

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AT III NF 1000

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

AT III NF 1000 ist ein Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung und enthält je Durchstechflasche nominell 1000 I.E. aus Humanplasma gewonnenes Antithrombin III.

Das Präparat enthält bei Rekonstitution mit 20 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke ca. 50 I.E./ml gewonnenes Antithrombin.

Die Potency (in I.E.) wird mit Hilfe des chromogenen Assays des Europäischen Arzneibuchs ermittelt. Die spezifische Aktivität von AT III NF 1000 beträgt mindestens 3 I.E. Antithrombin pro mg Plasmaprotein.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält ca. 3,77 mg Natrium pro ml.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

AT III NF 1000 ist eine bröckelige bis pulvrige Substanz von blassgelber bis blassgrüner Farbe.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Nachgewiesener Antithrombin III-Mangel, verbunden mit akuten Makrothrombosen, Mikrothrombosen oder besonderen Thromboembolie-Risiken, speziell in folgenden Fällen:

1. Venöse Thrombosen und Thromboembolien bei Patienten mit pathologisch niedrigem Antithrombin III-Plasmaspiegel, z. B. nach größeren operativen Eingriffen, bei nephrotischem Syndrom oder hereditärem Antithrombin III-Mangel.
2. Gefahr einer Mikrothrombosierung der Endstrombahn durch disseminierte intravaskuläre Gerinnung wie bei septischen Erkrankungen, Polytrauma und anderen Krankheitszuständen, die mit einer akuten Verbrauchskoagulopathie einhergehen.
3. Fehlende oder ungenügende Heparinwirkung bei nachgewiesenem Antithrombin III-Mangel, da die Wirkung des Heparins von Antithrombin III abhängt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist unter der Aufsicht eines mit der Behandlung des Antithrombinmangels vertrauten Arztes einzuleiten.

Dosierung

Durch Verabreichung von AT III NF 1000 ist es bei entsprechender Dosierung in kurzer Zeit möglich, einen ausreichenden Antithrombin III-Spiegel im Blut des Patienten zu erreichen. Die notwendige Dosis ist abhängig von Ursache und Ausmaß des Anti-

thrombin III-Mangels bzw. des Antithrombin III-Verbrauchs. Zur genauen Ermittlung der Dosierung ist daher in jedem Falle eine Bestimmung des Antithrombin III-Spiegels notwendig. Anzustreben ist ein Antithrombin III-Spiegel von mindestens 80 % der Norm.

Die biologische Halbwertszeit von Antithrombin III liegt bei angeborenem Antithrombin III-Mangel bei etwa 2½ Tagen, ist aber bei erworbenem Antithrombin III-Mangel stark verkürzt und beträgt im Extremfall des akuten Verbrauchs (Verbrauchskoagulopathie) nur wenige Stunden.

Soweit nicht anders verordnet, ist in der nachstehend beschriebenen Weise zu verfahren:

1. Verbrauchskoagulopathie

Voraussetzung für eine angemessene Dosierung ist die Bestimmung des Antithrombin III-Plasmaspiegels. Zur Dosisberechnung eignet sich folgende Richtformel:

1 I.E./kg Körpergewicht = Antithrombin III-Plasmaspiegelerhöhung von 1 %

Nachdem ein Antithrombin III-Plasmaspiegel von mindestens 80 % der Norm erreicht ist, empfehlen sich zu seiner Aufrechterhaltung Applikationen in Abständen von 4–6 Stunden. Dabei sollte der Antithrombin III-Plasmaspiegel mehrmals am Tage kontrolliert werden.

2. Sonstige Antithrombin III-Mangelzustände

Als ungefähre Richtlinie kann gelten, dass initial 1500 I.E. und anschließend die Hälfte der Initialdosis in 8- bis 24-stündigen Abständen zu applizieren sind. Zur Ermittlung der exakten Dosis ist jedoch die Kontrolle des Antithrombin III-Plasmaspiegels unerlässlich.

Im Hinblick auf die Dosisberechnung kann man sich der folgenden Richtformel bedienen:

1 I.E./kg Körpergewicht = Antithrombin III-Plasmaspiegelerhöhung von etwa 2 %

Art der Anwendung

Nach dem Auflösen der Trockensubstanz in dem beigepackten Wasser für Injektionszwecke (Aqua ad injectabilia) wird AT III NF 1000 intravenös injiziert.

Die Injektionsgeschwindigkeit darf höchstens 5 ml pro Minute betragen.

AT III NF 1000 wird in lyophilisiertem Zustand gelagert und soll unmittelbar vor der Applikation aufgelöst werden. Die Lösung muss dann sofort verwendet werden. Angebrochene Flaschen dürfen nicht mehr verwendet werden.

Eine Anwendung von AT III NF 1000 ist nach Normalisierung der Laborparameter und Abklingen der klinischen Symptomatik nicht mehr erforderlich. Eine weitere Kontrolle des Antithrombin III-Spiegels kann aber dennoch angezeigt sein.

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 heparin-induzierte Thrombopenie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen intravenös zu verabreichenden Proteinpräparaten sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich (siehe Kapitel 4.8). Die Patienten müssen engmaschig überwacht und während der Infusionszeit sorgfältig auf Symptome hin beobachtet werden. Die Patienten sollten über frühe Zeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Ausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Giemen, Hypotonie und Anaphylaxie informiert werden. Wenn diese Symptome auftreten, sollten Sie sofort ihren Arzt informieren.

Beim Auftreten von Schocksymptomen muss die geeignete medizinische Schockbehandlung eingeleitet werden.

Da Antithrombin III ein Cofaktor von Heparin ist, wird bei einer kombinierten Therapie die Wirkung von Heparin durch Antithrombin III verstärkt. Dies muss bei der Dosierung von Heparin berücksichtigt werden. Um eine übermäßige Hyperkoagulabilität zu vermeiden und um die Heparindosis anzupassen, sollten die Patienten bei einer Kombinationstherapie mit Heparin daher engmaschig überwacht werden. Es wird eine regelmäßige Kontrolle der PTT (partiellen Thromboplastinzeit) und, wenn angemessen, der Faktor IX-Aktivität empfohlen, besonders in den ersten Minuten und Stunden nach dem Beginn der AT III NF 1000-Behandlung. Die Antithrombin III-Spiegel sollten täglich gemessen werden, um die individuelle Dosis festlegen zu können, besonders im Hinblick auf das Risiko eines Antithrombin III-Abfalls im Zusammenhang mit einer länger andauernden Behandlung mit unfractioniertem Heparin.

AT III NF 1000 wird aus humanem Plasma hergestellt. Standardmaßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen, die sich durch den Einsatz von Arzneimitteln ergeben, die aus Blut oder Blutplasma hergestellt sind, schließen die Auswahl der Spender und das Screening jeder Einzelspende und jedes Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie effektive Schritte zur Inaktivierung/Entfernung von Viren im Herstellungsverfahren ein. 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 unbekannte Viren und andere Pathogene. Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam erachtet für umhüllte Viren wie HIV, HBV und HCV, und für die nicht-umhüllten Viren HAV und Parvovirus B19. Für Patienten, die regelmäßig Präparate aus menschlichem Blut oder Plasma erhalten, wird grundsätzlich eine Impfung gegen Hepatitis A und B empfohlen. Es wird auf die Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz hingewiesen.

Aufgrund des Heparin Gehaltes von AT III NF 1000 können selten Antikörper-vermittelte schwere Thrombozytopenien (Typ II) mit Thrombozytenwerten deutlich unter

100.000/μl oder einem schnellen Abfall auf weniger als 50 % des Ausgangswertes beobachtet werden.

Kontrollen der Thrombozytenzahlen sollen daher

- vor Beginn der Heparin-gabe
- am 1. Tag nach Beginn der Heparin-gabe und
- anschließend während der ersten drei Wochen regelmäßig alle drei bis vier Tage erfolgen.

