

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atenativ 500/1000 I.E.
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung
einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Antithrombin III vom Menschen

Atenativ ist erhältlich als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung und enthält pro Durchstechflasche 500 I.E. bzw. 1000 I.E. Antithrombin III vom Menschen.

Das Konzentrat enthält ca. 50 I.E./ml Antithrombin III vom Menschen, wenn es in 10 ml bzw. 20 ml Wasser für Injektionszwecke (Ph. Eur.) aufgelöst worden ist.

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.

Hilfsstoff mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche Atenativ 500 I.E. enthält 36 mg Natrium.

Jede Durchstechflasche Atenativ 1000 I.E. enthält 72 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.

Atenativ ist ein gefriergetrocknetes Pulver oder leicht körnige Masse mit einer weißen oder schwach gelblichen Färbung. Das Lösungsmittel ist Wasser für Injektionszwecke.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung von Patienten mit angeborenem Mangel

- Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Thromboembolie in klinischen Risikosituationen (insbesondere bei operativen Eingriffen, Schwangerschaft und Geburt), in Verbindung mit Heparin soweit dies indiziert ist.
- Verhindern eines Fortschreitens von tiefen Venenthrombosen und von Thromboembolien in Verbindung mit Heparin soweit dies indiziert ist.

Bei erworbenem Antithrombin III-Mangel, zur Prophylaxe oder Therapie.

- Verminderte Antithrombin III-Synthese und disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) wie z. B. bei
 - gastrointestinalen Blutungen bei Leberzirrhose und
 - geplanter Gabe von Prothrombinkomplekonzentraten.
- Verbrauchskoagulopathie (DIC) wie z. B. bei Sepsis oder Fruchtwasserembolie.
- Hämodialyse.
- Plasmapherese.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung***Kinder und Jugendliche***

Es liegen keine Daten vor.

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

Bei angeborenem 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 Dosierung ist individuell abhängig basierend auf den Laborwerten und der medizinischen Beurteilung durch den Arzt. Die Anzahl der verabreichten Antithrombin-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, bezogen auf den aktuellen WHO-Standard für Antithrombin. 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 dem empirischen Befund, 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 – tatsächliche Antithrombin-Aktivität [%]).

Die angestrebte anfängliche 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 im Labor bestimmten Antithrombin-Aktivität festgesetzt und überwacht werden – bis zur Stabilisierung des Patienten mindestens zweimal täglich, danach einmal täglich, bevorzugt unmittelbar vor der nächsten Injektion. 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 biologischen Daten und die klinische Situation angepasst werden.

Art der Anwendung

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

Das Arzneimittel wird intravenös verabreicht.

Die empfohlene Infusionsgeschwindigkeit bei Erwachsenen soll 100 I.E./min nicht überschreiten.

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

Wie bei allen intravenös zu verabreichen Proteipräparaten sind allergische Reaktionen möglich. Die Patienten müssen während der Infusion auf alle Symptome überwacht und sorgfältig beobachtet werden. Sie sollten über frühe Anzeichen allergischer Reaktionen informiert werden, wie z. B. Quaddeln, generalisierte Urtikaria, Enggefühl in der Brust, keuchende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie. Falls diese Symptome nach der Behandlung auftreten, sollen sie sofort ihren Arzt informieren.

Im Falle eines anaphylaktischen Schocks sollten die aktuellen medizinischen Richtlinien zur Schocktherapie beachtet werden.

Zu den Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen infolge der Verwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Medikamenten 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 neu auftretende Viren und andere Krankheitserreger.

Die ergriffenen Maßnahmen gelten als wirksam gegen umhüllte Viren wie das humane Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis B-Virus (HBV) und Hepatitis C-Virus (HCV) und gegen das nicht-umhüllte Hepatitis-A-Virus (HAV).

Die Maßnahmen können bei nicht-umhüllten Viren wie Parvovirus B19 von begrenzter Wirksamkeit sein.

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

Bei Patienten, die regelmäßig/wiederholt Präparate aus menschlichem Plasma erhalten, wird grundsätzlich eine Impfung gegen Hepatitis A und B empfohlen.

Es wird auf die Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz hingewiesen.

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

- zur Anpassung der Heparin-Dosis und zur Vermeidung von Hypokoagulabilität sollten regelmäßig der Grad der Antikoagulation (APPT, und im gegebenen Falle Anti-FXa-Aktivität) kontrolliert werden; die Kontrollen sollten in engen zeitlichen Abständen und vor allem in den ersten Minuten/Stunden nach der ersten Antithrombin-Anwendung erfolgen.
- tägliche Messung des Antithrombin-Spiegels zur Anpassung der individuellen Dosis, da bei einer verlängerten Behandlung mit unfractioniertem Heparin das Risiko einer Senkung des Antithrombin-Spiegels besteht.

Dieses Arzneimittel enthält 36 mg (Atenativ 500 I.E.) oder 72 mg (Atenativ 1000 I.E.) Natrium pro Durchstechflasche. Dies entspricht 1,8 % oder 3,6 % der von der WHO empfohlenen maximalen Tagesdosis von 2 g Natrium für einen Erwachsenen.

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.

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 angewandt 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.

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 der einzelnen Nebenwirkungen wurde anhand folgender Kriterien bestimmt:

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).

Hypersensibilität oder allergische Reaktionen (einschließlich Angioödem, Brennen und Stechen an der 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 des Einsatzes von Atenativ festgestellt wurden.

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

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Heparin-Gruppe
ATC-Code: B01AB02

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 %.

Es gibt einige kleinere Studien zur Verbrauchskoagulopathie (DIC), Sepsis, Präeklampsie, L-Asparaginase-Behandlung von akuter lymphoblastischer Leukämie, veno-okklusiver Krankheit und zu Operationen mit Herz-Lungen-Maschinen, wo die Antithrombin-Anwendung einen positiven Effekt auf die Koagulations-Parameter gezeigt hat. In diesen Fällen wurde kein Einfluss auf die Morbidität und die Sterblichkeit berichtet. In der als Kybersept-Studie bezeichneten Untersuchung, die mehr als

MedDRA-Systemorganklassen	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktischer Schock Anaphylaktische Reaktion Hypersensibilität Anaphylaktoide Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen	Angst
Herzerkrankungen	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria Allergische Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber Reaktion an der Injektionsstelle Hautrötung Hyperhidrose

2300 Patienten mit Sepsis beinhaltet, gab es bei den mit Antithrombin-Behandelten verglichen mit Placebo-Patienten keinen Unterschied in der Sterblichkeit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Studien ermittelten für Atenativ eine durchschnittliche Halbwertszeit von ca. 3 Tagen. Die Halbwertszeit kann bei gleichzeitiger Heparinbehandlung auf ca. 1,5 Tage sinken. Die Halbwertszeit kann sich bei akutem Verbrauch auf Stunden reduzieren.

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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Albumin vom Menschen,
Natriumchlorid.
Lösungsmittel: 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

Pulver und Lösungsmittel:
3 Jahre
Rekonstituierte Lösung:
12 Std. bei Raumtemperatur vor Gebrauch

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wird das Produkt nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen für den Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei 2°C bis 8°C (Kühlschrank) lagern. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Das verpackte Produkt kann bei Raumtemperatur (bis max. 25°C) maximal 1 Monat aufbewahrt werden. In diesem Fall läuft die Haltbarkeit des Produkts nach Ablauf eines Monats ab. Das neue Haltbarkeitsdatum muss außen auf dem Karton vermerkt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in einer Durchstechflasche (Typ II Glas) mit einem Bromobutylstopfen;
Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit einem Bromobutylstopfen.

1 Durchstechflasche mit Pulver zu 500 I.E. Antithrombin III
1 Durchstechflasche mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke

1 Durchstechflasche mit Pulver zu 1000 I.E. Antithrombin III
1 Durchstechflasche mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke

Möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen im Handel erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das gelöste Antithrombin kann zur Infusion mit physiologischer 0,9%iger Kochsalzlösung oder 5%iger Glucoselösung in Infusionsflaschen aus Glas oder Plastik gemischt werden.

Das Verfalldatum ist auf dem Behältnis und der Verpackung aufgedruckt. Atenativ darf nach diesem Datum nicht mehr verwendet werden.

Normalerweise ist die Lösung klar oder leicht opaleszent. Keine Lösungen verwenden, die trübe sind oder einen Bodensatz aufweisen.

Die Auflösung des Pulvers mit dem Lösungsmittel dauert höchstens 5 Minuten. Nach der Auflösung sollte das Produkt so bald wie möglich, unbedingt jedoch innerhalb der nächsten 12 Stunden verabreicht werden. Nicht verbrauchte Lösung verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

OCTAPHARMA GmbH
Elisabeth-Selbert-Str. 11
40764 Langenfeld
E-Mail: info.de@octapharma.com
www.octapharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

4310.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Mai 1984
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. März 2006

10. STAND DER INFORMATION

November 2022

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. HERKUNFTSLAND DES PLASMAS

Deutschland, Estland, Irland; Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Schweiz, Slowenien, Spanien; Tschechische Republik, Ungarn, USA

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt