

Fachinformation Kybernin P

(Zusammenfassung der Produkteigenschaften)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Kybernin® P*

Wirkstoff: Antithrombin III, human

2. Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge)

Packung zu	500 I.E.	1000 I.E.
Lyophilisiertes Pulver (Humanplasmafraktion)	309 mg	619 mg
Antithrombin III	500 I.E.	1000 I.E.
Gesamtprotein	95 mg	190 mg

Nach Rekonstitution enthält die gebrauchsfertige Lösung 50 I.E./ml Antithrombin III.

Hilfsstoffe siehe 6.1

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

4. Klinische Angaben

4.1. Anwendungsgebiete

Zur Prophylaxe und Therapie von thromboembolischen Komplikationen bei

- angeborenem Mangel an Antithrombin III
- erworbenem Mangel an Antithrombin III

4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Grad des AT-III-Mangels und dem klinischen Bild. Die zu verabreichende Dosis und Häufigkeit der Gabe sollten stets individuell, entsprechend der klinischen Wirksamkeit und den Laborbefunden, angepaßt werden.

* Pasteurisiert

Eine internationale Einheit (I.E.) Antithrombin III entspricht dem Antithrombin-III-Gehalt in 1 ml normalem, gepooltem humanem Zitratplasma. Die Konzentration entspricht 100 %. 1 I.E. Antithrombin III/kg KG erhöht die Antithrombin-III-Aktivität um ca. 1,5 %.

Die Initialdosis wird nach folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten =
Körpergewicht [kg] x (100 - aktuelle Antithrombin-III-Aktivität [%]) x 2/3.

Initial sollte eine Antithrombin-III-Aktivität von 100 % erreicht werden. Für die Dauer der Therapie ist eine Antithrombin-III-Aktivität von 80 % anzustreben. Die Dosierung sollte aufgrund der gemessenen Antithrombin-III-Aktivität bestimmt werden. AT-III-Bestimmungen sollten mindestens zweimal täglich bis zur Stabilisierung des Patienten durchgeführt werden, anschließend einmal täglich und stets unmittelbar vor der nächsten Gabe von Kybernin® P.

Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Halbwertszeit von Antithrombin III in bestimmten Fällen wesentlich verkürzt sein kann, wie z.B. bei disseminierter intravaskulärer Gerinnung.

Dosierung bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern:

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

4.2.1 Art der Anwendung

Die Trockensubstanz wird mit beigefügtem Lösungsmittel unter aseptischen Bedingungen vollständig gelöst.

Es entsteht eine klare bis leicht opaleszente Lösung (siehe Kapitel 6.4).
Zur Verabreichung als Infusion geeignete Lösungen siehe Kapitel 6.2.

Trübe Lösungen oder Lösungen mit Rückständen (Partikeln/Niederschlägen) sind nicht zu verwenden.

Die Lösung wird langsam intravenös injiziert oder infundiert (höchstens 4 ml/min).

Dauer der Anwendung

Bis zur anhaltenden Normalisierung der Antithrombin-III-Aktivität und Beseitigung der Symptome.

4.3. Gegenanzeigen

Bei Patienten mit bekannten allergischen Reaktionen auf die Bestandteile des Präparates ist Vorsicht geboten.

4.4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Für Patienten, die regelmäßig Präparate aus menschlichem Blut oder Plasma erhalten, wird ein angemessener Hepatitis Impfschutz (Hepatitis A und Hepatitis B) empfohlen.

Die Verabreichung des Präparates ist mittels beigefügter Selbstklebeetikette in der Krankengeschichte zu dokumentieren.

Notfallmaßnahmen:

Bei Auftreten von allergisch-anaphylaktischen Reaktionen ist Kybernin® P sofort abzusetzen (z.B. durch Unterbrechung der Infusion) und eine situationsgerechte Behandlung einzuleiten. Die aktuellen medizinischen Richtlinien zur Schockbehandlung sind zu beachten.

Eventuell zusätzlich zu ergreifende Gegenmaßnahmen:

- a.) Bei leichten Reaktionen: Gabe von Kortikosteroiden und Antihistaminika.
- b.) Bei schweren oder lebensbedrohlichen Reaktionen (z.B. anaphylaktischer Schock), in Abhängigkeit vom Schweregrad:
 - sofort Adrenalin langsam i.v. geben,
 - zusätzlich Kortikosteroide hochdosiert langsam i.v. geben,
 - ggf. Volumenauffüllung, Sauerstoffgabe.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die gerinnungshemmende Wirkung von Antithrombin III wird durch gleichzeitige Verabreichung von Heparin wesentlich verstärkt. Dies kann zu einer beträchtlichen Verkürzung der Halbwertszeit von Antithrombin III führen und das Blutungsrisiko erhöhen.

Speziell bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko ist daher die Indikation für eine gleichzeitige Gabe von unfraktioniertem Heparin in Dosen von mehr als 500 IE pro Stunde sehr sorgfältig zu stellen. Die Gerinnungsparameter und die Antithrombin III-Aktivität müssen engmaschig kontrolliert werden.

Auch mit anderen gerinnungshemmenden Arzneimitteln, wie z. B. aktiviertem Protein C, sollte Antithrombin III nur unter besonderer Vorsicht gleichzeitig angewendet werden, da das Blutungsrisiko erheblich erhöht werden kann.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Klinische Prüfungen mit Kybernin® P 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 kann Antithrombin III bei eindeutiger Indikation während Schwangerschaft und Stillzeit gegeben werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit

Es liegen keine Hinweise vor, daß Kybernin® P das Führen von Kraftfahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Allergische oder anaphylaktische Reaktionen (z.B. Schüttelfrost, Dyspnoe, Ödeme, Hypertonie, Hypotonie, Hautrötung, Exanthem, Tachykardie) wie auch Allgemeinreaktionen (z.B. Brustschmerzen, Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit und/oder Erbrechen) werden in seltenen Fällen beobachtet.

Therapeutische Maßnahmen richten sich nach Art und Schweregrad der Nebenwirkung (siehe auch Kapitel 4.4).

Bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln können Infektionserkrankungen durch die Übertragung von Erregern - auch bisher unbekannter Natur - nicht völlig ausgeschlossen werden.

Einige Viren, insbesondere Parvovirus B 19 oder Hepatitis A Virus, lassen sich mit heutiger Technik besonders schwer entfernen oder inaktivieren. Parvovirus B 19 kann schwere Krankheitsbilder bei seronegativen Schwangeren oder immungeschwächten Personen hervorrufen.

Um das Risiko einer Übertragung von infektiösem Material zu reduzieren, erfolgt eine sorgfältige Auswahl der Plasmaspender und -spenden. Der Herstellungsprozeß von Kybernin® P beinhaltet Maßnahmen zur Eliminierung/Inaktivierung von Viren.

4.9 Überdosierung

Symptome bei Überdosierung wurden bisher nicht beobachtet.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakotherapeutische Gruppe

Antithrombotikum, Heparin-Gruppe

ATC-Code: B01A B02

5.2 Pharmakodynamische Eigenschaften

Antithrombin III ist der wichtigste physiologische Inhibitor der Blutgerinnung. Die Hemmwirkung basiert auf der Bildung einer kovalenten Bindung zwischen Antithrombin III und dem aktiven Zentrum von Serinproteasen. Diese so entstehenden AT III-Enzym-Komplexe werden durch das Retikuloendotheliale System (RES) abgebaut. AT III inaktiviert vor allem Thrombin und Faktor Xa, aber auch andere Serinproteasen, wie z. B. aktivierte Formen von Faktor IX, XI und XII. Aufgrund seiner breiten Hemmwirkung, die durch Heparin stark beschleunigt wird, spielt AT III eine zentrale Rolle bei der Regulation der Hämostase.

