

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atenativ, 50 j.m./ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Atenativ to proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworów do infuzji zawierający liofilizowaną antytrombinę uzyskiwaną z osocza ludzkiego w ilości 500 lub 1000 jednostek na fiolkę.

Po rekonstytucji w 10 ml (500 j.m.), 20 ml (1000 j.m.) wody do wstrzykiwań produkt zawiera 50 j.m./ml antytrombiny ludzkiej pochodzącej z osocza.

Moc produktu leczniczego (j.m.) określono metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista Atenativ wynosi około 2,8 j.m./mg białka.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka 500 j.m. zawiera 35 mg sodu.

Każda fiolka 1000 j.m. zawiera 71 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

Atenativ występuje w postaci liofilizatu, jako biały lub prawie biały, higroskopijny, kruchy proszek. Rozpuszczalnikiem do odtworzenia liofilizowanego proszku jest woda do wstrzykiwań, która ma wygląd przezroczystego i bezbarwnego płynu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pacjenci z wrodzonym niedoborem.

- a) Profilaktyka zakrzepicy żył głębokich oraz choroba zakrzepowo-zatorowa w sytuacjach ryzyka klinicznego (szczególnie podczas zabiegów chirurgicznych lub podczas okresu okołoporodowego) w połączeniu z heparyną, o ile istnieją wskazania do jej podawania.
- b) Profilaktyka rozwoju zakrzepicy żył głębokich oraz choroby zakrzepowo-zatorowej w skojarzeniu z heparyną, zgodnie ze wskazaniami.

Pacjenci z nabytym niedoborem antytrombiny (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Atenativ jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Antytrombinę należy podawać wyłącznie pod nadzorem lekarza specjalisty ds. krzepnięcia.

Dawkowanie

We wrodzonym niedoborze, dawkę leku należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta z uwzględnieniem wywiadu rodzinnego pod kątem incydentów zatorowo-zakrzepowych, obecnych czynników ryzyka klinicznego oraz wyników badań laboratoryjnych.

Dawkowanie i czas trwania terapii substytucyjnej w nabytym niedoborze zależy od poziomu antytrombiny w osoczu, objawów zwiększonego zużycia, obecności choroby podstawowej i ciężkości stanu klinicznego pacjenta. Wielkość dawki oraz częstość podawania należy zawsze dostosowywać do skuteczności klinicznej i wyników badań laboratoryjnych w poszczególnych przypadkach.

Liczba podawanych jednostek antytrombiny jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), które są związane z aktualnym wzorcem WHO dla antytrombiny. Aktywność antytrombiny w osoczu jest wyrażona jako odsetek (względem prawidłowego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (odnoszących się do międzynarodowego wzorca dla antytrombiny w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności antytrombiny jest równoważna ilości antytrombiny w jednym ml prawidłowego osocza ludzkiego. Obliczenie wymaganej dawki antytrombiny opiera się na obserwacji, że 1 jednostka międzynarodowa (j.m.) antytrombiny na kilogram masy ciała zwiększa aktywność antytrombiny w osoczu o około 1% (współczynnik korekcyjny).

Początkowa dawka jest określana według następującego wzoru:

Wymagana liczba jednostek = masa ciała (kg) x (stężenie docelowe – faktyczna aktywność antytrombiny [%])

Początkowa docelowa aktywność antytrombiny zależy od sytuacji klinicznej. Gdy ustalone jest wskazanie do substytucji antytrombiny, dawka powinna być wystarczająca do osiągnięcia docelowej aktywności antytrombiny i utrzymywania skutecznego stężenia. Dawka powinna być określona i monitorowana na podstawie pomiarów laboratoryjnych aktywności antytrombiny, które należy wykonywać przynajmniej dwa razy na dobę do czasu, kiedy u pacjenta wystąpi stabilizacja, a następnie raz na dobę, najlepiej bezpośrednio przed kolejną infuzją. Korekta dawkowania powinna uwzględniać zarówno oznaki zwiększonego zużycia antytrombiny określone na podstawie wyników badań laboratoryjnych i przebiegu klinicznego. Podczas leczenia aktywność antytrombiny powinna być utrzymywana na poziomie powyżej 80%, o ile przesłanki kliniczne nie wskazywałyby zastosowanie innego skutecznego stężenia.

Zazwyczaj dawka początkowa we wrodzonym niedoborze wynosi 30–50 j.m./kg masy ciała.

Następnie dawkowanie i częstotliwość oraz czas trwania leczenia powinny być dostosowane do danych biologicznych i sytuacji klinicznej.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Atenativ u pacjentów z niewydolnością nerek lub zaburzeniami czynności wątroby.
Brak dostępnych danych.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Atenativ u dzieci.
Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.
Produkt należy podawać dożylnie.
Prędkość infuzji dla dorosłych pacjentów nie powinna przekraczać 300 j.m./min.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub zanieczyszczenia z procesu wytwarzania opisane w punkcie 5.3.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku nabytego niedoboru antytrombiny samo obniżenie poziomu antytrombiny, np. z powodu upośledzonej syntezy, nie powinno być powodem do substytucji, jeśli pacjent jest w stabilnym stanie klinicznym.

Podobnie jak w przypadku innych dożylnych produktów białkowych, istnieje ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Pacjentów należy ściśle monitorować i uważnie obserwować pojawienie się jakichkolwiek objawów niepożądanych podczas infuzji. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących wysypkę, uogólnioną pokrzywkę, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia krwi oraz anafilaksję.

W razie wystąpienia tych objawów po podaniu, pacjenci powinni natychmiast skontaktować się z lekarzem.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe postępowanie medyczne.

Standardowe środki zapobiegania zakażeniom z powodu stosowania produktów leczniczych przygotowanych z krwi lub osocza ludzkiego obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych donacji i pul osocza na obecność określonych markerów zakażenia oraz włączenie do procesu wytwarzania etapów skutecznej inaktywacji/usuwania wirusów. Mimo tego, w przypadku podawania produktów z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanymi lub nowo odkrytymi wirusów oraz innych patogenów. Podjęte środki są uznawane za skuteczne w przypadku wirusów otoczkowych, takich jak wirus ludzkiego niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) oraz bezotoczkowego wirus zapalenia wątroby typu A (HAV). Podjęte środki mogą mieć ograniczoną skuteczność w stosunku do wirusów bezotoczkowych, takich jak parwowirus B19. Zakażenie parwowirusem B19 może być groźne u kobiet w ciąży (zakażenie płodu) i osób z niedoborem odporności lub zwiększoną erytropoezą (np. niedokrwistość hemolityczna).

Należy rozważyć odpowiednie szczepienia (przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B) u pacjentów regularnie/wielokrotnie przyjmujących produkty antytrombiny pochodzącej z osocza ludzkiego.

Zdecydowanie zaleca się, by przy każdorazowym podaniu pacjentowi produktu Atenativ zapisać nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu.

Nadzór kliniczny i biologiczny podczas stosowania antytrombiny wraz z heparyną:

- Aby ustalić właściwą dawkę heparyny i uniknąć nadmiernego zmniejszenia krzepliwości, należy regularnie, a w szczególności w pierwszych minutach/godzinach od podania antytrombiny, oceniać skuteczność leczenia antykoagulacyjnego (APTT i w razie konieczności aktywność czynnika anty FXa).
- Codziennie oceniać poziom antytrombiny w celu ustalenia pojedynczej dawki z uwagi na ryzyko zmniejszenia poziomów antytrombiny podczas przedłużonego leczenia heparyną niefrakcjonowaną.

Ten produkt leczniczy zawiera 35 mg (Atenativ, 500 j.m.) lub 71 mg (Atenativ, 1000 j.m.) sodu na fiolkę, co odpowiada 1,8% lub 3,6% zalecanej przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Dzieci i młodzież

Dane z badań klinicznych i z systematycznych przeglądów dotyczących stosowania antytrombiny III u wcześniaków w niezatwierdzonym wskazaniu: leczenie zespołu niewydolności oddechowej noworodków (IRDS, ang. *Infant Respiratory Distress Syndrome*), świadczą o zwiększonym ryzyku krwawienia śródczaszkowego i zgonu, bez wykazywania korzystnego działania w tej grupie pacjentów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Heparyna: zastąpienie antytrombiny podczas leczenia heparyną w dawkach terapeutycznych zwiększa ryzyko krwawienia. Efekt leczenia antytrombiną zwiększa się znacząco przy podawaniu heparyny. Okres półtrwania antytrombiny może zostać w sposób istotny skrócony przy jednoczesnym leczeniu heparyną wskutek wzmożonego zużycia antytrombiny. Z tego względu jednoczesne podanie heparyny oraz antytrombiny u chorych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia wymaga monitorowania klinicznego i biologicznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak dostatecznych danych w zakresie stosowania produktów ludzkiej antytrombiny w okresie ciąży. Atenativ można podawać u kobiet z niedoborem antytrombiny w okresie ciąży i karmienia piersią jedynie w przypadku wyraźnych wskazań, uwzględniając zwiększone ryzyko zdarzeń zatorowo-zakrzepowych u tych chorych podczas ciąży.

Ciąża

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania antytrombiny u kobiet w ciąży. Dostępne dane nie wskazują szkodliwych skutków dla matki lub niemowlęcia. Badania na zwierzętach przeprowadzone na szczurach nie wykazały szkodliwego wpływu na przebieg porodu, rozwój zarodka/płodów i rozwój pourodzeniowy.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy antytrombina lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego dziecka. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub czy przerwać/wstrzymać się od leczenia produktem Atenativ, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak dostępnych informacji na temat możliwego wpływu antytrombiny na płodność mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Atenativ nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W rzadkich przypadkach obserwowano nadwrażliwość i reakcje alergiczne (do których mogą należeć obrzęk naczynioruchowy, pieczenie oraz świąd w miejscu podania, dreszcze, uderzenie krwi do głowy, uogólniona pokrzywka, ból głowy, wysypka, spadek ciśnienia krwi, letarg, nudności, niepokój, częstoskurcz, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty i świszczący oddech), które w pewnych przypadkach mogą rozwinąć się w reakcję anafilaktyczną (włącznie ze wstrząsem anafilaktycznym). Rzadko obserwowano gorączkę.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa wirusowego, patrz punkt 4.4.

Tabela poniżej zawiera omówienie działań niepożądanych, które zidentyfikowano podczas stosowania produktu leczniczego Atenativ. Ponieważ zgłaszanie działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu jest dobrowolne, a dane pochodzą z populacji o nieznanej wielkości, częstość tych działań niepożądanych została oceniona jako nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Kod MedDRA	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna Wstrząs anafilaktyczny Reakcja anafilaktoidalna Nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne	Lęk
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Krwawienie Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Alergiczne zapalenie skóry Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zaczerwienienie twarzy Gorączka Reakcja w miejscu podania Nadmierna potliwość

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania antytrombiny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki antytrombinowe, grupa heparyn, kod ATC: B01AB02

Antytrombina, glikoproteina składająca się z 432 aminokwasów, o masie 58 kD, należy do superrodziny serpin (inhibitorów proteazy serynowej). Jest jednym z najważniejszych naturalnych inhibitorów krzepnięcia krwi. W największym stopniu hamuje trombinę oraz czynnik Xa, ale także czynniki aktywacji przez kontakt, czynniki wewnątrzpochodnego toru aktywacji układu krzepnięcia oraz czynnik VIIa/kompleks czynnika tkankowego. Aktywność antytrombiny zwiększa się znacząco w obecności heparyny, natomiast efekt antykoagulacyjny heparyny zależy od obecności antytrombiny. Antytrombina zawiera dwie ważne czynnościowo domeny. Pierwsza zawiera centrum reaktywne i stanowi miejsce cięcia proteinaz, takich jak trombina, warunek wstępny tworzenia trwałego kompleksu proteinaza-inhibitor. Drugą jest domena wiążąca glikozaminoglikany, odpowiadająca za interakcje z heparyną i podobnymi substancjami, co przyspiesza hamowanie trombiny. Kompleksy inhibitor-enzym układu krzepnięcia są usuwane przez układ siateczkowo-śródbłonkowy. Prawidłowa aktywność antytrombiny u dorosłych wynosi 80-120%, a u noworodków kształtuje się na poziomie około 40-60%. We wrodzonym niedoborze antytrombiny odsetek ten wynosi około 50%. Poziom, na którym nabyty niedobór antytrombiny staje się istotny klinicznie, może być różny w zależności od etiologii. W obecności posocznicy poziom <50-60% wiąże się z gorszym wynikiem leczenia.

Istnieje kilka mniejszych badań dotyczących rozlanego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC), posocznicy, stanu przedrzucawkowego, terapii L-asparaginą ostrej białaczki limfoblastycznej, zamknięcia naczyń żylnych, zabiegów chirurgicznych z użyciem aparatury operacyjnych w krążeniu pozaustrojowym, w których wykazano, że podanie antytrombiny korzystnie wpływa na parametry krzepnięcia. Przy okazji tych badań nie przedstawiono przekonujących efektów w zakresie chorobowości i śmiertelności.

Badanie KyberSept, randomizowane, kontrolowane placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, prospektywne badanie fazy III, zdefiniowało populację pacjentów z posocznicą, u których terapia koncentratem antytrombiny w wysokiej dawce przynosi korzyści w zakresie przeżycia. Należą do nich pacjenci z posocznicą o wysokim ryzyku zgonu oraz pacjenci nieotrzymujący jednocześnie heparyny. Pacjenci, którzy mieli DIC lub wysokie ryzyko zgonu i nie otrzymywali jednocześnie heparyny, odnieśli jeszcze większą korzyść.

W badaniu KyberSept, 2314 pacjentów z posocznicą przydzielono losowo do otrzymywania 30 000 j.m. antytrombiny przez 4 dni (n=1157) lub placebo (n=1157). Analiza podgrupy 698 (698/2314) pacjentów (placebo=346; antytrombina=352), którzy nie otrzymywali jednocześnie heparyny podczas fazy leczenia (dzień 1-4), wykazała, że śmiertelność 28-dniowa była mniejsza dla antytrombiny niż placebo (37,8% wobec 43,6%; bezwzględna redukcja: 5,8%; współczynnik ryzyka: 0,860 [95% CI 0,725-1,019]), i zwiększyła się do dnia 90 (44,9% wobec 52,5%; bezwzględna redukcja: 7,6%; współczynnik ryzyka: 0,851 [0,735-0,987]). W tej podgrupie zidentyfikowano 563 pacjentów (placebo=277; antytrombina=286), dla których dostępne były wystarczające dane do stwierdzenia DIC. W punkcie początkowym 40,7% pacjentów (229/563) miało DIC. W porównaniu z placebo u pacjentów z DIC leczonych antytrombiną obserwowano istotną bezwzględną redukcję śmiertelności wynoszącą 14,6% (p=0,024) i 16,2% (p=0,015) odpowiednio w dniu 28 i 90.

W innej analizie podgrupy pacjentów z wysokim ryzykiem zgonu (przewidywana śmiertelność 30 - 60%) w momencie włączenia do badania (1008/2314; antytrombina=490; placebo =518) odsetek śmiertelności w dniu 28, 56 i 90 w grupie otrzymującej antytrombinę w porównaniu z placebo wynosił odpowiednio 36,9% wobec 40,7% (współczynnik ryzyka [95% CI], 0,907 [0,776-1,059]), 42,0% wobec 48,8% (0,859 [0,750-0,985]) i 45,5% wobec 51,6% (0,883 [0,777-1,005]).

U pacjentów, którzy nie otrzymywali jednocześnie heparyny (antytrombina=140 placebo=162), efekt leczenia na korzyść antytrombiny był wyraźniejszy niż u pacjentów, którzy otrzymywali jednocześnie heparynę. Bez jednoczesnego stosowania heparyny bezwzględna redukcja śmiertelności w grupie otrzymującej antytrombinę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo wynosiła 8,7% w dniu 28 (35,7% wobec 44,4% (współczynnik ryzyka 0,804; 95% CI 0,607-1,064)) i 12,3% w dniu 90 (42,8% wobec 55,1% (współczynnik ryzyka 0,776; 95% CI 0,614-0,986)).

W badaniu KyberSept duże krwawienia obserwowano u 5,7% grupy otrzymującej placebo (łącznie n=1155) w porównaniu z 10,0% pacjentów leczonych antytrombiną (łącznie n=1161), ryzyko względne (95% CI) = 1,75 (1,31-2,33). Dla podgrupy bez jednoczesnego stosowania heparyny różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (4,6% dla placebo (łącznie n=345) wobec 7,9% dla

antytrombiny (łącznie n=354), RR 1,71 (0,95-3,07)). W innych badaniach suplementacja antytrombiną nie była związana ze zwiększonym ryzykiem krwawienia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyczne badania preparatu Atenativ wykazały, że jego średni okres półtrwania biologicznego wynosi ok. 3 dni. Okres półtrwania może być skrócony do ok. 1,5 dnia w przypadku jednoczesnego podawania heparyny.

Okres półtrwania antytrombiny w osoczu może być skrócony do godzin w niektórych stanach klinicznych, w których występuje duże zużycie antytrombiny w nabytym niedoborze, np. w przypadku ciężkiej posocznicy i rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Atenativ zawiera śladowe ilości związków chemicznych, takich jak fosforan tributylu oraz oktoksynol, stosowanych podczas produkcji do inaktywacji wirusów. W badaniach nieklinicznych obserwowano wpływ tych zanieczyszczeń jedynie w przypadku ekspozycji, które znacząco przekraczały dopuszczalne maksimum, co wskazuje na niewielkie znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Atenativ:

- Sodu chlorek
- Ludzka albumina
- N-acetylotryptofan
- Kwas kaprylowy.

Rozpuszczalnik/rozcieńczalnik: woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata (fiolki do infuzji).

Roztwór po rekonstytucji może być przechowywany do 12 godzin w temperaturze pokojowej (15–25°C).

Po rekonstytucji produkt leczniczy wykazuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 48 godzin, jeżeli jest przechowywany w temperaturze od 2°C do 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli po rekonstytucji produkt nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik. Jeżeli proces rekonstytucji przeprowadzono w kontrolowanych warunkach aseptycznych, produkt leczniczy może być przechowywany w temperaturze od 2 do 8°C przez okres nie dłuższy niż 24 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Fiolki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C przez okres do jednego miesiąca, bez ponownego umieszczania go w tym okresie w lodówce. Jeżeli po tym czasie produkt nie zostanie zużyty, należy go wyrzucić.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek w fiolce (szkło typu II) z korkiem (guma bromobutyłowa) oraz rozpuszczalnik w fiolce (szkło typu I) z korkiem (guma bromobutyłowa)

Atenativ 500 j.m.: 1 fiolka z proszkiem (500 j.m.) oraz 1 fiolka z wodą do wstrzykiwań (10 ml)

Atenativ 1000 j.m.: 1 fiolka z proszkiem (1000 j.m.) oraz 1 fiolka z wodą do wstrzykiwań (20 ml)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Liofilizowany proszek jest odtwarzany w jałowej wodzie do wstrzykiwań.

Po rekonstytucji Atenativ można mieszać z izotonicznym roztworem chlorku sodu (9 mg/ml) i izotonicznym roztworem glukozy (50 mg/ml) w szklanych fiolkach do infuzji oraz plastikowych pojemnikach.

Produktu leczniczego Atenativ nie należy stosować po upływie daty ważności podanej na opakowaniu.

W typowej sytuacji roztwór jest klarowny lub lekko opalizujący. Nie należy stosować mętnych roztworów lub roztworów z osadem.

Czas rozpuszczania wynosi do 5 minut. Po sporządzeniu roztworu produkt należy zużyć możliwie jak najszybciej i nie później niż w ciągu 12 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze 15–25 C.

Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Octapharma (IP) SPRL
Route de Lennik 451
1070 Anderlecht
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14708

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.06.2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.07.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/01/2025