

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Atenativ®; 50 i.j./mL; prašak i rastvarač za rastvor za infuziju

INN: antitrombin III

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lek Atenativ se sastoji od praška i rastvarača za rastvor za infuziju koji sadrži 500 i.j. ili 1000 i.j. liofilizovanog antitrombina po bočici dobijenog iz humane plazme.

Lek sadrži 50 i.j./mL antitrombina dobijenog iz humane plazme kada se rekonstituiše sa priloženim rastvaračem (voda za injekcije), tj. 10 mL (500 i.j.), 20 mL (1000 i.j.).

Jačina (i.j.) se određuje pomoću hromogenog testa opisanog u Evropskoj farmakopeji. Specifična aktivnost leka Atenativ iznosi približno 2,8 i.j./mg proteina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Atenativ, 50 i.j./mL, prašak i rastvarač za rastvor za infuziju (500 i.j.)

Jedna bočica sadrži 35 mg natrijuma.

Atenativ, 50 i.j./mL, prašak i rastvarač za rastvor za infuziju (1000 i.j.)

Jedna bočica sadrži 71 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za infuziju.

Lek Atenativ je bela ili skoro bela, higroskopna trošna masa ili prašak u liofilizovanom obliku.

Rastvarač za rekonstituciju liofilizovanog praška sadrži vodu za injekcije koja je bistra i bezbojna tečnost.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Pacijenti sa kongenitalnom deficijencijom antitrombina III.

- a) Profilaksa tromboze dubokih vena i tromboembolije u klinički rizičnim situacijama (naročito tokom hirurške intervencije ili tokom peripartalnog perioda), uz dodatak heparina ukoliko je indikovano.
- b) Prevencija progresije tromboze dubokih vena i tromboembolije, uz dodatak heparina ukoliko je indikovano.

Pacijenti sa stečenom deficijencijom antitrombina III (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Lek Atenativ je indikovano kod odraslih osoba.

4.2. Doziranje i način primene

Antitrombin treba primenjivati samo uz konsultaciju sa hematologom.

Doziranje

Kod kongenitalne deficijencije, dozu treba odrediti pojedinačno za svakog pacijenta, uzimajući u obzir porodičnu anamnezu vezano za tromboembolijske događaje, prisutne kliničke faktore rizika i laboratorijske analize.

Doza i trajanje supstitucione terapije kod stečene deficijencije zavise od vrednosti antitrombina u plazmi, prisustva znakova povećane potrošnje antitrombina, osnovnog poremećaja i težine kliničkog stanja. Količina primenjenog leka i učestalost primene uvek moraju biti zasnovane na kliničkoj efikasnosti i laboratorijskoj proceni u svakom pojedinačnom slučaju.

Broj primenjenih jedinica antitrombina izražava se u internacionalnim jedinicama (i.j.), koje su povezane sa važećim standardom Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za antitrombin. Aktivnost antitrombina u plazmi izražava se kao procenat (u odnosu na normalnu humanu plazmu) ili u internacionalnim jedinicama (u odnosu na Internacionalni standard za antitrombin u plazmi).

Jedna internacionalna jedinica (i.j.) aktivnosti antitrombina ekvivalentna je količini antitrombina u 1 mL normalne humane plazme. Izračunavanje potrebne doze antitrombina zasniva se na empirijskom nalazu da jedna internacionalna jedinica (i.j.) antitrombina po kg telesne mase povećava aktivnost antitrombina u plazmi za približno 1% (korekcionni faktor).

Početna doza se određuje prema sledećoj formuli.

Potreban broj jedinica = telesna masa (kg) x (ciljna vrednost - trenutna aktivnost antitrombina [%]).

Početna ciljna vrednost aktivnosti antitrombina zavisi od kliničkog stanja. Kada se utvrdi indikacija za nadoknadu antitrombina, doza bi trebalo da bude dovoljna za postizanje ciljne aktivnosti antitrombina i za njeno održavanje na efektivnom nivou. Dozu treba određivati i pratiti pomoću laboratorijskog merenja aktivnosti antitrombina, koje je potrebno sprovoditi najmanje dva puta dnevno sve dok se stanje pacijenta ne stabilizuje, a zatim svakodnevno, poželjno neposredno pre naredne infuzije. Prilikom korekcije doze treba uzeti u obzir znakove povećanja potrošnje antitrombina zasnovane na laboratorijskim kontrolama i klinički tok. Aktivnost antitrombina treba održavati iznad 80% tokom trajanja lečenja, izuzev u slučaju kada klinički podaci zahtevaju drugi nivo efektivnosti.

Uobičajena početna doza kod kongenitalne deficijencije iznosi 30-50 i.j./kg.

Nakon toga, dozu, učestalost doziranja i trajanje lečenja treba prilagoditi u skladu sa biološkim podacima i kliničkom situacijom.

Posebne populacije

Insuficijencija bubrega i jetre

Bezbednost i efikasnost leka Atenativ kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega ili oštećenjem jetre nisu utvrđene.

Nema dostupnih podataka.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Atenativ kod dece nije utvrđena.

Nema dostupnih podataka.

Način primene

Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene, videti odeljak 6.6.

Lek treba primeniti intravenskim putem.

Brzina infuzije kod odraslih osoba ne treba da bude veća od 300 i.j./min.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 ili ostatke nakon procesa proizvodnje kako je navedeno u odeljku 5.3.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U slučaju stečene deficijencije antitrombina, generalno, samo smanjena vrednost antitrombina, npr. zbog poremećene sinteze, ne bi trebalo da bude razlog za supstituciju, kada je pacijent u stabilnom kliničkom stanju.

Kao i kod drugih intravenskih proteinskih lekova, moguće su reakcije preosetljivosti alergijskog tipa.

Stanje pacijenata se mora detaljno i pažljivo pratiti i posmatrati radi uočavanja bilo kakvih simptoma tokom trajanja infuzije. Pacijenti moraju biti informisani o ranim znacima reakcija preosetljivosti koji uključuju koprivnjaču, generalizovanu urtikariju, stezanje u grudima, zviždanje u grudima, hipotenziju i anafilaksu.

Ukoliko se ovi simptomi jave nakon primene leka, potrebno je da se pacijenti obrate svom lekaru.

U slučaju šoka, potrebno je primeniti standardnu medicinsku terapiju.

Standardne mere prevencije infekcija koje se mogu dobiti upotrebom lekova proizvedenih iz humane krvi ili plazme uključuju pažljivu selekciju donora, testiranje pojedinačnih donacija i pulova plazme u cilju otkrivanja specifičnih markera infekcije, kao i uključivanje efikasnih koraka u proizvodnji za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Uprkos ovim merama, kada se primenjuju lekovi proizvedeni iz humane krvi ili plazme, mogućnost prenošenja infekcija ne može biti u potpunosti isključena. Ovo se takođe odnosi na nepoznate ili novootkrivene viruse i druge patogene.

Smatra se da su preduzete mere efikasne u uklanjanju virusa sa omotačem kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), hepatitis B virus (HBV) i hepatitis C virus (HCV), kao i protiv hepatitis A virusa (HAV) bez omotača. Mere koje se preduzimaju mogu imati ograničeno delovanje protiv virusa bez omotača kao što je parvovirus B19. Infekcija parvovirusom B19 može biti ozbiljna kod trudnica (infekcija fetusa) i kod pojedinaca sa imunodeficijencijom ili povećanom ertitropoezom (npr. hemolitička anemija).

Treba razmotriti odgovarajuću vakcinaciju (hepatitis A i B) kod pacijenata koji redovno/ponovljeno primaju lekove koji sadrže antitrombin, poreklom iz humane plazme.

Strogo se preporučuje da se zabeleži ime i broj serije leka svaki put kada se lek Atenativ primenjuje pacijentu, kako bi se održala veza između pacijenta i serije primljenog leka.

Kliničko i biološko praćenje pri istovremenoj primeni antitrombina i heparina:

- da bi se prilagodila doza heparina i izbegla prekomerna hipokoagulabilnost, potrebno je redovno kontrolisati obim antikoagulacije (aPPT, i gde je potrebno anti-FXa aktivnost), u kratkim intervalima, a posebno u prvim minutima/satima nakon započete primene antitrombina.
- dnevno određivanje koncentracije antitrombina, u cilju prilagođavanja individualne doze, zbog rizika od smanjenja koncentracije antitrombina tokom produžene terapije sa nefrakcionisanim heparinom.

Atenativ, 50 i.j./mL, prašak i rastvarač za rastvor za infuziju, (500 i.j.):

Ovaj lek sadrži 35 mg natrijuma po bočici, što je ekvivalentno 1,8% od maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma za odraslu osobu, prema preporukama SZO.

Atenativ, 50 i.j./mL, prašak i rastvarač za rastvor za infuziju, (1000 i.j.):

Ovaj lek sadrži 71 mg natrijuma po bočici, što je ekvivalentno 3,6% od maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma za odraslu osobu, prema preporukama SZO.

Pedijatrijska populacija

Podaci iz kliničkih ispitivanja i sistematskih pregleda o primeni antitrombina III kod prevremeno rođenih beba u terapiji neodobrene indikacije respiratornog distres sindroma novorođenčadi (IRDS) ukazuju da postoji povećan rizik od intrakranijalnog krvarenja i mortaliteta uz odsustvo dokazane koristi u ovoj populaciji pacijenata.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Heparin: nadoknada antitrombina tokom primene heparina u terapijskim dozama može povećati rizik od krvarenja. Heparin u velikoj meri pojačava dejstvo antitrombina. Poluvreme eliminacije antitrombina može biti značajno smanjeno pri istovremenoj terapiji sa heparinom zbog ubrzane potrošnje antitrombina. Stoga istovremena primena heparina i antitrombina kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja mora biti praćena klinički i biološki.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Iskustvo vezano za bezbednost upotrebe humanog antitrombina tokom trudnoće je ograničeno. Lek Atenativ treba primenjivati tokom trudnoće i dojenja ženama sa nedostatkom antitrombina samo kada je to jasno indikovano, uzimajući u obzir da trudnoća donosi dodatni rizik od tromboembolijskih događaja kod ovih pacijenata.

Trudnoća

Podaci o upotrebi antitrombina kod trudnica su ograničeni. Dostupni podaci ne ukazuju na štetne efekte na majku ili bebu. Studije na životinjama sprovedene na pacovima nisu pokazale štetne efekte na porođaj, embrionalni/fetalni i postnatalni razvoj.

Dojenje

Nije poznato da li se antitrombin ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik po odojče. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija lekom Atenativ mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom Atenativ za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o mogućem uticaju antitrombina na plodnost muškaraca i žena.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Atenativ nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Reakcije preosetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu da uključe angioedem, žarenje i peckanje na mestu primene infuzije, drhtavicu, nalete crvenila, generalizovanu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, uznemirenost, tahikardiju, stezanje u grudima, trnjenje, povraćanje, zviždanje u grudima) zabeležene su retko, a u nekim slučajevima mogu da se razviju u tešku anafilaksu (uključujući šok). U retkim slučajevima zabeležena je povišena telesna temperatura.

Za informacije o bezbednosti od virusa videti odeljak 4.4.

Tabela u nastavku teksta daje pregled neželjenih reakcija na lek koje su identifikovane tokom primene leka Atenativ. Zbog toga što je izveštavanje o neželjenim reakcijama nakon stavljanja leka u promet dobrovoljno i zbog toga što podaci dolaze iz populacije čija se veličina ne može precizno odrediti, učestalost ovih neželjenih reakcija na lek procenjena je kao nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka):

MedDRA klasa organa	Neželjena reakcija
Poremećaji imunskog sistema	Anafilaktička reakcija Anafilaktički šok Anafilaktoidna reakcija Preosetljivost
Psihijatrijski poremećaji	Anksiozost

Poremećaji nervnog sistema	Vertigo
Kardiološki poremećaji	Tahikardija
Vaskularni poremećaji	Krvarenje Hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispneja
Gastrointestinalni poremećaji	Bol u stomaku Dijareja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alergijski dermatitis Urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u leđima
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Naleti crvenila Povišena telesna temperatura Reakcija na mestu injekcije Hiperhidroza

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu zabeleženi nikakvi simptomi predoziranja kod upotrebe antitrombina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antitrombotička sredstva (antikoagulansi), heparinski antikoagulansi

ATC šifra: B01AB02

Antitrombin, glikoprotein sa 432 aminokiseline od 58 kD, pripada grupi serpina (inhibitor serin proteaze). On je jedan od najvažnijih prirodnih inhibitora koagulacije krvi. Faktori koji su najsnažnije inhibirani su trombin i faktor Xa, ali takođe i faktori kontaktne aktivacije, intrinzički sistem i kompleks faktor VIIa/tkivni faktor. Aktivnost antitrombina u velikoj meri pojačava heparin, a antikoagulaciono dejstvo heparina zavisi od prisustva antitrombina. Antitrombin ima dva funkcionalno značajna domena. Prvi sadrži reaktivni centar i obezbeđuje mesto cepanja za proteinaze kao što je trombin, što je preduslov za formiranje stabilnog kompleksa proteinaza-inhibitor. Drugi je domen za vezivanje glikozaminoglikana koji je odgovoran za interakciju sa heparinom i srodnim supstancama, što ubrzava inhibiciju trombina. Kompleksi inhibitor-koagulacioni enzim se eliminišu putem retikuloendotelijalnog sistema. Aktivnost antitrombina kod odraslih iznosi 80-120% dok su nivoi kod novorođenčadi oko 40-60%. Kod kongenitalne deficijencije antitrombina

ona iznosi oko 50%. Nivo na kom stečena deficijencija antitrombina postaje klinički važna može varirati u zavisnosti od etiologije. U prisustvu sepse, nivoi od <50–60% su povezani sa lošim ishodom.

Postoji nekoliko manjih studija o sindromu diseminovane intravaskularne koagulacije (DIC), sepsi, preeklampsiji, terapiji akutne limfoblastne leukemije L-asparaginazom, venookluzivnoj bolesti, hirurškim zahvatima pri kojima se koristi aparat srce-pluća, u kojima je primena antitrombina pokazala pozitivno delovanje na parametre koagulacije. U ovim studijama nisu dokazana ubedljiva dejstva na morbiditet i mortalitet.

KyberSept studija, randomizovana, placebom kontrolisana, dvostruko slepa, prospektivna studija faze III, definisala je populacije pacijenata sa sepsom kod kojih terapija velikim dozama koncentrata antitrombina ima pozitivan uticaj na preživljavanje. One uključuju septičke pacijente sa velikim rizikom od smrti i pacijente koji istovremeno ne primaju heparin. Pacijenti koji su imali DIC ili visok rizik od smrti i nisu istovremeno primali heparin imali su još više koristi.

U KyberSept studiji, 2314 pacijenata sa sepsom je randomizovano da primi ili 30 000 i.j. antitrombina tokom 4 dana (n=1157) ili placebo (n=1157). Analiza podgrupe od 698 (698/2314) pacijenata (placebo=346; antitrombin=352) koji nisu istovremeno primali heparin u fazi lečenja (1 - 4. dan) otkrila je da je 28-dnevni mortalitet manji sa antitrombinom nego sa placebom (37,8% prema 43,6%; apsolutno smanjenje: 5,8%; odnos rizika: 0,860 [95% interval pouzdanosti (CI) 0,725-1,019]), što se povećavalo do 90. dana (44,9% prema 52,5%; apsolutno smanjenje: 7,6%; odnos rizika: 0,851 [0,735-0,987]). U okviru ove podgrupe identifikovana su 563 pacijenta (placebo=277; antitrombin=286) koji su imali dovoljno podataka za određivanje DIC. Na početku, 40,7% pacijenata (229/563) imalo je DIC. U poređenju sa placebom, pacijenti sa DIC koji su lečeni antitrombinom imali su značajno apsolutno smanjenje mortaliteta od 14,6% (p=0,024) nakon 28 dana i od 16,2% (p=0,015) nakon 90 dana.

U drugoj analizi podgrupe pacijenata sa velikim rizikom od smrti (predviđeni mortalitet od 30 - 60%) pri ulasku u studiju (1008/2314; antitrombin=490; placebo =518), stopa mortaliteta nakon 28, 56 i 90 dana u grupi lečenoj antitrombinom u odnosu na placebo bila je, redom, 36,9% naspram 40,7% (odnos rizika [95% CI], 0,907 [0,776 -1,059]), 42,0% naspram 48,8% (0,859 [0,750-0,985] i 45,5% naspram 51,6% (0,883 [0,777-1,005])). Kod pacijenata koji nisu istovremeno primali heparin (antitrombin=140, placebo=162), efekat lečenja u korist antitrombina bio je izraženiji nego kod pacijenata koji su istovremeno primali heparin. Bez istovremenog heparina, apsolutno smanjenje mortaliteta u grupi koja je uzimala antitrombin u odnosu na placebo grupu iznosilo je 8,7% za 28 dana (35,7% naspram 44,4% (odnos rizika 0,804; 95% CI 0,607-1,064)) i 12,3% za 90 dana (42,8% naspram 55,1% (odnos rizika 0,776; 95% CI 0,614-0,986)).

U KyberSept studiji, pojava velikih krvarenja je primećena kod 5,7% pacijenata u placebo grupi (ukupno n=1155) naspram 10,0% subjekata lečenih antitrombinom (ukupno n=1161), relativni rizik (95% CI) = 1,75 (1,31-2,33). Za podgrupu koja nije istovremeno primala heparin, razlika nije dostigla statističku značajnost (4,6% za placebo (ukupno n=345) naspram 7,9% za antitrombin (ukupno n=354), relativni rizik (RR) 1,71 (0,95-3,07)). U drugim studijama, suplementacija antitrombina nije bila povezana sa povećanim rizikom od krvarenja.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetičke studije sa lekom Atenativ su pokazale da je prosečno biološko poluvreme eliminacije oko 3 dana. Poluvreme eliminacije se može skratiti na približno 1,5 dan ukoliko se istovremeno primenjuje terapija heparinom.

Poluvreme eliminacije antitrombina iz plazme može se smanjiti na sate u određenim kliničkim stanjima velike potrošnje kod stečenog nedostatka antitrombina, npr. teška sepsa i diseminovana intravaskularna koagulacija.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Lek Atenativ sadrži u tragovima supstance tributil-fosfat i oktaksinol, koje se koriste za inaktivaciju virusa tokom procesa proizvodnje. U pretkliničkim studijama efekti ovih nečistoća primećeni su samo pri izlaganjima koja se smatraju dovoljno velikim u odnosu na maksimalnu izloženost kod ljudi, što ukazuje na malu kliničku relevantnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid;
Humani albumin;
N-acetiltriptofan;
Kaprilna kiselina.

Rastvarač: voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek ne treba mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine (bočica za infuziju).

Rekonstituisani rastvor može se čuvati do 12 sati na sobnoj temperaturi (15 do 25 °C).

Hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog rastvora je pokazana tokom 48 sati na 2 do 30°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, lek treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, za vreme čuvanja i uslove čuvanja pre upotrebe biće odgovoran korisnik, a obično to ne treba da bude duže od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim ukoliko rekonstitucija nije obavljena u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2°C-8°C). Bočice držati u kartonskoj kutiji radi zaštite od svetlosti.

Tokom roka upotrebe ovaj lek se može čuvati na temperaturi do 25°C do mesec dana, bez ponovnog stavljanja u frižider tokom tog perioda, a ukoliko se nakon tog perioda ne upotrebi mora se baciti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je za:

Prašak: bočica (staklo tipa II) sa zatvaračem (brombutil guma);

Rastvarač: bočica (staklo tipa I) sa zatvaračem (brombutil guma).

Atenativ, 50 i.j./mL, prašak i rastvarač za rastvor za infuziju, (500 i.j.):

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa praškom (500 i.j.) i 1 bočica sa vodom za injekcije (10 mL) i Uputstvo za lek;

Atenativ, 50 i.j./mL, prašak i rastvarač za rastvor za infuziju, (1000 i.j.):

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa praškom (1000 i.j.) i 1 bočica sa vodom za injekcije (20 mL) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Liofilizovani prašak se rekonstituiše u sterilnoj vodi za injekcije.

Lek Atenativ se nakon rekonstitucije može pomešati sa izotoničnim rastvorom natrijum-hlorida (9 mg/mL) i/ili izotoničnim rastvorom glukoze (50 mg/mL) u staklenim bočicama za infuziju ili u plastičnim kontejnerima.

Lek Atenativ ne treba koristiti nakon isteka roka upotrebe navedenog na pakovanju.

Normalno, rastvor je bistar ili blago opalescentan. Nemojte koristiti rastvore koji su zamućeni ili sadrže talog.

Rekonstitucija traje najduže 5 minuta. Nakon rekonstitucije lek treba iskoristiti što je pre moguće i u roku od 12 sati kada se čuva na 15 do 25 °C.

Odbacite sav neiskorišćen rastvor.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

PREDSTAVNIŠTVO OCTAPHARMA AG BEOGRAD-VOŽDOVAC

Koste Jovanovića 53, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Atenativ, 50 i.j./mL, prašak i rastvarač za rastvor za infuziju, (500 i.j.): 000457284 2023

Atenativ, 50 i.j./mL, prašak i rastvarač za rastvor za infuziju, (1000 i.j.): 000457285 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 06.09.2013.

Datum obnove dozvole: 28.08.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2024.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci br: 004045280 2025 59010 003 000 515 052 04 001 od 15.10.2025.