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zu normalem menschlichen Plasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum Internationalen Standard für Antithrombin im Plasma) angegeben.

Eine internationale Einheit (I.E.) Antithrombin-Aktivität entspricht dem Antithrombin-Gehalt in einem ml normalem, humanem Plasma. Die Berechnung der erforderlichen Dosis von Antithrombin basiert auf dem empirischen Befund, dass 1 Internationale Einheit (I.E.) Antithrombin pro kg Körpergewicht die Antithrombin-Aktivität im Plasma um ca. 1,5 % erhöht.

Die Initialdosis wird nach folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten =
 $\text{Körpergewicht[kg]} \times (100 - \text{aktuelle Antithrombin-Aktivität[\%]}) \times 2/3$.

Der initiale Zielwert der Antithrombin-Aktivität hängt von der klinische Situation ab. Wurde die Indikation für eine Antithrombin-Substitution festgestellt, sollte die Dosis ausreichen um den gewünschten Antithrombin-Spiegel zu erreichen und aufrecht zu erhalten. Die Dosierung sollte anhand von Laborkontrollen der Antithrombin-Aktivität bestimmt und überwacht werden. Diese Antithrombin-Bestimmungen sollten mindestens zweimal täglich bis zur Stabilisierung des Patienten durchgeführt werden, anschließend einmal täglich und vorzugsweise unmittelbar vor der nächsten Infusion. Bei einer Dosisanpassung 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 % aufrecht erhalten werden, außer die klinische Situation spricht für einen anderen effektiven Spiegel.

Die übliche Anfangsdosierung bei angeborenem Mangel liegt bei 30–50 I.E./kg. Danach sollten Dosierung, Häufigkeit und Dauer der Behandlung an die biologischen Daten und die klinische Situation angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

40–60 I.E. Antithrombin/kg Körpergewicht/Tag abhängig vom Gerinnungsstatus. Abhängig vom klinischen Bild können im Einzelfall höhere Dosen notwendig sein. Die Antithrombin-Aktivität muss dann häufiger kontrolliert werden und soll nicht mehr als 120 % betragen.

Art der Anwendung

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Die Lösung wird langsam intravenös injiziert oder infundiert (höchstens 4 ml/min).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund von Erfahrungen aus klinischen Prüfungen kann die Anwendung von Antithrombin zur Behandlung von IRDS (Infant Respiratory Distress Syndrome) bei Frühgeborenen nicht empfohlen werden.

Wie bei jedem intravenös zu verabreichenden proteinhaltigen Produkt sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Die Patienten müssen engmaschig überwacht und sorgfältig auf etwaige Symptome während der Infusion beobachtet werden. Die Patienten sollten über frühe Zeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Ausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atemgeräusch, Hypotonie und Anaphylaxie informiert werden. Wenn diese Symptome nach Verabreichung auftreten, sollen sie sofort ihren Arzt informieren. Bei Auftreten eines Schocks, sind die aktuellen medizinischen Richtlinien zu beachten.

Virussicherheit

Standardmethoden zur Vermeidung von Infektionskrankheiten, die im Rahmen der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln auftreten können, umfassen die Auswahl der Spender, die Prüfung individueller Spenden und jedes Plasmapools auf spezifische Marker für Infektionen, sowie die Einbeziehung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren. Trotz dieser Maßnahmen kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte Viren und andere Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für umhüllte Viren wie z. B. das humane Immundefizienzvirus (HIV), das Hepatitis-B Virus (HBV) und das Hepatitis-C Virus (HCV). Die Maßnahmen können jedoch für nicht-umhüllte Viren, wie z. B. Hepatitis A-Virus (HAV) oder Parvovirus B19, von eingeschränktem Wert sein.

Parvovirus B19 Infektionen können schwerwiegende Folgen für schwangere Frauen (fetale Infektion) und für Personen mit Immunmangelkrankheiten oder gesteigerter Erythropoese (z. B. hämolytische Anämie) haben.

Für Patienten, die regelmäßig Präparate aus menschlichem Blut oder Plasma erhalten, wird grundsätzlich eine Impfung gegen Hepatitis A und Hepatitis B empfohlen.

Es wird auf die Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz hingewiesen.

Klinische und biologische Überwachung wenn Antithrombin und Heparin gemeinsam angewendet werden:

- Um die Heparindosis anzupassen und zur Vermeidung einer überschießenden Gerinnungshemmung, sollten regelmäßige Kontrollen über das Ausmaß der Gerinnungshemmung (APPT und – wo sinnvoll – anti-FXa-Aktivität) in engen Intervallen und insbesondere während der ersten

Minuten/Stunden nach Gabe von Antithrombin durchgeführt werden.

- Tägliche Bestimmung des Antithrombin-Spiegels zur Anpassung der individuellen Dosis, da eine längere Behandlung mit nicht-fraktioniertem Heparin zu einer Verringerung des Antithrombin-Spiegels führen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Heparin: ein Ersatz von Antithrombin während der Verabreichung von therapeutischen Dosen von Heparin erhöht das Risiko von Blutungen. Die gerinnungshemmende Wirkung von Antithrombin wird durch gleichzeitige Verabreichung von Heparin wesentlich verstärkt. Die Halbwertszeit von Antithrombin kann wesentlich verringert sein, aufgrund eines beschleunigten Antithrombinumsatzes. Daher muss die gleichzeitige Gabe von Heparin und Antithrombin bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko klinisch und biologisch überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Sicherheit von humanen Antithrombin-Produkten bei der Anwendung in der Schwangerschaft liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Klinische Prüfungen mit Kybernin in der Schwangerschaft oder Stillzeit wurden bislang nicht durchgeführt. Untersuchungen am Tier sind ungeeignet für die Beurteilung der Auswirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit, die Entwicklung des Embryos oder Foetus, den Schwangerschaftsverlauf und die prä-/postnatale Entwicklung.

Über die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine negativen Erfahrungen vor. Daher soll Kybernin nur bei eindeutiger Indikationstellung bei schwangeren oder stillenden Frauen angewendet werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass eine Schwangerschaft das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht.

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

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (die auch Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hautrötung mit Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachycardia, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen und pfeifendes Atemgeräusch mit einschließen können) wurden selten beobachtet, und können sich in manchen Fällen zu schwerer Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln.

Selten wurde Fieber beobachtet.

Die folgenden Nebenwirkungen beruhen auf Analysen von postmarketing Daten. Für den

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit/anaphylaktische Reaktionen (inklusive schwerer Anaphylaxie und Schock)	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Einstichstelle	Fieber	Selten

Fall, dass Daten vorliegen wurden folgende Standard-Kategorien von Häufigkeiten verwendet:

Sehr häufig: $\geq 1/10$
Häufig: $\geq 1/100$ und $< 1/10$
Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ und $< 1/100$
Selten: $\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$
Sehr selten: $< 1/10.000$ (einschließlich gemeldete Einzelfälle)

Siehe Tabelle oben

Informationen zur Virussicherheit siehe Abschnitt 4.4.

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Symptome von Überdosierung mit Antithrombin beobachtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotikum, Heparin-Gruppe
ATC-Code: B01A B02

Antithrombin, ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 58 kD 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 zwei 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 Enzymkomple-

xe werden durch das retikuloendotheliale System abgebaut.

Die Antithrombin-Aktivität beträgt bei Erwachsenen 80–120 %, die Spiegel bei Neugeborenen etwa 40–60 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Präparat wird intravenös appliziert und ist sofort in der der Dosierung entsprechenden Plasmakonzentration verfügbar. Die *in-vivo* Recovery lag bei 5 gesunden Probanden im Mittel bei 65 % (gemessen bei $t_{\max} = 1,15$ Stunden).

Das Präparat verhält sich bei Verteilung und Abbau im Organismus wie der körpereigene Inhibitor Antithrombin.

Die biologische Halbwertszeit beträgt 2,5 Tage, kann aber bei akutem Verbrauch bis auf wenige Stunden verkürzt sein. Bei diesen Patienten ist eine Bestimmung der Antithrombin-Aktivität mehrmals täglich erforderlich. Dazu eignet sich die Bestimmung mittels chromogenen Substrats.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Eigenschaften

Humanes Antithrombin ist ein normaler Bestandteil des menschlichen Plasmas. Die Toxizitätsprüfungen mit Einzeldosen sind von geringer Aussagekraft und erlauben keine Einschätzung der toxischen oder letalen Dosis. Untersuchungen an Labortieren haben keine akute Toxizität gezeigt.

Toxizitätsuntersuchungen mit wiederholten Dosen sind im Tierversuch wegen der Antikörperbildung gegen heterologes Protein bei den Versuchstieren nicht durchführbar.

Mutagenität

Die bisherigen klinischen Erfahrungen geben keinerlei Hinweise auf embryofetale Toxizität. Es wurden weder onkogene noch mutagene Wirkungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aminoessigsäure
Natriumchlorid
Natriumcitrat
HCl bzw. NaOH (in geringen Mengen zur Einstellung des pH-Wertes)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Hydroxyethylstärke (HES) kann nicht als Verdünnungsmittel (für Infusionszwecke) empfohlen werden, da ein Aktivitätsverlust an Antithrombin zu beobachten ist.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln in der Spritze/dem Infusionsbesteck gemischt werden. Dopamin,

Dobutamin und Furosemid sollten nicht gleichzeitig über denselben venösen Zugang appliziert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Kybernin darf nach Ablauf des auf Packung und Behältnis angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Nach Rekonstitution ist die physiko-chemische Stabilität für 8 Stunden bei Raumtemperatur (max. +25 °C) belegt. Aus mikrobiologischer Sicht und da Kybernin keine Konservierungsmittel enthält, sollte das gelöste Produkt sofort verbraucht werden. Falls es nicht sofort angewendet wird, soll eine Aufbewahrung 8 Stunden bei +25 °C nicht überschreiten.

Nach Öffnen des Behältnisses ist dessen Inhalt sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei Raumtemperatur (bis +25 °C) aufbewahren. Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver (500/1000 I.E.) in einer Flasche (Typ II Glass), mit einem Stopfen (Bromobutyl Gummi), einer Kappe (Aluminium) und einer Scheibe (Kunststoff).

Lösungsmittel (10/20 ml) in einer Flasche (Typ I Glass) mit einem Stopfen (Chlorobutyl Gummi), einer Kappe (Aluminium) und einer Scheibe (Kunststoff).

1 Überleitungsgerät

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Trockensubstanz wird mit beigefügtem Lösungsmittel unter aseptischen Bedingungen vollständig gelöst. Es entsteht eine klare, bis leicht opaleszente Lösung.

Zur Verabreichung als Infusion eignet sich als Verdünnungsmittel 5%ige Human-Albumin-Lösung. Für Verdünnungen bis 1:5 können auch Ringer-Lactat-Lösung, physiologische NaCl-Lösung, 5%ige Glukose-Lösung sowie Polygelin verwendet.

Das rekonstituierte Produkt sollte vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen visuell überprüft werden. Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent sein. Trübe Lösungen oder Lösungen mit Rückständen sind nicht zu verwenden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

CSL Behring GmbH
– Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
– Verkauf Deutschland
Philipp-Reis-Str. 2
65795 Hattersheim
Tel.: (069) 305-8 44 37
Fax: (069) 305-1 71 29

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Kybernin® P 500 Zul.-Nr.: 13101.00.00
Kybernin® P 1000 Zul.-Nr.: 13101.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Erstzulassung: 04.03.1988 (Deutschland)
Letzte Verlängerung der Zulassung:
12.02.2007

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2015

11. HERKUNFTSLÄNDER DES BLUT-PLASMAS

Deutschland, Österreich, Polen, Ungarn, USA

12. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt