

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Anbinex® 500 I.E. und Anbinex® 1000 I.E., Trockensubstanz und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Wirkstoff: Antithrombin vom Menschen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Anbinex® ist eine lyophilisierte Trockensubstanz zur Herstellung einer Injektionslösung, die 500 I.E. bzw. 1000 I.E. Antithrombin vom Menschen pro Durchstechflasche enthält.

Anbinex® 500 I.E. enthält nach Rekonstitution im beigepackten Lösungsmittel (10 ml Wasser für Injektionszwecke) ungefähr 50 I.E. Antithrombin vom Menschen pro ml. Anbinex® 1000 I.E. enthält nach Rekonstitution im beigepackten Lösungsmittel (20 ml Wasser für Injektionszwecke) ungefähr 50 I.E. Antithrombin vom Menschen pro ml. Die Bestimmung der Aktivität (I.E.) wird mittels der chromogenen Methode gemäß Europäischem Arzneibuch durchgeführt. Die spezifische Aktivität von Anbinex® beträgt mindestens 5 I.E./mg Protein.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Anbinex® 500 I.E. enthält 1,45 mmol Natrium pro 10 ml Lösung.

Anbinex® 1000 I.E. enthält 2,90 mmol Natrium pro 20 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Trockensubstanz und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Flasche mit weißer, hygroskopischer, bröckeliger Trockensubstanz und vorgefüllte Spritze mit Wasser für Injektionszwecke.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Angeborener Mangel an Antithrombin:
 - a. Prophylaxe von tiefer Venenthrombose und Thromboembolie in klinischen Risikosituationen (insbesondere während operativer Eingriffe oder während Schwangerschaft und Geburt) in Verbindung mit Heparin-Gabe soweit dies indiziert ist.
 - b. Verhinderung des Fortschreitens von tiefer Venenthrombose und Thromboembolie in Verbindung mit Heparin-Gabe soweit dies indiziert ist.
- Erworbener Mangel an Antithrombin

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der Erfahrung in der Therapie von Patienten mit Antithrombin-Mangel besitzt.

Dosierung

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

Die Dosierung und Dauer der Substitutions-therapie bei erworbenem Mangel hängt vom Antithrombin-Plasmaspiegel, von Anzeichen erhöhten Verbrauchs, der zu Grunde liegenden Erkrankung und der Schwere der klinischen Symptome ab. Die Menge und Häufigkeit der Verabreichungen sollte sich im Einzelfall stets nach der klinischen Wirksamkeit und den Laborergebnissen richten.

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 menschlichem Plasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum Internationalen Standard für Antithrombin im Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Antithrombin entspricht der Antithrombin-Aktivität in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas. Die Berechnung der benötigten Antithrombin-Dosierung basiert auf der empirischen Beobachtung, dass eine Internationale Einheit (I.E.) Antithrombin pro kg Körpergewicht die Antithrombin-Aktivität im Plasma um etwa 1,1 bis 1,6 % erhöht.

Die Anfangsdosis wird nach folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) × (100 – aktuelle Antithrombin-Aktivität [%]) × 0,8

Die angestrebte anfängliche Antithrombin-Aktivität hängt vom klinischen Zustand des Patienten ab. Ist die Indikation für die Antithrombin-Substitution eindeutig geklärt, sollte die Dosierung ausreichend sein um die angestrebte Antithrombin-Aktivität zu erreichen und einen wirksamen Spiegel zu erhalten. Die Dosierung sollte auf Basis der Bestimmung der Antithrombin-Aktivität, welche bis zur Stabilisierung des Patienten mindestens zweimal täglich, danach einmal täglich (bevorzugt unmittelbar vor der nächsten Injektion) durchgeführt werden soll, festgesetzt und überwacht werden. Bei einer Änderung der Dosierung sollten sowohl Anzeichen eines erhöhten Antithrombin-Verbrauchs als auch der klinische Verlauf berücksichtigt werden. Für die Dauer der Behandlung sollte eine Antithrombin-Aktivität über 80 % erreicht werden, es sei denn klinische Besonderheiten sprechen für einen anderen Wirkspiegel.

Die übliche Anfangsdosierung bei angeborenem Mangel liegt bei 30 bis 50 I.E./kg.

Danach sollte die Dosis und Häufigkeit sowie die Dauer der Behandlung an die Laborwerte und die klinische Situation angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nicht genügend Daten aus klinischen Studien über die Behandlung von Kindern unter 6 Jahren vor.

Art der Anwendung

Das Auflösen der Zubereitung erfolgt wie in Abschnitt 6.6. beschrieben.

Anbinex® soll intravenös mit einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 0,08 ml/kg/min verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei jedem intravenös zu verabreichenden proteinhaltigen Produkt sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Die Patienten müssen engmaschig überwacht werden und sorgfältig auf Symptome während der Infusion 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, sollen sie sofort ihren Arzt informieren.

Beim Auftreten von Schocksymptomen, sind die aktuellen medizinischen Empfehlungen für Schocktherapie zu befolgen.

Standardmaßnahmen zur Verhütung von Infektionen durch Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Plasma beinhalten die Auswahl der Spender, die Untersuchung der einzelnen Spenden und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und die Aufnahme von Herstellungsschritten zur wirksamen Inaktivierung/Eliminierung von Viren. Trotz dieser Maßnahmen kann bei der Anwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt werden, die Möglichkeit der Übertragung einer Infektion nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies trifft auch für alle unbekannt oder neu auftauchenden Viren oder anderen Krankheitserreger zu.

Die durchgeführten Maßnahmen (Pasteurisierung, Nanofiltration) werden bei umhüllten Viren wie dem Human Immunodeficiency Virus (HIV), dem Hepatitis-B-Virus (HBV) und dem Hepatitis-C-Virus (HCV) sowie bei dem nicht-umhüllten Hepatitis-A-Virus als wirksam erachtet. Die Maßnahmen können von begrenzter Wirksamkeit gegen nicht-umhüllte Viren wie Parvovirus B19 sein. Eine Parvovirus-B19-Infektion während der Schwangerschaft kann schwerwiegende Folgen haben (fetale Infektion). Ebenfalls gefährdet sind Personen mit Immunschwäche oder gesteigerter Erythropoese (z.B. bei hämolytischer Anämie).

Bei Patienten, die regelmäßig/wiederholt Antithrombin-Produkte aus menschlichem Plasma erhalten, sollte eine entsprechende Impfung (Hepatitis A und Hepatitis B) in Erwägung gezogen werden.

Es wird darauf hingewiesen, dass gemäß Transfusionsgesetz bei jeder Behandlung eines Patienten mit Anbinex® der Produktname und die Chargenbezeichnung dokumentiert werden müssen, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der verwendeten Charge sicherzustellen.

Folgende Laboruntersuchungen sind bei gemeinsamer Gabe von Antithrombin und Heparin sinnvoll:

- Um die Heparindosis anzupassen und zur Vermeidung einer überschießenden Gerinnungshemmung, sollten regelmäßige

Kontrollen (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.

Anbinox® 500 I.E. enthält 1,45 mmol Natrium pro 10 ml Lösung. Anbinox® 1000 I.E. enthält 2,90 mmol Natrium pro 20 ml Lösung. Dies muss bei Patienten, die eine natriumarme Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden.

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: 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 deshalb engmaschig überprüft werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Erfahrung zur Sicherheit des Einsatzes von Antithrombin-Produkten während der Schwangerschaft ist begrenzt.

Unter Berücksichtigung des erhöhten Risikos thromboembolischer Ereignisse während der Schwangerschaft kann Anbinox® schwangeren und stillenden Frauen mit Antithrombin-Mangel bei eindeutiger Indikationsstellung verabreicht werden.

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

Anbinox® hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit Anbinox® bzw. dem Vorläuferprodukt wurden keine Nebenwirkungen berichtet.

Generell können bei der Behandlung mit Antithrombin vom Menschen folgende Nebenwirkungen auftreten: Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (wie z. B.

Quincke-Ödem, Brennen und Stechen an der Einstichstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerz, Quaddeln, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Ruhelosigkeit, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen, Giemen) wurden selten beobachtet. Diese Reaktionen können in einigen Fällen zu schwerer Anaphylaxie (mit Schock) führen. Beim Auftreten von Schocksymptomen, sind die aktuellen medizinischen Empfehlungen für Schocktherapie zu befolgen.

In seltenen Fällen wurde Fieber beobachtet.

Informationen zur Sicherheit hinsichtlich übertragbarer Krankheiten: siehe 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-Straße 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 Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Antithrombin ist ein Glykoprotein von 58 kD und 432 Aminosäuren und gehört zur Gruppe der Serpine (Serinprotease-Inhibitoren). Es ist einer der wichtigsten Inhibitoren der Blutgerinnung. Die am stärksten inhibierten Faktoren sind Thrombin und Faktor Xa, aber auch Faktoren der Kontaktaktivierung, des intrinsischen Systems sowie der Faktor VIIa/Gewebefaktor-Komplex werden gehemmt. Die Antithrombin-Aktivität wird durch Heparin deutlich erhöht und die antikoagulatorische Wirkung von Heparin ist abhängig von der Gegenwart Antithrombins.

Antithrombin enthält zwei funktionell wichtige Domänen. Die erste enthält das reaktive Zentrum und dient als Spaltstelle für Proteinasen wie Thrombin, eine Voraussetzung zur Bildung eines stabilen Proteinase-Inhibitor-Komplexes. Die zweite ist ein Glykosaminoglykan-Bindungsereich, der für die Wechselwirkung mit Heparin und verwandten Substanzen, welche die Hemmung von Thrombin verstärken, zuständig ist. Die Komplexe aus Inhibitor und Gerinnungsenzym werden über das retikuloendotheliale System abgebaut.

Die Antithrombin-Aktivität bei Erwachsenen beträgt 80–120 % und bei Neugeborenen ca. 40–60 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Studien zu Antithrombin zeigen eine mittlere Halbwertszeit von etwa 3 Tagen. Die Halbwertszeit kann bei gleichzeitiger Heparinbehandlung auf ca. 1,5 Tage absinken. In Zuständen hohen Verbrauchs kann sie sogar auf Stunden abfallen.

Folgende Ergebnisse wurden in einer klinischen Studie mit Anbinox® bei Patienten mit angeborenem Antithrombin-Mangel anhand eines unabhängigen Analysenmodells ermittelt:

- Incremental recovery: $1,3 \pm 0,2$ I.E./dl / I.E./kg mit einem Bereich von 1,1 bis 1,6 % (basierend auf der Aktivitätsbestimmung)
- Area under curve (AUC): $66,5 \pm 15,4$ I.E. h/l
- Terminale Halbwertszeit: $98,1 \pm 45,0$ h (basierend auf der Aktivitätsbestimmung)
- Mean residence time (MRT): $121,7 \pm 52,1$ h
- Clearance: $0,931 \pm 0,214$ ml/h/kg.

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.

Studien zur chronischen Toxizität bei Tieren sind wegen der Bildung von Antikörpern nicht praktikabel.

Es wurden keine Anzeichen akuter Toxizität in Tiermodellen beschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Natriumcitrat, D-Mannitol, Wasser für Injektionszwecke (Lösungsmittel).

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Trockensubstanz:
3 Jahre.

Rekonstituierte Lösung:

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für 12 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wird das aufgelöste Produkt nicht sofort verwendet, so liegt die Verantwortung für die Gebrauchsdauer und die Bedingungen vor der Anwendung beim Anwender.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Anbinex® 500 I.E.:
Durchstechflasche (Typ II Glas, Brombutylstopfen) mit 500 I.E. Antithrombin (Trocken-
substanz) und Glasspritze (Typ I Glas, Brom-
butylstopfen) mit 10 ml Wasser für Injek-
tionszwecke (Lösungsmittel).

Anbinex® 1000 I.E.:
Durchstechflasche (Typ II Glas, Brombutyl-
stopfen) mit 1000 I.E. Antithrombin (Trocken-
substanz) und Glasspritze (Typ I Glas, Brom-
butylstopfen) mit 20 ml Wasser für Injek-
tionszwecke (Lösungsmittel).

Beigefügte Medizinprodukte zur Rekonsti-
tution von Anbinex® sind:
Microfilter, Transferadapter.

Jede Einzelpackung enthält: 1 Flasche mit
Lyophilisat, 1 vorgefüllte Spritze mit Wasser
für Injektionszwecke und Zubehör zur Re-
konstitution.

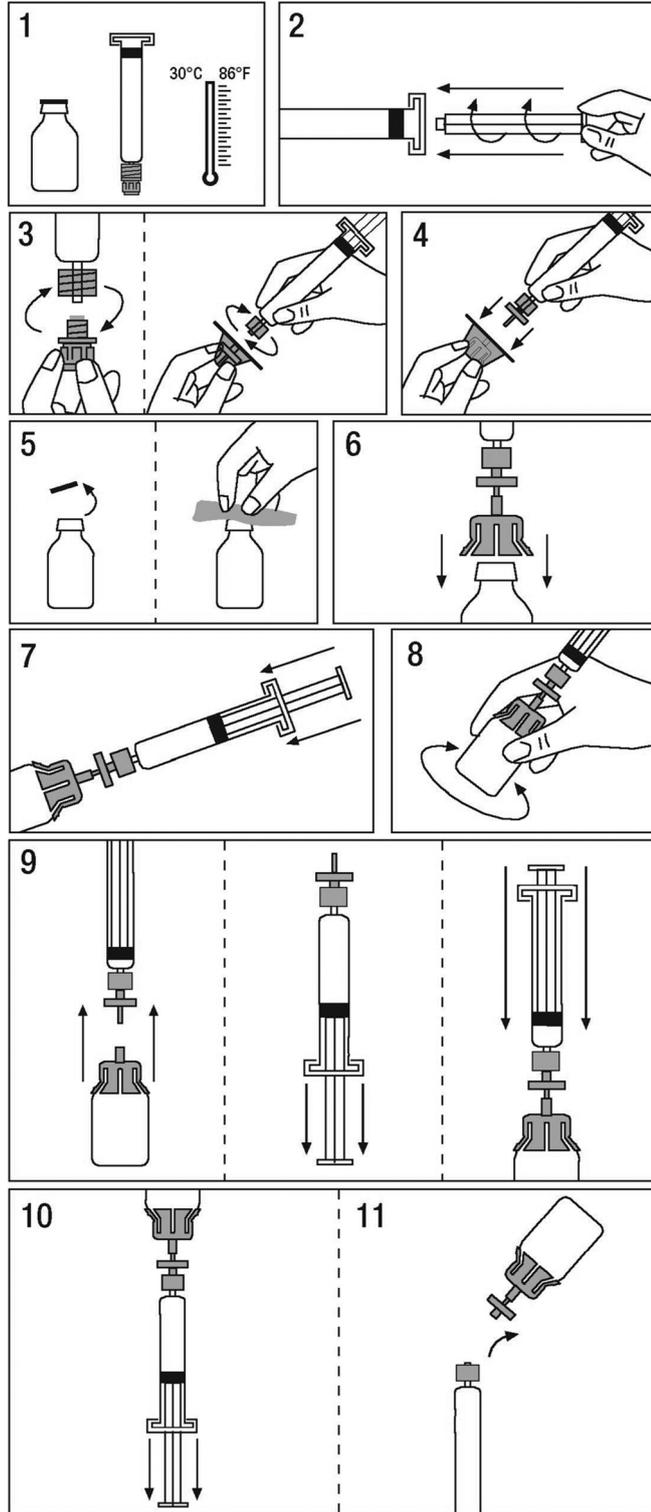
**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

Nach Ablauf des auf dem Etikett angegebe-
nen Verfalldatums darf Anbinex® nicht mehr
verwendet werden.

Das rekonstituierte Produkt sollte visuell auf
Partikel und Verfärbung geprüft werden. Die
Lösung sollte klar oder leicht opaleszent
sein. Keine Lösungen verwenden, die trübe
sind oder einen Bodensatz aufweisen.
Nicht verwendete Lösung darf nicht zur
späteren Anwendung aufbewahrt werden.

Herstellung der Injektionslösung:

1. Produktflasche und Spritze auf Raum-
temperatur bringen.
2. Kolben in die Spritze mit dem Lösungs-
mittel eindrehen, wobei die Plastikman-
schette in diesem Bereich unter keinen
Umständen entfernt werden darf.
3. Folie von der Filterverpackung abziehen.
Verschlusskappe von der Spritzenspitze
entfernen und Spritze auf den Filter dreh-
en.
4. Transferadapter aus der Verpackung
nehmen und auf die Spritze mit dem
Filter setzen.
5. Kunststoffdeckel von der Produktfla-
sche entfernen und den Gummistopfen
desinfizieren.
6. Gummistopfen der Produktflasche mit
der Kanüle des Transferadapters durch-
stechen.
7. Das gesamte Lösungsmittel wird nun
aus der Spritze in die Produktflasche
überführt.
8. Spritze mit Produktflasche vorsichtig
schwenken bis das Lyophilisat voll-
ständig gelöst ist.
9. Spritze mit Filter von der Produktflasche
mit Transferadapter trennen. Den Kol-
ben der Spritze zurückziehen, um eine
dem Gesamtvolumen der Lösung ver-
gleichbare Menge Luft aufzuziehen. Da-
nach wieder Spritze mit Filter und Pro-
duktflasche mit Transferadapter verbind-
en und Luft injizieren.



10. Produktflasche mit aufgesetzter Sprit-
ze umdrehen und Lösung in die Spritze
aufziehen.

11. Spritze (ohne Filter!) abnehmen und
Lösung langsam intravenös injizieren.
Die Infusionsgeschwindigkeit sollte
0,08 ml/kg/min nicht überschreiten.

Sämtliche Teile dürfen nicht wieder verwen-
det werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall-
material ist entsprechend den nationalen
Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG UND
HERSTELLER**

Zulassungsinhaber:
Grifols Deutschland GmbH
Colmarer Straße 22
60528 Frankfurt
Tel.: 069/660 593 100
Fax: 069/660 593 110
Hersteller:
Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 – Parets del Vallès
E-08150 Barcelona

8. ZULASSUNGSNUMMER

7812.00.00

**9. DATUM DER VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Juni 2006

10. STAND DER INFORMATION

02.2022

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/
APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

**12. HERKUNFTSLAND DES BLUT-
PLASMAS**

Das zur Herstellung von Anbinex® verwendete Blutplasma stammt aus den USA, Kanada, Deutschland, Österreich, Portugal, Slowakei, Tschechien, Ungarn.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt