

AT III NF 500

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

Antithrombin vom Menschen

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist AT III NF 500 und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von AT III NF 500 beachten?
3. Wie ist AT III NF 500 anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist AT III NF 500 aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist AT III NF 500 und wofür wird es angewendet?

AT III NF 500 ist eine bröckelige bis pulvrige Substanz von blassgelber bis blassgrüner Farbe und wird zur Herstellung einer Infusionslösung in einem Lösungsmittel aufgelöst.

AT III NF 500 gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Gerinnungshemmer bezeichnet werden.

AT III NF 500 wird zur Behandlung von nachgewiesenem Antithrombin III-Mangel, erblich oder erworben, der in vielfältiger Ausprägung auftreten kann, eingesetzt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von AT III NF 500 beachten?

AT III NF 500 darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Antithrombin III oder einen der sonstigen Bestandteile von AT III NF 500 sind.
- wenn Ihre Krankengeschichte eine sogenannte Heparin-induzierte Thrombopenie (eine Verringerung der Zahl der Blutplättchen) aufweist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Rückverfolgbarkeit

Ihr Arzt bzw. das medizinische Fachpersonal wird bei jeder Verabreichung von AT III NF 500 den Namen des Präparats und die Bezeichnung der verabreichten Charge dokumentieren, um so die Rückverfolgbarkeit des Produkts sicherzustellen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie AT III NF 500 anwenden.

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei allen intravenös zu verabreichenden Proteinpräparaten können allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“). Die Patienten müssen engmaschig überwacht und während der Infusionszeit sorgfältig auf Symptome hin beobachtet werden. Die Patienten sollten über frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen wie Ausschlag oder generalisierter Urtikaria informiert werden. Beim Auftreten von Schocksymptomen muss die geeignete medizinische Schockbehandlung eingeleitet werden.

Virussicherheit

AT III NF 500 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 das humane Immunschwächevirus (HIV), das Hepatitis B- und Hepatitis C-Virus sowie für die nicht-umhüllten Viren Hepatitis A und Parvovirus B19. Für Patienten, die regelmäßig Präparate aus menschlichem Blut oder Plasma erhalten, wird grundsätzlich eine Impfung gegen Hepatitis A und B empfohlen.

Anwendung von AT III NF 500 zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie derzeit heparinhaltige Arzneimittel (z. B. gegen eine Thrombose) anwenden oder vor kurzem angewendet haben. Da Antithrombin III ein Cofaktor von Heparin ist, wird bei einer kombinierten Therapie die Wirkung von Heparin durch AT III NF 500 verstärkt. Dies muss bei der Dosierung von Heparin berücksichtigt werden, um Blutungen zu vermeiden. Bei einer Kombinationstherapie mit Heparin wird daher eine regelmäßige Kontrolle der PTT (partiellen Thromboplastinzeit) bzw. Thrombinzeit sowie ggfs. der Faktor IX-Aktivität empfohlen. Die Halbwertszeit von AT III NF 500 kann bei gleichzeitiger Verabreichung von Heparin durch einen erhöhten Antithrombin III-Umsatz verringert sein. Der Antithrombin III-Spiegel sollte 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 unfraktioniertem Heparin.

AT III NF 500 darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AT III NF 500 hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

AT III NF 500 enthält Heparin

AT III NF 500 enthält Heparin, welches allergische Reaktionen hervorrufen kann. Weiterhin kann es die Blutzellenzahl vermindern, was zu einer Blutgerinnungsstörung

führen kann. Diese schwere Form der Verminderung der Blutplättchenzahl kann verbunden sein mit Blutpfropfbildung (arteriellen und venösen Thrombosen/Thromboembolien), Gerinnungssteigerung (Verbrauchskoagulopathie), Absterben von Hautgewebe (Hautnekrosen) an der Injektionsstelle, flohstichartigen Blutungen (Petechien) und Teerstuhl (Meläna). Bei Patienten, bei denen die genannten allergischen Reaktionen auftreten, muss AT III NF 500 sofort abgesetzt werden. Bei ihnen darf auch in Zukunft kein heparinhaltiges Arzneimittel mehr angewendet werden.

Wenn bei Ihnen schon früher durch Heparin bedingte allergische Reaktionen aufgetreten sind, sollten Sie AT III NF 500 nicht anwenden.

Aufgrund des Heparin Gehaltes von AT III NF 500 können in seltenen Fällen schwere antikörpervermittelte Thrombozytopenien (Typ II) mit Werten von deutlich unter 100.000 Thrombozyten/ μ l oder einem schnellen Abfall auf weniger als 50 % des Ausgangswertes beobachtet werden. In einem solchen Fall ist die Behandlung mit AT III NF 500 sofort zu beenden (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“). Bei Patienten ohne vorbestehende Überempfindlichkeit gegen Heparin beginnt der Abfall der Zahl der Blutplättchen in der Regel 6–14 Tage nach Behandlungsbeginn. Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Heparin tritt dieser Abfall unter Umständen innerhalb von Stunden auf.

Kontrollen der Thrombozytenzahlen sollten daher

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

AT III NF 500 enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 37,7 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 1,9 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist AT III NF 500 anzuwenden?

AT III NF 500 wird ausschließlich unter ärztlicher Aufsicht angewendet. Die Dosis hängt von Ihrem Körpergewicht und Ihren Erfordernissen ab. Ihr Arzt wird die Dosis ermitteln, die Sie erhalten. AT III NF 500 wird als Infusion in eine Vene verabreicht.

Wenn Sie eine größere Menge von AT III NF 500 angewendet haben, als Sie sollten

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung mit Antithrombin berichtet.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Behandlung mit AT III Produkten wurden häufig Überempfindlichkeits- oder allergische Reaktionen (die Angioödeme, Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, flüchtige Hautrötungen, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, niedrigen Blutdruck, Lethargie, Übelkeit, Ruhelosigkeit, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Erbrechen und keuchende Atmung einschließen) beobachtet, die sich in einigen Fällen bis zur schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickelt haben.

In seltenen Fällen wurde Fieber beobachtet.

Nebenwirkungsreaktionen, über die während der Marktbeobachtungsphase in Zusammenhang mit AT III NF berichtet wurden, sind nachfolgend tabellarisch dargestellt. Sie sind gemäß den MedDRA-System-Organ-Klassen (SOC) aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

Selten: kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

MedDRA-System-Organ-Klassen (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit anaphylaktische Reaktionen	nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Tremor	nicht bekannt
Gefäßkrankungen	Hitzewallung	nicht bekannt

Für Hinweise zur Virussicherheit siehe Abschnitt 2.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen denen bei Erwachsenen entspricht.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel,

Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51 – 59, 63225 Langen, Telefon: +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist AT III NF 500 aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

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

Sie dürfen AT III NF 500 nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Wenden Sie AT III NF 500 nicht an, wenn die Lösung Trübungen oder Ablagerungen aufweist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was AT III NF 500 enthält

Der Wirkstoff ist Antithrombin III vom Menschen.

Die sonstigen Bestandteile sind Glukose, Natriumchlorid, Natriumzitrat, Natriummonohydrogenphosphat, Ammoniumsulfat und Trometamol.

Wie AT III NF 500 aussieht und Inhalt der Packung

AT III NF 500 ist ein Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung und enthält je Durchstechflasche nominell 500 I.E. aus Humanplasma gewonnenes Antithrombin. Das Präparat enthält bei Rekonstitution mit 10 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke ca. 50 I.E./ml Antithrombin.

AT III NF 500 ist eine bröckelige bis pulvrige Substanz von blassgelber bis blassgrüner Farbe.

Ferner enthält jede Packung:

- 1 Transfernadel (Doppelkanüle)
- 1 Filternadel

Pharmazeutischer Unternehmer

Takeda GmbH

Byk-Gulden-Straße 2

78467 Konstanz

E-Mail: medinfoEMEA@takeda.com

Telefon: 0800 8253325

Fax: 0800 8253329

Hersteller

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestraße 67
1221 Wien
Österreich

Herkunftsländer der zur Produktion verwendeten Plasmen

Deutschland, Estland, Finnland, Italien, Kanada, Lettland, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz, Slowakei, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Juni 2022.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist unter der Aufsicht eines mit der Behandlung des Antithrombin-Mangels vertrauten Arztes einzuleiten.

Dosierung

Durch Verabreichung von AT III NF 500 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 Antithrombin 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:

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:

$1 \text{ I.E./kg Körpergewicht} = \text{Antithrombin III-Plasmaspiegelerhöhung von etwa } 2 \%$

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AT III NF 500 an Kindern unterhalb von 6 Jahren wurde nicht untersucht.

Art der Anwendung

Nach dem Auflösen der Trockensubstanz in dem beige-packten Wasser für Injektionszwecke (Aqua ad injectabilia) wird AT III NF 500 intravenös injiziert.

Die Injektionsgeschwindigkeit darf höchstens 5 ml pro Minute betragen.

AT III NF 500 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.

Hinweise zur Anwendung

AT III NF 500 enthält keine Konservierungsmittel. Daher sollte es erst unmittelbar vor der Anwendung rekonstituiert werden. Es sollte nur das beige-packte Infusionsset 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. 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/ Transfernadel) 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 Kanülen-Ende 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. Beigepackte Filterkanüle (Filternadel) auf eine Einmalspritze setzen und in den Gummistopfen einstechen (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).

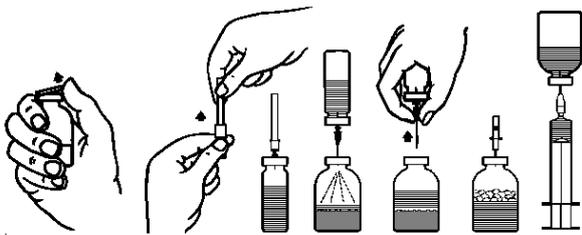


Abb. A Abb. B Abb. C Abb. D Abb. E Abb. F Abb. G

Inkompatibilitäten

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen intravenös zu verabreichenden Proteinpräparaten sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Die Patienten müssen engmaschig überwacht werden und während der Infusionszeit sorgfältig auf Symptome hin beobachtet werden. Die Patienten sollten über frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen wie Ausschlag, generalisierter Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Giemen, Hypotonie und Anaphylaxie informiert werden. Wenn eines dieser Symptome auftritt, sollte der Patient den Arzt informieren. Bei Auftreten von Schocksymptomen muss die geeignete medizinische Schockbehandlung eingeleitet werden.