Die normale AT III Aktivität beträgt bei Erwachsenen 80-100%, bei Neugeborenen wird etwa die Hälfte dieser Aktivität gefunden.

5.3 Pharmakokinetik

Kybernin® P verhält sich bei Verteilung und Abbau im Organismus wie der körpereigene Inhibitor AT III.

Die biologische Halbwertszeit beträgt 2 1/2 Tage, kann aber bei akutem Verbrauch bis auf wenige Stunden verkürzt sein. Bei diesen Patienten ist eine Bestimmung der Antithrombin-III-Aktivität mehrmals täglich erforderlich. Dazu eignet sich die Bestimmung mittels chromogenen Substrats.

Bioverfügbarkeit:

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).

5.4 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Eigenschaften

Humanes Antithrombin III 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.

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

Virussicherheit

Für die Herstellung von Kybernin® P werden ausschließlich Plasma-spenden verwendet, die mit negativem Ergebnis auf Antikörper gegen HIV-1, HIV-2 und HCV sowie auf HBs-Antigen getestet worden sind.

Eine weitere Testung auf Antikörper gegen HIV-1, HIV-2, , auf HBs-Antigen sowie auf Viruserbmaterial von HBV, HCV, und HIV-1 mittels einer Nukleinsäure-Vermehrungstechnik (Nucleic acid Amplification Technology, NAT), z.B. Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) erfolgt am Plasmapool. PCR ist eine hoch empfindliche Testmethode mit welcher – im Gegensatz zur Antikörpertestung – ein direkter Test auf Viruserbmaterial möglich ist. Nur bei negativen Ergebnissen all dieser Tests wird der Plasmapool weiterverarbeitet

Der Herstellungsprozeß von Kybernin® P beinhaltet verschiedene Schritte, die zur Eliminierung/Inaktivierung von Viren beitragen. Die Hitzebehandlung des Präparates in wässriger Lösung bei 60°C über 10 Stunden wurde zur Virusinaktivierung eingeführt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Aminoessigsäure, Natriumcitrat, Natriumchlorid, HCL bzw. NaOH (in geringen Mengen zur Einstellung des pH-Wertes)

Beigepacktes Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke (10 ml, 20 ml)

6.2 Inkompatibilitäten

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 werden.

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

Kybernin® P sollte in der Spritze/dem Infusionsbesteck nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Dopamin, Dobutamin und Furosemid sollten nicht gleichzeitig über denselben venösen Zugang appliziert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25°C lagern.

Nicht einfrieren !.

Lichtschutz erforderlich.

Nach Öffnen des Behältnisses (Pulver) ist dessen Inhalt sofort im beigepackten Lösungsmittel zu suspendieren.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 8 Stunden bei +20°C bis +25°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht und da Kybernin P keine Konservierungsmittel enthält, sollte das gelöste Produkt sofort verbraucht werden. Falls es nicht sofort angewendet wird, soll die Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Lösung 8 Stunden bei +20°C bis +25 °C nicht überschreiten.

Kybernin® P darf nach Ablauf des auf Packung und Behältnis angegebenen Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

Nicht verbrauchte Lösung muss fachgerecht entsorgt werden.

Für Kinder unerreichbar aufbewahren !

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen

Packung mit 500 I.E.

- 1 Durchstichflsche (Typ II, EAB) mit lyophilisiertem Pulver (500 I.E.)
- 1 Durchstichflasche (Typ II, EAB) mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 Überleitungsgerät

Packung mit 1000 I.E.

- 1 Durchstichflasche (Typ II, EAB) mit lyophilisiertem Pulver (1000 I.E.)
- 1 Durchstichflasche (Typ II, EAB) mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 Überleitungsgerät

7. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Zulassungsinhaber:
CSL Behring GmbH
A-Wien

Hersteller:
CSL Behring GmbH, D-Marburg

8. Zulassungsnummer

Z.Nr. 2-00052

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

25.07.1990

10. Stand der Information

März 2008

11. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten