

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Willefact 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Willefact 1.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Willefact 2.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Willefact je v obliki praška in vehikla za raztopino za injiciranje, ki vsebuje nominalno 500 i.e., 1.000 i.e. ali 2.000 i.e. humanega von Willebrandovega faktorja na vialo.

Zdravilo po rekonstituciji s 5 ml (500 i.e.), 10 ml (1000 i.e.) ali 20 ml (2000 i.e.) vode za injekcije približno 100 i.e. humanega von Willebrandovega faktorja/ml.

Pred dodajanjem albumina je specifična aktivnost zdravila Willefact 2.000 i.e. ≥ 50 i.e. VWF:RCo/mg beljakovin.

Jakost von Willebrandovega faktorja (i.e.) se meri glede na aktivnost ristocetinskega kofaktorja (VWF:RCo) v primerjavi z mednarodnim standardom za koncentrat von Willebrandovega faktorja.

Količina humanega faktorja VIII v zdravilu Willefact je ≤ 10 i.e./100 i.e. VWF:RCo. Jakost FVIII (i.e.) se določi na podlagi kromogenih testov Evropske farmakopeje.

Pomožna snov z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje natrij:

- Ena 5 ml viala (500 i.e.) zdravila Willefact vsebuje 0,15 mmolov (3,4 mg) natrija.
- Ena 10 ml viala (1000 i.e.) zdravila Willefact vsebuje 0,3 mmolov (6,9 mg) natrija.
- Ena 20 ml viala (2000 i.e.) zdravila Willefact vsebuje 0,6 mmolov (13,8 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek mora biti bel ali blede rumen liofiliziran prašek ali krhka trdna snov.

Vehikel mora biti bister in brezbarven.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Zdravilo Willefact je indicirano za preprečevanje in zdravljenje krvavitev ali kirurških krvavitev pri von Willebrandovi bolezni (VWD = von Willebrand disease), ko je samo zdravljenje z dezmopresinom (DDAVP) neučinkovito ali kontraindicirano.

Zdravila Willefact ne smemo uporabljati za zdravljenje hemofilije A.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje von Willebrandove bolezni mora nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju hemostatskih bolezni.

Odmerjanje

Na splošno 1 i.e./kg von Willebrandovega faktorja (VWF) zviša raven VWF:RCo v obtoku za 0,02 i.e./ml (2 %).

Doseči je treba ravni VWF:RCo > 0,6 i.e./ml (60 %) in FVIII:C > 0,4 i.e./ml (40 %).

Hemostaze ne moremo zagotoviti, dokler koagulacijska aktivnost FVIII (FVIII:C) ne doseže 0,4 i.e./ml (40 %). Ena injekcija von Willebrandovega faktorja povzroči največje zvišanje FVIII:C šele po najmanj 6–12 urah. Z enim dajanjem von Willebrandovega faktorja ne moremo takoj popraviti ravni FVIII:C. Če je bolnikova izhodiščna raven FVIII:C v plazmi pod kritično ravni, moramo v vseh situacijah, kjer želimo doseči hiter popravek hemostaze, na primer za zdravljenje krvavitve, hude poškodbe ali pri urgentnem kirurškem posegu, aplicirati zdravilo s faktorjem VIII s prvo injekcijo von Willebrandovega faktorja, da dosežemo hemostatsko raven FVIII:C v plazmi.

Če pa takojšnji dvig FVIII:C ni potreben, na primer za načrtovane operacije, ali če raven FVIII:C ob izhodišču zadošča za zagotovitev hemostaze, se lahko zdravnik odloči, da bo izpustil sočasno dajanje FVIII ob prvi injekciji.

Začetek zdravljenja:

Prvi odmerek zdravila Willefact je 40 do 80 i.e./kg za zdravljenje krvavitve ali poškodbe v povezavi s potrebno količino zdravila s faktorjem VIII, izračunano na podlagi bolnikove izhodiščne ravni FVIII:C v plazmi za doseganje ustrezne ravni FVIII:C v plazmi, tik pred posegom ali takoj, ko se pojavi epizoda krvavitve ali huda poškodba. V primeru kirurškega posega ga je treba dati 1 uro pred posegom.

Morda bo potreben začetni odmerek 80 i.e./kg zdravila Willefact, zlasti pri bolnikih s von Willebrandovo boleznijo tipa 3, kjer so morda za vzdrževanje ustreznih ravni potrebni višji odmerki, kot za druge vrste VWD.

Pri elektivnih kirurških posegih začnemo zdravilo Willefact dajati 12–24 ur pred kirurškim posegom in nato dajanje ponovimo 1 uro pred postopkom. V tem primeru sočasno dajanje zdravila s faktorjem VIII ni potrebno, saj običajno endogeni FVIII:C doseže kritično raven 0,4 i.e./ml (40 %) pred kirurškim posegom. Vendar moramo to preveriti pri vsakem bolniku posebej.

Poznejše injekcije:

Če je potrebno, moramo zdravljenje nadaljevati z ustreznim odmerkom zdravila Willefact, s 40 – 80 i.e./kg na dan v 1 ali 2 injekcijah na dan, kar ponavljamo en ali več dni. Odmerek in trajanje zdravljenja sta odvisna od kliničnega stanja bolnika, tipa in obsežnosti krvavitev in ravni VWF:RCo ter FVIII:C.

Dolgoročna profilaksa

Zdravilo Willefact se lahko daje kot dolgoročna profilaksa v odmerkih, ki jih določimo individualno za vsakega posameznega bolnika. Odmerki zdravila Willefact med 40 in 60 i.e./kg, ki jih dajemo dvakrat do trikrat na teden, zmanjšajo število hemoragičnih epizod.

Pediatrična populacija

Iz kliničnih študij na voljo ni podatkov za opredelitev odziva na uporabo zdravila Willefact pri otrocih, mlajših od 6 let.

Uporaba zdravila Willefact pri otrocih, mlajših od 12 let, je dokumentirana le za posamezne primere; uporaba zdravila Willefact pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili s von Willebrandovim faktorjem, ni dokumentirana v kliničnih študijah.

Način uporabe

Zdravilo se daje v obliki intravenske infuzije s hitrostjo največ 4 ml/minuto.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih z aktivno krvavitvijo je priporočljivo kot zdravljenje prve izbire sočasno z zdravilom s von Willebrandovim faktorjem dati tudi zdravilo s FVIII z nizko vsebnostjo FVIII.

Preobčutljivost

Kot pri vsakem intravenskem dajanju beljakovin iz plazme so tudi tukaj možne alergijske preobčutljivostne reakcije. Ves čas obdobja injiciranja moramo bolnike dobro nadzirati in skrbno opazovati glede katerihkoli simptomov. Bolnike moramo obvestiti o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, kot so koprivnica, generalizirana urtikarija, tiščanje v prsih, sopenje, hipotenzija in anafilaksa. Če se pojavijo ti simptomi, je treba z dajanjem takoj prenehati. V primeru šoka je potrebno standardno zdravljenje za šok.

Prenos povzročiteljev okužb

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb zaradi uporabe zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, vključujejo izbiro darovalcev, presejanje posameznih darovanih enot in združene plazme za specifične označevalce okužbe in vključevanje učinkovitih postopkov v procesu izdelave zdravila za inaktivacijo/odstranitev virusov.

Kljub tem ukrepom možnosti prenosa povzročiteljev okužb pri dajanju zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče povsem izključiti. To velja tudi za neznane ali pojavljajoče se viruse in druge povzročitelje bolezni.

Izvajani ukrepi veljajo za učinkovite za viruse z ovojnico, kot so virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B (HBV) in virus hepatitisa C (HCV). Zanesljivost izvajanih ukrepov pri virusih brez ovojnice, kot sta virus hepatitisa A in parvovirus B19, je lahko omejena. Okužba s parvovirusom B19 je lahko resna pri nosečnicah (okužba ploda) in za posameznike z imunsko pomanjkljivostjo ali povečano eritropoezo (npr. hemolitična anemija).

Pri bolnikih, ki redno prejemajo von Willebrandov faktor, pridobljen iz humane plazme, moramo razmisliti o ustreznem cepljenju (hepatitis A in hepatitis B).

Močno priporočamo, da vsakič, kadar bolnik dobi zdravilo Willefact, zabeležite ime in številko serije zdravila, da ohranite povezavo med bolnikom in številko serije zdravila.

Tromboembolizem

Obstaja tveganje za pojav trombotičnih dogodkov, zlasti pri bolnikih z znanimi kliničnimi ali laboratorijskimi dejavniki tveganja. Zato moramo pri ogroženih bolnikih nadzirati pojav zgodnjih znakov tromboze. Uvesti moramo profilakso proti venskemu trombembolizmu v skladu z obstoječimi priporočili.

Pri uporabi pripravkov z VWF, ki vsebujejo FVIII, se mora lečeči zdravnik zavedati, da lahko nadaljevanje zdravljenja povzroči pretirano povečanje vrednosti FVIII:C. Pri bolnikih, ki dobivajo zdravila s von Willebrandovim faktorjem, ki vsebujejo faktor VIII, moramo nadzirati ravni FVIII:C v plazmi, da se izognemo previsokim ravnam FVIII:C v plazmi, saj lahko to poveča tveganje za trombotične dogodke.

Imunogenost

Pri bolnikih z von Willebrandovo boleznijo, zlasti bolnikih tipa 3, se lahko razvijejo nevtralizirajoča protitelesa (zaviralci) za VWF. Če pričakovana aktivnost ravni VWF:RCo v plazmi ni dosežena ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ne moremo spraviti pod nadzor, je treba opraviti preiskave, s katerimi ugotovimo prisotnost zaviralca VWF. Pri bolnikih z visokimi ravni zaviralca morda zdravljenje s von Willebrandovim faktorjem ne bo učinkovito, zato je treba razmisliti o drugih načinih zdravljenja.

Pomisleki, povezani s pomožnimi snovmi (vsebnost natrija)

To zdravilo vsebuje natrij. Če injiciramo več kot 3300 i.e. (več kot 1 mmol natrija), moramo to upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije zdravil s humanim von Willebrandovim faktorjem z drugimi zdravili niso znane.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Študije na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva na plodnost, sposobnost razmnoževanja, nosečnost, razvoj zarodka/plodu ter perinatalni in postnatalni razvoj.

Varnosti zdravila Willefact med nosečnostjo in dojenjem niso raziskali v kontroliranih kliničnih študijah.

Zdravilo Willefact se daje nosečnicam in doječim ženskam s pomanjkanjem von Willebrandovega faktorja samo, če je to jasno indicirano.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji niso opazili.

4.8. Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Občasno so opazili preobčutljivost ali alergijske reakcije (ki lahko vključujejo angioedem, pekoč občutek in zbadanje na mestu infundiranja, mrzlice, zardevanje, generalizirano urtikarijo, glavobol, koprivnico, hipotenzijo, letargijo, navzeo, nemir, tahikardijo, tiščanje v prsih, mravljinčenje, bruhanje, sopenje), ki lahko v nekaterih primerih napredujejo v hudo anafilakso (vključno s šokom).

V redkih primerih so opazili povišano telesno temperaturo.

Pri bolnikih z von Willebrandovo boleznijo, zlasti pri bolnikih tipa 3, se lahko zelo redko razvijejo nevtralizirajoča protitelesa (zaviralci) za VWF. Pri bolnikih, zdravljenih z VWF, moramo skrbno nadzirati razvoj zaviralcev z ustreznimi kliničnimi opazovanji in laboratorijskimi preiskavami. Če se zaviralci pojavijo, se stanje kaže kot neustrezen klinični odziv. Taka protitelesa so sprožilci in se pojavijo v tesni povezavi z anafilaktičnimi reakcijami. V vseh takih primerih je priporočljivo, da se obrnete na specializiran center za hemofilijo.

Zato moramo pri bolnikih, ki doživijo anafilaktične reakcije, ugotoviti morebitno prisotnost zaviralcev.

Po popravku pomanjkanja von Willebrandovega faktorja moramo zaradi tveganja za trombotično epizodo v določenih tveganjih situacijah nadzirati pojav zgodnjih znakov tromboze ali diseminirane intravaskularne koagulacije in preprečiti trombembolične zaplete v skladu z običajno prakso.

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravila z VWF, ki vsebujejo FVIII, lahko vzdrževanje previsokih ravni FVIII:C v plazmi poveča tveganje za trombotične dogodke.

Za podatke o varnosti zdravila v zvezi s prenosom povzročiteljev okužb glejte poglavje 4.4.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov so ocenili v skladu z naslednjo opredelitvijo:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem glede na MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	Preobčutljivostne ali alergijske reakcije. V nekaterih primerih lahko te napredujejo do hude anafilakse (vključno s šokom)	občasno
<i>Psihiatrične motnje</i>	nemir	občasno
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol, mravljinčenje, letargija	občasno
<i>Srčne bolezni</i>	tahikardija	občasno
<i>Žilne bolezni</i>	hipotenzija, zardevanje	občasno
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	sopenje	občasno
<i>Bolezni prebavil</i>	navzea, bruhanje	občasno

<i>Bolezni kože in podkožja</i>	angioedem, generalizirana urtikarija, koprivnica	občasno
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	pekoč občutek in zbadanje na mestu infundiranja, mrzlice, tiščanje v prsih povišana telesna temperatura	občasno redko
<i>Preiskave</i>	nevtralizirajoča protitelesa (zaviralci) na von Willebrandov faktor (VWF)	zelo redko

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na : "Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana ; Faks: + 386 (0)1 434 76 46 ; e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si".

4.9. Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja zdravila Willefact.

V primeru zelo velikega prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo trombembolični dogodki.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antihemoragiki: von Willebrandov faktor
Oznaka ATC: B02BD10

Zdravilo Willefact se vede na enak način kot endogeni von Willebrandov faktor.

Dajanje von Willebrandovega faktorja omogoča popravek hemostatičnih nenormalnosti, ki se pojavljajo pri bolnikih s pomanjkanjem von Willebrandovega faktorja, na dveh ravneh:

- VWF ponovno vzpostavi adhezijo trombocitov na žilni subendotelij na mestu poškodovanja žile (ker se veže tako na žilni subendotelij kot na membrano trombocita) in zagotovi primarno hemostazo, ki se kaže kot skrajšanje časa krvavitve. Znano je, da je ta učinek v veliki meri odvisen od stopnje multimerizacije zdravilne učinkovine.
- Von Willebrandov faktor kasneje popravi spremljajoče pomanjkanje faktorja VIII. Pri intravenskem dajanju se von Willebrandov faktor veže na endogeni faktor VIII (ki v bolniku normalno nastaja) in prepreči njegov hiter razkroj, tako da ga stabilizira. Zaradi tega se z dajanjem čistega von Willebrandovega faktorja (zdravila z VWF z nizkimi ravnmi FVIII) ponovno vzpostavi normalna raven FVIII:C, kar je sekundarni učinek po prvem infundiranju. Dajanje pripravkov VWF, ki vsebujejo FVIII:C, ponovno vzpostavi normalno raven FVIII:C takoj po prvem infundiranju.

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Pri 8 bolnikih z von Willebrandovo boleznijo tipa 3 so opravili študijo farmakokinetike z zdravilom Willefact. Dokazano je bilo, da je za VWF:RCo:

- povprečna $AUC_{0-\infty}$ 3444 i.e.h/dl po enkratnem odmerku 100 i.e./kg zdravila Willefact,
- najvišja raven v plazmi dosežena med 30 minutami in 1 uro po injiciranju,
- povprečna rekuperacija 2,1 [i.e./dl]/[i.e./kg] injiciranega pripravka,
- razpolovni čas med 8 in 14 urami, s srednjo vrednostjo 12 ur,
- povprečni očistek 3,0 ml/h/kg.

Normalizacija ravni FVIII je progresivna, različna in običajno traja od 6 do 12 ur. Ta učinek se ohrani 2 do 3 dni.

Zvišanje ravni FVIII je progresivno in se vrne na normalno po 6 do 12 urah. Raven FVIII narašča s povprečno vrednostjo 6 % (i.e./dl) na uro. Zato se celo pri bolnikih z začetno ravni FVIII:C manj kot 5 % (i.e./dl) raven FVIII:C zveča na približno 40 % (i.e./dl) 6 ur po injiciranju ter se ohrani še 24 ur.

5.3. Predklinični podatki o varnosti

Podatki iz številnih predkliničnih študij z živalskimi modeli niso dokazali drugih toksičnih učinkov zdravila Willefact razen tistih, povezanih z imunogenostjo človeških beljakovin pri laboratorijskih živalih. Testiranje toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri živalskih modelih ni mogoče zaradi razvoja protiteles na heterologne beljakovine.

Predklinični podatki o varnosti ne kažejo na mutageni potencial zdravila Willefact.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Prašek: humani albumin, argininijev klorid, glicin, natrijev citrat in kalcijev klorid dihidrat.

Vehikel: voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnosti

Zdravila Willefact ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s faktorjem koagulacije FVIII iz plazme, izdelovalca LFB-BIOMEDICAMENTS, za katerega so bile izvedene študije združljivosti. Vendar pa ta faktor koagulacije FVIII ni na voljo na trgih vseh evropskih držav.

Uporabljati je dovoljeno le odobrene polipropilenske injicirne komplete, saj je lahko zdravljenje neuspešno kot posledica adsorpcije humanega von Willebrandovega faktorja v notranjo površino nekatere opreme za injiciranje.

6.3. Rok uporabnosti

3 leta

Kemična in fizikalna stabilnost za uporabo je bila dokazana 24 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Za shranjevanje neporabljenega zdravila med uporabo in za pogoje pred uporabo je odgovoren uporabnik.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

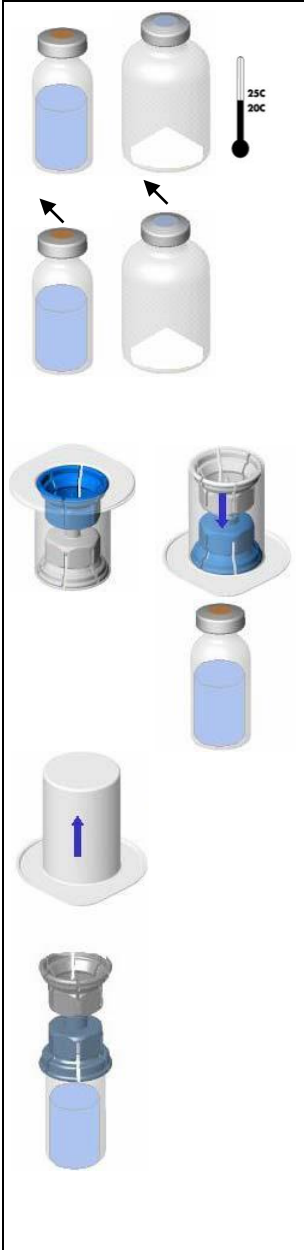
6.5. Vrsta ovojnine in vsebina


1 pakiranje vsebuje: prašek v viali (steklo tipa I) z zamaškom iz bromobutilne gume in vehikel v viali za injiciranje (steklo tipa I) z zamaškom iz klorobutilne gume ter sistem za prenos.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucija:

Upoštevajte trenutno veljavne smernice za aseptične postopke. Sistem prenosa se uporablja samo za rekonstitucijo zdravila, kot je opisano spodaj. Ne sme se uporabljati za dajanje zdravila bolniku.

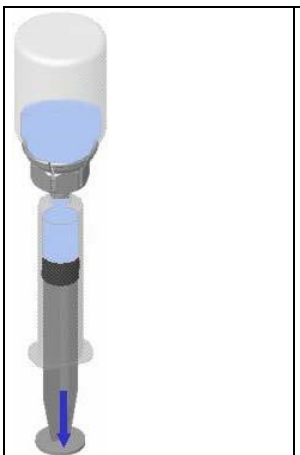
	<ul style="list-style-type: none">• Prenesite obe viali (prašek in vehikel) na temperaturo do 25 °C.• Odstranite zaščitno zaporko z viala z vehiklom (voda za injekcije) in z viala za prašek.• Površino vsakega zamaška razkužite.• Odstranite zaporko s pripomočka Mix2Vial. Pritrdite modri konec Mix2Vial na zamašek viala z vehiklom, ne da bi vzeli pripomoček iz embalaže.• Odstranite embalažo in jo zavržite. Pazite, da se ne dotaknete na novo izpostavljenega dela pripomočka.
------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<ul style="list-style-type: none"> • Obrnite sestavljeni pripomoček z vehiklom in pritrdite nanj vialo s praškom ter pri tem uporabite prozorni del pripomočka. Vehikel se bo samodejno prenesel v vialo s praškom. Držite sestavljeni pripomoček in ga nežno zavrtite, da se izdelek povsem raztopi. • Zdaj, ko držite rekonstituirani del izdelka v eni roki in vehikel v drugi, odvijte pripomoček Mix2Vial, da ločite obe viali.
-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Prašek se običajno raztopi takoj in se mora raztopiti v manj kot 10 minutah.

Raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna ali rahlo rumenkasta.

Dajanje:

	<ul style="list-style-type: none"> • Držite vialo z rekonstituiranim izdelkom v navpičnem položaju in privijte sterilno injekcijsko brizgo na Mix2Vial. Nato počasi povlecite izdelek navzgor v brizgo. • Ko je izdelek prenesen v brizgo, čvrsto primite brizgo (z batom usmerjenim navzdol), odvijte Mix2Vial in ga nadomestite z intravensko ali epikranialno iglo. • Iztisnite zrak iz injekcijske brizge in jo vstavite v veno, potem ko razkužite površino. • Takoj po rekonstituciji počasi injicirajte intravensko kot enkratni odmerek z največjo hitrostjo 4 ml/minuto.
-------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

LFB-BIOMEDICAMENTS
3, avenue des Tropiques

JAZMP-IB/015-1. 8. 2015

BP 305 - LES ULIS
91958 Courtabœuf Cedex
FRANCIJA

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/01667/001 (1000 i.e.)

H/11/01667/002 (500 i.e.)

H/11/01667/003 (2000 i.e.)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23.junij 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 15. maj 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 8. 2015