

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Atenativ, poeder voor infusievloeistof 500 IE en 1000 IE

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

#### Werkzame bestanddeel

Humaan antitrombine III (500 IU, 1000 IU)

#### Kwantitatieve samenstelling

Wanneer de oplossing klaar is voor infusie bevat deze 50 IU humaan antitrombine per ml.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke injectieflacon van 500 IE bevat 36 mg natrium.

Elke injectieflacon van 1000 IE bevat 72 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Atenativ wordt geleverd als een gelyofiliseerd poeder. Het concentraat wordt intraveneus toegediend na reconstitutie met het bijgeleverde water voor injecties.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1. Therapeutische indicaties**

Profylaxe en behandeling van trombo-embolische complicaties bij een aangeboren of verworven tekort aan antitrombine III.

#### **4.2. Dosering en wijze van toediening**

Behandeling dient te gebeuren onder supervisie van specialisten met ervaring in het behandelen van patiënten met antitrombine deficiëntie.

#### Dosering

In geval van aangeboren deficiëntie moet de dosering per patiënt worden bepaald op basis van de familiale voorgeschiedenis van trombo-embolische incidenten, de huidige klinische risicofactoren en laboratoriumonderzoek.

De dosering en de duur van de substitutietherapie in geval van verworven deficiëntie zijn afhankelijk van het niveau van antitrombineactiviteit in plasma, de aanwezigheid van tekenen die wijzen op een verhoogde antitrombineproductie, onderliggende stoornissen en de ernst van de klinische toestand van de patiënt. De toe te dienen hoeveelheid en de frequentie van toediening moeten steeds per patiënt worden bepaald op basis van de klinische werkzaamheid en laboratoriumonderzoek.

De toegediende hoeveelheid antitrombine eenheden wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die verband houden met de huidige WHO-standaard voor antitrombine. De antitrombineactiviteit in plasma wordt uitgedrukt in procent (ten opzichte van normaal humaan plasma), of in Internationale Eenheden (ten opzichte van de Internationale Standaard voor antitrombine in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) antitrombineactiviteit komt overeen met de hoeveelheid antitrombine in één ml normaal humaan plasma. De berekening van de vereiste dosis antitrombine is gebaseerd op de bevinding dat 1 Internationale Eenheid (IE) antitrombine per kg lichaamsgewicht de antitrombineactiviteit in plasma met ongeveer 1% verhoogt.

De aanvangsdosis wordt met behulp van de volgende formule bepaald:

***Benodigde eenheden = lichaamsgewicht (kg) x [gewenste spiegel - actuele antitrombineactiviteit (%)].***

De gewenste antitrombineactiviteit in het begin van de behandeling is afhankelijk van de klinische toestand. Zodra de indicatie van antitrombinevervanging is vastgesteld, moet de dosering toereikend zijn om de gewenste antitrombineactiviteit te bereiken en een doeltreffend niveau van activiteit te handhaven. De dosering moet worden bepaald en worden gecontroleerd op basis van laboratoriumwaarden van de antitrombineactiviteit. Deze moet men minimaal twee keer per dag bepalen totdat de patiënt is gestabiliseerd, daarna één keer per dag en bij voorkeur onmiddellijk vóór de volgende infusie. Bij correctie van de dosering moet worden rekening gehouden met zowel de tekenen van een verhoogde antitrombineproductie (volgens de laboratoriumcontroles), als met de klinische evolutie. Een antitrombineactiviteit van meer dan 80% moet tijdens de volledige behandelingsperiode gehandhaafd blijven, tenzij klinische bijzonderheden een verschillend niveau van werkzaamheid zouden aantonen.

De gebruikelijke aanvangsdosis bij een aangeboren deficiëntie is 30-50 IE/kg.

Daarna moeten de dosering en de frequentie, alsook de duur van de behandeling op basis van de biologische gegevens en de klinische toestand worden aangepast.

Atenativ wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar vanwege onvoldoende gegevens.

#### Wijze van toediening

Los het preparaat op zoals beschreven in rubriek 6.6.

Het product moet intraveneus worden toegediend.

De infusiesnelheid bij volwassenen is 50 IU per minuut en dient niet groter te zijn dan 300 IE/min.

### **4.3. Contra-indicaties**

Eerder doorgemaakte allergische reactie op een van de bestanddelen van het product.

### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Net als bij alle intraveneuze producten die eiwit bevatten, kunnen er allergische overgevoeligheidsreacties optreden. Patiënten moeten nauwgezet worden gecontroleerd en zorgvuldig geobserveerd voor symptomen gedurende de infusie periode. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de eerste tekenen van overgevoeligheidsreacties, waaronder netelroos, generaliseerde urticaria, beklemd gevoel op de borst, kortademigheid, lage bloeddruk en

anafylaxie. Als deze symptomen optreden na toediening, moeten de patiënten contact opnemen met de behandelende arts.

Als allergische of anafylactische reacties optreden moet de injectie/infusie onmiddellijk worden gestopt. De toepasselijke richtlijnen voor de behandeling van shock moeten gevolgd worden.

Standaard maatregelen ter preventie van infecties door het gebruik van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma omvatten selectie van donoren, het testen van individuele donaties en ge-pooled plasma op specifieke markers van infectie en het aan het productieproces toevoegen van effectieve stappen voor de inactivatie / verwijdering van virussen. Desondanks kan bij de toediening van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma de mogelijkheid van overdracht van ziekteverwekkers niet helemaal worden uitgesloten. Dit geldt ook voor onbekende of opkomende virussen en andere ziekteverwekkers.

De genomen maatregelen worden als werkzaam beschouwd tegen ‘enveloped’ virussen zoals humaan immuundeficiëntie virus (HIV), Hepatitis B virus (HBV) en Hepatitis C virus (HCV), en tegen het ‘non-enveloped’ hepatitis A virus (HAV). De maatregelen zijn mogelijk minder doeltreffend tegen de ‘non-enveloped’ virussen zoals parvovirus B19. Infectie met parvovirus B19 kan ernstige gevolgen hebben voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en voor personen met immuundeficiëntie of verhoogde erythroïese (bijv. hemolytische anemie).

Er moet een geschikte vaccinatie (hepatitis A en B) worden overwogen bij patiënten die regelmatig uit humaan plasma bereide antitrombineconcentraten krijgen

Het wordt ten stelligste aanbevolen om de naam en het lotnummer van het product te registreren telkens als Atenativ wordt toegediend aan een patiënt, om een verband te houden tussen de patiënt en het gebruikte lot/charge.

Klinische en biologische bewaking wanneer antitrombine met heparine wordt gebruikt:

- om de heparinedosering aan te passen en een sterke verminderde stolbaarheid van het bloed te voorkomen, dient de mate van antistolling (aPTT en, indien van toepassing, anti-FXa-activiteit) regelmatig te worden gecontroleerd, met kleine intervallen en vooral gedurende de eerste minuten/uren na het begin van het antitrombinegebruik.
- dagelijkse meting van antitrombineniveaus om de individuele dosis aan te passen vanwege het risico van verlaging van de antitrombineniveaus door langdurige behandeling met niet-gefractioneerde heparine.

Dit geneesmiddel bevat 6,3-10,5 mmol (of 144,9-241,5 mg) natrium per dosis (30-50 IE/kg). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een beperkt natriumdiet.

Dit geneesmiddel bevat 36 mg (Atenativ 500) of 72 mg (Atenativ 1000) natrium per injectieflacon, wat equivalent is aan 1,8% of 3,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

#### *Pediatrische patiënten*

Gegevens van klinische onderzoeken en systematische evaluaties met betrekking tot het gebruik van antitrombine III voor de behandeling van premature zuigelingen in de niet-goedgekeurde indicatie van Infant Respiratory Distress Syndrome (IRDS) duiden op een verhoogd risico van intracranieële bloeding en mortaliteit terwijl het bij deze patiëntenpopulatie ontbreekt aan een bewezen gunstig effect.

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De werking van antitrombine wordt versterkt door heparine. Dit kan de halfwaardetijd van antitrombine sterk verminderen. Behandeling met heparine tijdens normalisatie van de antitrombine concentratie verhoogt het risico op bloedingen. De toediening van heparine aan een patiënt met een verhoogd bloedingsrisico dient zorgvuldig overwogen te worden. Wanneer wordt besloten om heparine te gebruiken, dient slechts een lage dosis standaardheparine toegediend te worden. De effecten op de coagulatieparameters en op de antitrombineconcentratie(activiteit) dienen nauwlettend te worden gecontroleerd.

#### 4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid van humaan antitrombine voor gebruik bij zwangerschap of bij het geven van borstvoeding is nog niet vastgesteld in gecontroleerde klinische onderzoeken. Experimentele dierstudies zijn niet voldoende om de veiligheid met betrekking tot reproductie, ontwikkeling van het embryo of de foetus, het verloop van de zwangerschap en de peri- en postnatale ontwikkeling te bepalen.

Humaan antitrombine is een normaal bestanddeel van humaan plasma en studies in zwangere vrouwen hebben niet aangetoond dat antitrombine het risico op foetale afwijkingen verhoogt, wanneer het tijdens het derde trimester van de zwangerschap wordt toegediend.

#### 4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

#### 4.8. Bijwerkingen

- Overgevoeligheidsreacties of allergische reacties (waaronder angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de plaats van infusie, rillingen, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, plaatselijke urticaria, hypotensie, lethargie, misselijkheid, rusteloosheid, tachycardie, een gevoel van beklemming op de borst, tintelingen, braken, piepende ademhaling) zijn zelden waargenomen en kunnen zich in sommige gevallen verder ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (waaronder shock).
- In zeldzame gevallen is koorts waargenomen.

De volgende tabel geeft een overzicht van bijwerkingen die uit de postmarketing ervaring van Atenativ afkomstig zijn (Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)).

MedDRA gecodeerd	Reactie
Immuunsysteemaandoeningen	anafylactische shock anafylactische reactie overgevoeligheid anafylactoïde reactie
Hartaandoeningen	tachycardie
Bloedvataandoeningen	hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	dyspneu
Huid- en onderhuidaandoeningen	urticaria allergische dermatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	rugpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pijn in de borst koorts reactie op de plaats van injectie

rood aanlopen hyperhidrose
-------------------------------

Diuretische en vasodilatoire effecten zijn waargenomen in enkele patiënten met ernstige gedissemineerde intravasale stolling

Voor de veiligheid wat overdraagbare agentia betreft, zie 4.4.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

### **4.9. Overdosering**

Er zijn geen symptomen van overdosering met antitrombine III bekend.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antitrombotische agentia: groep van heparinen, ATC-code: B01AB02

Antitrombine is een belangrijk coagulatieremmer in het bloed. De remmende werking is gebaseerd op de formatie van een covalente binding tussen antitrombine en het actieve centrum van serineproteasen. Deze remmer-coagulatie-enzymcomplexen worden verwijderd door het reticulo-endotheliale systeem. De factoren die het sterkst geremd worden zijn trombine en factor Xa, andere zijn de geactiveerde vormen van de factoren IX, XI en XII. Heparine werkt als een katalysator die de reactie versnelt.

De antitrombine-activiteit varieert van 80 - 100% in volwassenen en ongeveer de helft van de activiteit wordt gevonden in neonaten.

Atenativ wordt gedistribueerd en gemetaboliseerd op dezelfde manier als de fysiologische stof.

### **5.2. Farmacokinetische eigenschappen**

De biologische halfwaardetijd is ongeveer 3 dagen. Bij gelijktijdige behandeling met heparine kan de halfwaardetijd verminderen tot ongeveer 1,5 dagen. Bij situaties met een groot verbruik kan de halfwaardetijd verminderen tot enkele uren.

### **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Toxicologische eigenschappen

Humaan antitrombine is een normaal bestanddeel van humaan plasma. Single dose toxiciteits-studies zijn van een beperkte waarde en kunnen geen gegevens verstrekken met betrekking tot de vaststelling van toxische- of letale doses of een dosis-effect relatie.

Herhaalde doses toxiciteitsstudies in dieren zijn onuitvoerbaar en van geen waarde als gevolg van de ontwikkeling van antilichamen.

Associatie van antitrombine met embryo-foetale toxiciteit, oncogeen of mutageen potentieel is niet gerapporteerd.

Er zijn geen symptomen van acute toxiciteit beschreven in diersmodellen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1. Lijst van hulpstoffen

Atenativ	500 IU	1000 IU
Natriumchloride	90 mg	180 mg
humaan albumine	100 mg	200 mg
gestabiliseerd met acetyltryptofaan en caprylzuur	2 mg	4 mg
	1,5 mg	3 mg
Oplosmiddel		
Water voor injecties	10 ml	20 ml

### 6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid bekend.

### 6.3. Houdbaarheid

Atenativ is 3 jaar (bij 2-8° C) houdbaar en kan gebruikt worden tot de op de verpakking vermelde datum.

Fysisch-chemische stabiliteit van het gereconstitueerde product is aangetoond voor 48 uur bij kamertemperatuur.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product na reconstitutie onmiddellijk gebruikt worden. Als het gereconstitueerde product niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de condities en duur van bewaren voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en normaal gesproken niet langer dan 12 uur bij 2-8°C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

### 6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar Atenativ, buiten invloed van licht bij 2-8°C. Ongebruikte oplossing dient niet bewaard te worden. Gebruik Atenativ niet na de op de verpakking vermelde datum.

### 6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in een injectieflacon (type II glas) met stop (bromobutylrubber) en oplosmiddel in een injectieflacon (type I glas) met stop (bromobutylrubber)

Atenativ 500 IE: 1 injectieflacon met poeder (500 IE) en 1 injectieflacon met water voor injectie (10 ml)

Atenativ 1000 IE: 1 injectieflacon met poeder (1000 IE) en 1 injectieflacon met water voor injectie (20 ml)

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### 6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

De gelyofyliseerde droge substantie dient gereconstitueerd te worden in het aanbevolen oplosmiddel, dat van te voren op kamertemperatuur is gebracht. Producten die na reconstitutie nog enig residu vertonen dienen niet gebruikt te worden.

Atenativ is verenigbaar met isotone zoutoplossing (0,9% m/v) en isotone glucoseoplossing (5,0% m/v) in infusieflacons van glas en van plastic.

Niet gebruikte oplossing dient te worden vernietigd.

- 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Octapharma GmbH  
Elisabeth-Selbert-Str. 11  
D-40764 Langenfeld, Duitsland
  
- 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Atenativ is in het register ingeschreven onder RVG 17 400
  
- 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**  
Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 april 1996  
Verlenging van de vergunning: 11 april 2016
  
- 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**  
Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 25 oktober 2023