ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atenativ 1 000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Atenativ ist erhältlich als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung und enthält pro Durchstechflasche 1 000 I.E. lyophilisiertes, aus humanem Plasma isoliertes Antithrombin III.

Das Produkt enthält 50 I.E./ml aus humanem Plasma isoliertes Antithrombin III, wenn es mit der beigefügten Lösung (20 ml Wasser für Injektionszwecke) rekonstituiert wurde.

Die Bestimmung der Aktivität (I.E.) wird mittels der chromogenen Methode gemäß Europäischem Arzneibuch durchgeführt. Die spezifische Aktivität von Atenativ beträgt ca. 2,8 I.E./mg Protein.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Durchstechflasche zu 1 000 I.E. enthält 71 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.
Atenativ wird in gefriergetrockneter Form als weiße oder fast weiße, hygroskopische, leicht körnige Masse oder Pulver geliefert. Das Lösungsmittel zur Rekonstitution des lyophilisierten Pulvers ist Wasser für Injektionszwecke, eine klare und farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Patienten mit angeborenem Mangel.
a) Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Thromboembolie in klinischen Risikosituationen (insbesondere bei operativen Eingriffen oder während der Geburt), in Verbindung mit Heparin soweit dies indiziert ist.
b) Verhinderung des Fortschreitens von tiefen Venenthrombosen und von Thromboembolien in Verbindung mit Heparin soweit dies indiziert ist.

Bei Patienten mit erworbenem Antithrombin-Mangel (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Atenativ wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Antithrombin darf nur in Absprache mit einem Gerinnungsspezialisten verabreicht werden.

Dosierung

Bei angeborenem Mangel muss die Dosierung individuell für jeden Patienten unter Berücksichtigung seiner Familienanamnese hinsichtlich thromboembolischer Episoden, der gegenwärtigen klinischen Risikofaktoren und der Laborergebnisse erfolgen.

Die Dosierung und Dauer der Substitutionsbehandlung bei erworbenem Mangel hängen vom Antithrombin-Plasmaspiegel, von Anzeichen erhöhten Verbrauchs, der zu Grunde liegenden Erkrankung und der Schwere der klinischen Symptome ab. Die zu verabreichende Menge und die Häufigkeit der Verabreichung sind stets basierend auf der klinischen Wirksamkeit und auf den Laborwerten im Einzelfall festzulegen.

Die Anzahl der verabreichten Antithrombin-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, bezogen auf den aktuellen WHO-Standard für Antithrombin. 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-Aktivität entspricht der Menge Antithrombin in einem ml normalen menschlichen Plasmas. Die Berechnung der erforderlichen Dosis von Antithrombin basiert auf dem empirischen Befund, dass 1 Internationale Einheit (I.E.) Antithrombin pro kg Körpergewicht die Antithrombin-Aktivität im Plasma um ca. 1 % (Korrekturfaktor) erhöht.

Die Anfangsdosis wird mit folgender Formel berechnet:
Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) × (Zielwert – tatsächliche Antithrombin-Aktivität [%]).

Die angestrebte anfängliche Antithrombin-Aktivität hängt von der klinischen Situation ab. Ist die Indikation für die Antithrombin-Substitution eindeutig geklärt, sollte die Dosis ausreichend sein, um die angestrebte Antithrombin-Aktivität zu erreichen und einen wirksamen Spiegel zu erhalten. Die Dosierung sollte auf Basis der im Labor bestimmten Antithrombin-Aktivität festgesetzt und überwacht werden – bis zur Stabilisierung des Patienten mindestens zweimal täglich, danach einmal täglich, bevorzugt unmittelbar vor der nächsten Injektion. Bei einer Korrektur der Dosierung sollten sowohl Anzeichen eines erhöhten Antithrombin-Umsatzes gemäß den Laborkontrollen als auch der klinische Verlauf berücksichtigt werden. Für die Dauer der Behandlung sollte eine Antithrombin-Aktivität über 80 % aufrechterhalten werden, es sei denn, klinische Besonderheiten erfordern einen anderen effektiven Spiegel.

Die übliche Anfangsdosis bei angeborenem Antithrombin-Mangel liegt bei 30 bis 50 I.E./kg.
Danach müssen die Dosis und Häufigkeit sowie die Dauer der Behandlung an die biologischen Daten und die klinische Situation angepasst werden.

Besondere Patientengruppen

Nieren- und Leberfunktionsstörungen
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Atenativ bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Leberfunktionsstörung ist nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Atenativ bei Kindern ist nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.
Das Arzneimittel wird intravenös verabreicht.
Die Infusionsgeschwindigkeit bei Erwachsenen darf 300 I.E./min nicht überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Rückstände aus dem Herstellungsprozess wie beschrieben in Abschnitt 5.3.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Falle eines erworbenen Antithrombin-Mangels sollte im Allgemeinen ein erniedrigter Antithrombinspiegel allein, z. B. aufgrund einer gestörten Synthese, kein Grund für eine Substitution sein, wenn sich der Patient in einem stabilen klinischen Zustand befindet.
Wie bei allen intravenös zu verabreichenden Proteinpräparaten sind allergische bzw. Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Die Patienten müssen während der Infusion auf alle Symptome überwacht und sorgfältig beobachtet werden. Die Patienten sollten über frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie z. B. Quaddeln, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Giemen, Hypotonie und Anaphylaxie.
Falls diese Symptome nach der Behandlung auftreten, sollen die Patienten sofort ihren Arzt informieren.

Im Falle eines Schocks ist die übliche Standardbehandlung durchzuführen.

Zu den Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen infolge der Verwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Medikamenten zählen die Auswahl der Spender, Untersuchung der einzelnen Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie wirksame Produktionsschritte zur Inaktivierung/Entfernung von Viren. Dennoch kann bei der Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, die Möglichkeit der Übertragung von Infektionserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Krankheitserreger.
Die ergriffenen Maßnahmen gelten als wirksam gegen umhüllte Viren wie das humane Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV) und gegen das nicht umhüllte Hepatitis-A-Virus (HAV). Die Maßnahmen können bei nicht umhüllten Viren wie Parvovirus B19 von begrenzter Wirksamkeit sein. Parvovirus-B19-Infektionen können schwerwiegende Folgen für schwangere Frauen (fetale Infektion) und für Personen mit Immunmangelkrankheiten oder gesteigerter Erythropoese (z. B. hämolytische Anämie) haben.

Bei Patienten, die regelmäßig/wiederholt Antithrombin-Präparate aus menschlichem Plasma erhalten, wird grundsätzlich eine Impfung gegen Hepatitis A und B empfohlen.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Atenativ die Bezeichnung und die Chargennummer des Produkts zu dokumentieren, um eine Verbindung zwischen Patient und Produktcharge herstellen zu können.

Klinische und biologische Überwachung bei gleichzeitiger Anwendung von Antithrombin und Heparin:
- zur Anpassung der Heparin-Dosis und zur Vermeidung von übermäßiger Hypokoagulabilität sollten regelmäßig der Grad der Antikoagulation (aPPT, und im gegebenen Falle Anti-FXa-Aktivität)

kontrolliert werden; die Kontrollen sollten in engen zeitlichen Abständen und vor allem in den ersten Minuten/Stunden nach der ersten Antithrombinanwendung erfolgen.
- tägliche Messung des Antithrombinspiegels zur Anpassung der individuellen Dosis, da bei einer verlängerten Behandlung mit unfraktioniertem Heparin das Risiko einer Senkung des Antithrombinspiegels besteht.

Dieses Arzneimittel enthält 71 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 3,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Kinder und Jugendliche
Daten aus klinischen Studien und systematischen Übersichtsarbeiten über die Verwendung von Antithrombin III bei der Behandlung von Frühgeborenen in der nicht genehmigten Indikation „Atemnotsyndrom des Neugeborenen (*Infant Respiratory Distress Syndrome*, IRDS)“ deuten auf ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen und Mortalität hin, bei gleichzeitig fehlendem Nachweis von positiven Wirkungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Heparin: Eine Antithrombin-Substitution bei gleichzeitiger Verabreichung von Heparin in therapeutischen Dosen erhöht das Risiko von Blutungen. Die Wirkung von Antithrombin wird durch die gleichzeitige Verabreichung von Heparin verstärkt. Die Halbwertzeit von Antithrombin kann sich bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Heparin aufgrund eines beschleunigten Umsatzes von Antithrombin stark reduzieren. Daher muss die gleichzeitige Verabreichung von Heparin und Antithrombin an Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko klinisch und biologisch überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Erfahrung zur Sicherheit des Einsatzes von menschlichen Antithrombin-Produkten während der Schwangerschaft ist begrenzt. Atenativ sollte nur dann bei schwangeren und stillenden Frauen mit Antithrombin-Mangel angewandt werden, wenn eine eindeutige Indikation gegeben ist. Dabei ist zu beachten, dass für diese Patientinnen während der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko von thromboembolischen Episoden besteht.

<u>Schwangerschaft</u>
Es liegen nur begrenzte klinische Daten über die Anwendung von Antithrombin bei Schwangeren vor. Die verfügbaren Daten deuten nicht auf gesundheitsschädliche Wirkungen auf die Mutter oder den Säugling hin. Tierexperimentelle Studien an Ratten ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen auf die Geburt, die embryonale/fötale und postnatale Entwicklung.

<u>Stillzeit</u>
Es ist nicht bekannt ob Antithrombin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das stillende Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Atenativ verzichtet werden soll/ die Behandlung mit Atenativ zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

<u>Fertilität</u>
Es liegen keine Informationen über die möglichen Auswirkungen von Antithrombin auf die männliche und weibliche Fertilität vor.

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

Atenativ hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (einschließlich Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionseinstichstelle, Schüttelfrost, Flush, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Quaddeln, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen, Giemen) wurden gelegentlich beobachtet. Sie können sich in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln. In seltenen Fällen wurde Fieber beobachtet.

Für Informationen zur Virussicherheit siehe Abschnitt 4.4.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Nebenwirkungen, die während der Anwendung von Atenativ festgestellt wurden. Da die Meldung von Nebenwirkungen nach dem Inverkehrbringen freiwillig ist und die Informationen aus einer Population mit ungewisser Größe stammen, wurde die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen als nicht bekannt bewertet (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

MedDRA-Systemorganklasse	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion Anaphylaktischer Schock Anaphylaktoide Reaktion Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Angst
Erkrankungen des Nervensystems	Vertigo
Herzerkrankungen	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Blutung Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Allergische Dermatitis Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Flush Fieber Reaktion an der Injektionsstelle Hyperhidrose

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-Str. 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 Symptome einer Überdosierung mit Antithrombin berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Heparingruppe. ATC-Code: B01AB02

Antithrombin, ein 58kD, 432 Aminosäuren großes Glykoprotein, gehört zu der Serpin-Superfamilie (Serinprotease-Inhibitoren). Es ist einer der wichtigsten natürlichen Blutgerinnungshemmer. Die am stärksten gehemmten Faktoren sind Thrombin und der Faktor Xa, jedoch auch Faktoren der Kontaktaktivierung, des intrinsischen Systems und der Faktor VIIa/Gewebefaktor-Komplex. Die Antithrombin-Aktivität wird durch Heparin in großem Maße verstärkt und die blutgerinnungshemmende Wirkung von Heparin ist abhängig von der Anwesenheit von Antithrombin. Antithrombin hat zwei für seine Funktion wichtige Domänen. Die erste Domäne beinhaltet das reaktive Zentrum mit einer Bindungsstelle für Proteasen wie Thrombin, als Voraussetzung für die Bildung eines stabilen Proteinase-Inhibitor-Komplexes. Die zweite Domäne bindet Glycosaminoglykan und ist verantwortlich für die Interaktion mit Heparin und ähnlichen Substanzen, welche die Thrombinhemmung beschleunigen. Die Gerinnungshemmer-Enzym-Komplexe werden vom retikuloendothelialen System abgebaut. Die Antithrombin-Aktivität beträgt bei Erwachsenen 80-120 %, die Werte bei Neugeborenen betragen ca. 40-60 %. Bei angeborenem Antithrombin-Mangel liegt sie bei etwa 50 %. Der Wert, bei dem ein erworbener Antithrombin-Mangel klinisch bedeutsam wird, kann je nach Ätiologie variieren. Bei Vorliegen einer Sepsis sind Werte von < 50-60 % mit einem schlechten Ausgang assoziiert.

Es gibt einige kleinere Studien zur Verbrauchskoagulopathie (DIC), Sepsis, Präeklampsie, L-Asparaginase-Behandlung von akuter lymphoblastischer Leukämie, venookklusiver Krankheit und zu Operationen mit Herz-Lungen-Maschinen, in denen die Antithrombin-Anwendung einen positiven Effekt auf die Koagulations-Parameter gezeigt hat. In diesen Fällen wurde kein Einfluss auf die Morbidität und die Sterblichkeit berichtet.
In der KyberSept-Studie, einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, prospektiven Phase-III-Studie, wurden Patientengruppen mit Sepsis definiert, die aus einer hochdosierten Antithrombinkonzentrat-Therapie einen Überlebensvorteil ziehen. Dazu gehören septische Patienten mit hohem Sterberisiko und Patienten, die nicht gleichzeitig mit Heparin behandelt werden. Patienten mit DIC oder hohem Sterberisiko, die nicht gleichzeitig Heparin erhielten, profitierten sogar noch mehr.
In der KyberSept-Studie wurden 2314 Patienten mit Sepsis randomisiert entweder 30 000 I.E. Antithrombin über 4 Tage (n = 1157) oder Placebo (n = 1157) zugewiesen. Eine Untergruppenanalyse von 698 (698/2314) Patienten (Placebo = 346; Antithrombin = 352), die in der Behandlungsphase (Tag 1-4) kein Heparin erhielten, ergab, dass die 28-Tage-Sterblichkeit unter Antithrombin niedriger war als unter Placebo (37,8 % vs. 43,6 %; absolute Reduktion: 5,8 %; Risikoverhältnis: 0,860 [95-%-KI 0,725-1,019]), die bis zum 90. Tag anstieg (44,9 % vs. 52,5 %; absolute Reduktion: 7,6 %; Risikoverhältnis: 0,851 [0,735-0,987]). Innerhalb dieser Untergruppe wurden 563 Patienten identifiziert (Placebo = 277; Antithrombin = 286), die über ausreichende Daten zur Bestimmung der DIC verfügten. Bei Studienbeginn hatten 40,7 % der Patienten (229/563) eine DIC. Im Vergleich zu Placebo erzielten die mit Antithrombin behandelten Patienten mit DIC eine signifikante absolute Reduktion der Sterblichkeit um 14,6 % (p = 0,024) bzw. 16,2 % (p = 0,015) nach 28 bzw. 90 Tagen.
In einer weiteren Untergruppenanalyse von Patienten mit hohem Sterberisiko (vorhergesagte Sterblichkeit von 30-60 %) beim Studieneinstieg (1008/2314; Antithrombin = 490; Placebo = 518) lag die Sterblichkeitsrate nach 28, 56 und 90 Tagen in der Antithrombin-Behandlungsgruppe im Vergleich zu

Placebo bei 36,9 % gegenüber 40,7 % (Risikoverhältnis [95-%-KI], 0,907 [0,776-1,059]), bei 42,0 % vs. 48,8 % (0,859 [0,750-0,985]) und bei 45,5 % vs. 51,6 % (0,883 [0,777-1,005]). Bei den Patienten, die nicht gleichzeitig Heparin erhielten (Antithrombin = 140, Placebo = 162), war der Behandlungseffekt zugunsten von Antithrombin ausgeprägter als bei den Patienten, die gleichzeitig Heparin erhielten. Ohne begleitendes Heparin betrug die absolute Reduktion der Sterblichkeit in der Antithrombin-Gruppe gegenüber der Placebogruppe 8,7 % nach 28 Tagen (35,7 % gegenüber 44,4 % [Risikoverhältnis 0,804; 95-%-KI 0,607-1,064]) und 12,3 % nach 90 Tagen (42,8 % gegenüber 55,1 % [Risikoverhältnis 0,776; 95-%-KI 0,614-0,986]).
In der KyberSept-Studie wurden schwere Blutungsereignisse bei 5,7 % der Placebogruppe (insgesamt n = 1155) gegenüber 10,0 % der mit Antithrombin behandelten Probanden (insgesamt n = 1161) beobachtet (relatives Risiko [95-%-KI] = 1,75 [1,31-2,33]). Für die Untergruppe ohne begleitendes Heparin erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz (4,6 % für Placebo (insgesamt n = 345) vs. 7,9 % für Antithrombin (insgesamt n = 354), RR 1,71 [0,95-3,07]). In anderen Studien wurde die Antithrombin-Supplementierung nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko in Verbindung gebracht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Studien ermittelten für Atenativ eine durchschnittliche biologische Halbwertzeit von ca. 3 Tagen. Die Halbwertzeit kann bei gleichzeitiger Heparinbehandlung auf ca. 1,5 Tage sinken.
Die Halbwertzeit von Antithrombin kann sich unter bestimmten klinischen Bedingungen mit hohem Verbrauch bei erworbenem Antithrombin-Mangel, z. B. bei schwerer Sepsis und disseminierter intravasaler Gerinnung, auf Stunden reduzieren.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Atenativ enthält Spuren der Chemikalien Tributylphosphat und Octoxynol, die bei der Herstellung zur Virusinaktivierung verwendet werden. Präklinische Effekte dieser Verunreinigungen wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Atenativ:
- Natriumchlorid
- Albumin vom Menschen
- N-Acetyltryptophan (Ph.Eur.)
- Octansäure

Lösungs-/Verdünnungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre (Durchstechflasche für die Infusion)
Die rekonstituierte Lösung kann für bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (15 bis 25 °C) aufbewahrt werden.
Für die rekonstituierte Lösung wurde die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung für 48 Stunden bei 2 bis 30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wird das Produkt nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und –bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C betragen, es sei denn, die Rekonstitution ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Die Durchstechflaschen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Innerhalb der Haltbarkeit kann das Produkt bei 25 °C für bis zu 1 Monat aufbewahrt werden, ohne dass es während dieser Zeit erneut gekühlt werden muss. Wird es in dieser Zeit nicht verwendet, muss es entsorgt werden.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in einer Durchstechflasche (Typ-II-Glas) mit einem Stopfen (Bromobutylkautschuk) und Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Bromobutylkautschuk)

1 Durchstechflasche mit Pulver (1 000 I.E.) und 1 Durchstechflasche mit Wasser für Injektionszwecke (20 ml)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das gefriergetrocknete Pulver wird in sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert.
Nach der Rekonstitution kann Atenativ mit isotonischer Natriumchloridlösung (9 mg/ml) und/oder isotonischer Glucoselösung (50 mg/ml) in Glasdurchstechflaschen zur Infusion oder in Kunststoffbehältnissen gemischt werden.
Atenativ darf nach Ablauf des auf der Verpackung angegebenen Verfalldatums nicht mehr verwendet werden.

Normalerweise ist die Lösung klar oder leicht opaleszent. Keine Lösungen verwenden, die trübe sind oder einen Bodensatz aufweisen.

Die Rekonstitution dauert höchstens 5 Minuten. Nach der Rekonstitution sollte das Produkt so bald wie möglich, unbedingt jedoch innerhalb der nächsten 12 Stunden, wenn es bei 15 bis 25 °C aufbewahrt wird, verabreicht werden.
Nicht verbrauchte Lösung verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Octapharma GmbH
Elisabeth-Selbert-Str. 11
40764 Langenfeld
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

PEI.H.12269.02.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.02.2026
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2026

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

12. HERKUNFTSLÄNDER DES BLUTPLASMAS

Deutschland, Estland, Irland, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Schweiz, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, USA