Darüber hinaus wird eine Kontrolle der Thrombozytenzahl am Ende der Heparin-gabe empfohlen.

Dieses Arzneimittel enthält 3,77 mg Natrium pro ml. Das muss bei Patienten, die einer Natrium-kontrollierten Diät unterliegen, in Betracht gezogen werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AT III NF 1000 an Kindern wurde nicht untersucht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antithrombin-Substitution während der Behandlung mit therapeutischen Dosen von Heparin erhöht das Risiko von Blutungen. Die Wirkung von Antithrombin wird durch Heparin deutlich verstärkt. Die Halbwertszeit von Antithrombin kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Heparin aufgrund des erhöhten Antithrombin-Verbrauchs stark erniedrigt sein. Die kombinierte Gabe von Heparin und Antithrombin muss bei Patienten mit erhöhtem Risiko von Blutungen daher engmaschig überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit der Anwendung von AT III NF 1000 bei schwangeren oder stillenden Frauen wurde nicht in kontrollierten klinischen Prüfungen nachgewiesen.

AT III NF 1000 sollte in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei klarer Indikation verabreicht werden. Dabei ist in Betracht zu ziehen, dass in der Schwangerschaft gerade bei diesen Patientinnen ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse besteht.

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

AT III NF 1000 hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Häufig wurden Überempfindlichkeits- oder allergische Reaktionen (die Angioödem, Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, flüchtige Hautrötungen, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, niedriger Blutdruck, Lethargie, Übelkeit, Ruhelosigkeit, Tachykardie, Enggeföhl in der Brust, Erbrechen, keuchende Atmung einschließen) beobachtet, die sich in einigen Fällen bis zur schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickelt haben.

Häufigkeit der Nebenwirkungen (NW)		
MedDRA-System-Organ-Klassen (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Tremor	nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hitzewallung	nicht bekannt

In seltenen Fällen wurde Fieber beobachtet.

Aufgrund des Heparin-gehaltes von AT III NF 1000 können selten Antikörper-vermittelte schwere Thrombozytopenien (Typ II) mit Thrombozytenwerten deutlich unter 100.000/μl oder einem schnellen Abfall auf weniger als 50 % des Ausgangswertes beobachtet werden.

Über die folgenden Nebenwirkungsreaktionen wurde während der Marktbeobachtungsphase berichtet. Sie sind gemäß den MedDRA-System-Organ-Klassen (SOC) aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/100); 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).

Siehe Tabelle oben

Für Hinweise 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 einer Überdosierung mit Antithrombin berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

AT III NF 1000 dient zur Substitution von Antithrombin III bei nachgewiesenem Antithrombin III-Mangel.

Antithrombin inhibiert Serinproteasen, vor allem die aktivierten Faktoren II und X (Thrombin bzw. Faktor Xa), aber auch andere Serinproteasen wie Faktor IXa, XIa, XIIa und Kallikrein. Durch diese Funktion des Antithrombin III wird eine überschießende Gerinnungsaktivität gehemmt, eine aufgrund einer Gefäßverletzung notwendige Hämostase aber nicht behindert.

Die gerinnungshemmende Wirkung von Antithrombin III kann durch Gabe von Heparin beschleunigt werden. Heparin bindet an Antithrombin III und wandelt den langsam wirkenden Hemmstoff in einen Sofortinhibitor um. Die Menge an inaktiviertem Thrombin hängt von der im Plasma zur Verfügung

stehenden Antithrombin III-Menge, die Umsatzungsrate von der Heparinmenge ab.

Antithrombin III wirkt auch als Inhibitor der Fibrinolyse indem es Plasmin hemmt.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Antithrombin ist ein aus 432 Aminosäuren bestehendes Glykoprotein mit einer Masse von 58 kDa und gehört zur Superfamilie der Serpine (Serinprotease-Inhibitoren). Antithrombin ist eines der bedeutendsten natürlichen Antikoagulantien. Die am stärksten inhibierten Faktoren sind Thrombin und Faktor Xa, jedoch werden auch Kontaktaktivierungsfaktoren, das intrinsische System und Faktor VIIa/Gewebefaktorkomplex gehemmt. Die Antithrombinaktivität wird durch Heparin deutlich erhöht und die antikoagulative Wirkung von Heparin ist abhängig von der Gegenwart Antithrombins.

Antithrombin verfügt über zwei funktionell wichtige Domänen. Die erste enthält das reaktive Zentrum und dient als Spaltstelle für Proteinasen wie Thrombin. Dies ist eine Grundvoraussetzung für die Bildung eines stabilen Protease-Inhibitor-Komplexes. Die zweite Domäne ist eine Glykosaminoglykan-Bindungsstelle, die für die Interaktion mit Heparin und verwandten Substanzen verantwortlich ist, welche die Hemmung von Thrombin verstärken. Die Komplexe aus Inhibitor und Gerinnungsenzym werden über das retikuloendotheliale System abgebaut.

Bei Erwachsenen beträgt die Antithrombinaktivität 80–120 %, bei Neugeborenen 40–60 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Studien zu Antithrombin zeigen eine mittlere biologische Halbwertszeit von etwa 3 Tagen. Die Halbwertszeit kann bei gleichzeitiger Anwendung von Heparin auf 1,5 Tage absinken. Bei Erkrankungen mit hohem Antithrombinverbrauch kann sie sich sogar bis auf wenige Stunden verkürzen.

Die Recovery beträgt nach eigenen Untersuchungen durchschnittlich 84 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Antithrombin ist ein normaler Bestandteil des menschlichen Plasmas. Akute Toxizitätsstudien sind von geringer Aussagekraft und erlauben keine Abschätzung der toxischen oder tödlichen Dosis oder der Dosis-Wirkungs-Beziehung. Tierexperimentelle Studien zur chronischen Toxizität sind aufgrund der Bildung von Antikörpern gegen das fremde (humane) Protein nicht praktikabel. Es wurden keine Anzeichen eines

feto- oder embryotoxischen, onkogenen oder mutagenen Potenzials beschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Glukose,
Natriumchlorid,
Natriumzitat,
Natriummonohydrogenphosphat,
Ammoniumsulfat,
Trometamol

Lösungsmittel:

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach der Rekonstitution ist AT III NF 1000 unverzüglich anzuwenden, da das Präparat keine Konservierungsstoffe enthält.

Nach Ablauf des Verfalldatums darf AT III NF 1000 nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2–8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lyophilisiertes Antithrombin ist in Durchstechflaschen aus Typ-2-Glas mit Halogenbutyl-Gummistopfen abgefüllt. Das Lösungsmittel (20 ml sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke) ist in Durchstechflaschen aus Typ-1-Glas abgefüllt, die mit Gummistopfen aus Butyl mit Silikonüberzug verschlossen sind.

AT III NF 1000 ist in der Packungsgröße 1 Stück mit 1000 I.E. Antithrombin/20 ml Lösungsmittel erhältlich.

Ferner enthält jede Packung:

- 1 Transferkanüle (Doppelkanüle)
- 1 Filterkanüle

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

AT III NF 1000 enthält keine Konservierungsmittel. Daher sollte es erst unmittelbar vor der Anwendung rekonstituiert werden. Es sollte nur das beige packte Infusions-Set verwendet werden. Der gesamte Rekonstitutionsprozess sollte unter aseptischen Bedingungen erfolgen und die Lösung sollte dann unmittelbar verbraucht werden.

Das rekonstituierte Arzneimittel sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden. Die Lösung sollte klar bis leicht opaleszent sein. Keine Lösungen verwenden, die trübe sind oder Ablagerungen aufweisen.

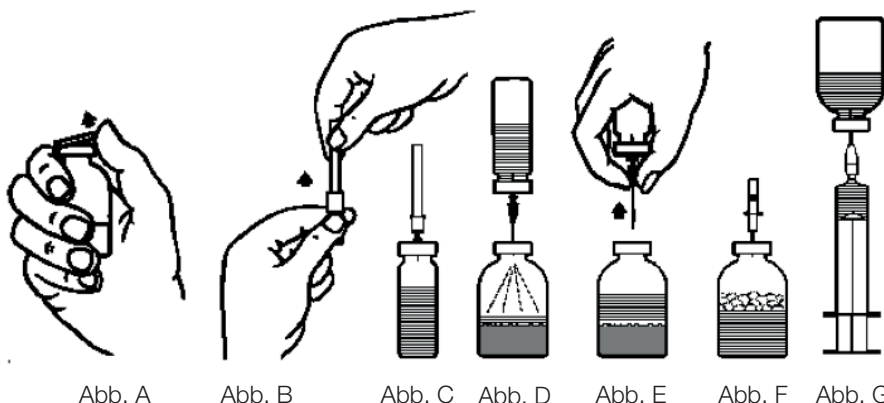


Abb. A

Abb. B

Abb. C

Abb. D

Abb. E

Abb. F

Abb. G

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

Rekonstitution der Trockensubstanz

1. Lösungsmittel in der Flasche erwärmen (auf Raumtemperatur, höchstens auf 37 °C).
2. Schutzkappen von den Flaschen mit Trockensubstanz und Lösungsmittel entfernen (Abb. A) und die Gummistopfen beider Flaschen desinfizieren. In der Mitte der Gummistopfen ist ein kreisförmiger Bezirk abgegrenzt. Dieser Bezirk ist für das Einstechen der im Folgenden erwähnten Kanülen bestimmt, wobei diese senkrecht zu halten sind.
3. Die beige packte Transferkanüle (Doppelkanüle/Transferkanüle) ist durch 2 Kunststoffkappen geschützt, welche durch einen „Schweißpunkt“ versiegelt sind. Durch Drehen den Schweißpunkt sprengen (Abb. B) und eine Kappe abziehen. Die freigelegte Kanüle in den Gummistopfen der Lösungsmittelflasche einstecken (Abb. C).
4. Andere Kunststoffkappe der Transferkanüle abziehen. Freies Kanülenende nicht berühren!
5. Lösungsmittelflasche umdrehen und das Ende der aufgesetzten Transferkanüle bis zur halben Kanülenlänge in den Gummistopfen der Trockensubstanzflasche einstecken (Abb. D). Durch das in der Trockensubstanzflasche bestehende Vakuum wird das Lösungsmittel angesaugt.
6. Lösungsmittelflasche samt Kanüle von der Trockensubstanzflasche abziehen (Abb. E). Lösungsvorgang durch Schwenken der Trockensubstanzflasche beschleunigen.
7. Beige packte Filterkanüle (Filterkanüle) auf eine Einmalspritze setzen und in den Gummistopfen einstecken (Abb. F).
8. Durch zwischenzeitliches Abziehen der Spritze von der Filterkanüle wird die Trockensubstanzflasche belüftet, wodurch eventuell entstandener Schaum zusammenfällt (Abb. G). Daraufhin die Injektionslösung durch die Filterkanüle in die Spritze aufziehen.
9. Anschließend Spritze von der Filterkanüle abziehen, eine Einmalkanüle auf die Spritze setzen und sofort intravenös injizieren (höchstens 5 ml pro Minute).

Bei der Anwendung einer anderen Auflösungsmethode ist bei der Injektion ein Filter vorzuschalten, um zu verhindern, dass noch ungelöste Partikel (wenn die Lösung in Notfällen rasch zur Verfügung stehen muss) oder aus dem Stopfen gestochene Gummipartikel mit der Arzneimittellösung verabreicht werden (Gefahr von Mikroembolien).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxalta Deutschland GmbH
Edisonstraße 2
85716 Unterschleißheim
Tel.: 089/262077-011
Fax: 089/262077-012
E-Mail-Adresse: info.de@baxalta.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7208.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16. September 1986
10. August 2001

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. SONSTIGE HINWEISE

Herkunftsländer der zur Produktion verwendeten Plasmen

Deutschland, Finnland, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz, Tschechien und Vereinigte Staaten von Amerika.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt