

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

**Actilyse Cathflo 2 mg prašek za raztopino za injiciranje/ infundiranje**

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena viala vsebuje 2 mg alteplaze (kar ustreza 1.160.000 i.e.).

Alteplaza je izdelana s tehnologijo rekombinantne DNA na celični liniji ovarijskih celic kitajskega hrčka. Specifična aktivnost tovarniške referenčne alteplaze je 580.000 i.e./mg. To je potrdila primerjava z drugim mednarodnim standardom Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) za t-PA. Specifikacija za specifično aktivnost alteplaze je 522.000 do 696.000 i.e./mg. Ena viala po pripravi vsebuje 2 mg alteplaze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

prašek za raztopino za injiciranje/ infundiranje

Prašek je v obliki brezbarvnega do svetlo rumenega kolača liofilizata. Pripravljeno zdravilo je prozorna in brezbarvna do svetlo rumena raztopina.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Odmašitev pripomočkov za osrednji venski pristop, tudi pripomočkov, ki jih uporabljamo pri hemodializi s trombolitikom.

Viala po 2 mg alteplaze je pri tej indikaciji edina oblika, ki jo priporočamo.

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Actilyse Cathflo je treba uporabiti čim prej po okluziji (zamašitvi). Za odmerjanje upoštevajte naslednja navodila.

##### Odmerjanje

Za vzpostavitev delovanja vstopnih mest, eno in več žilnih katetrov, tudi tistih za hemodializo, ki so zamašeni zaradi trombotične zapore, vkapamo v zamašeni pripomoček za osrednji venski pristop odmerek do 2 mg alteplaze do dvakrat za vsako zaporo.

Priporočena končna koncentracija pripravljene alteplaze je za to indikacijo 1 mg alteplaze na mililiter. Pri bolnikih s telesno maso 30 kg ali več vkapamo v zamašeni pripomoček za osrednji venski pristop skupni odmerek do 2 mg alteplaze v 2 ml pripravljene raztopine.

Pri bolnikih z manjšo telesno maso od 30 kg mora volumen pripravljene raztopine, ki jo vkapamo v zamašeni pripomoček za osrednji venski pristop, ustrezati 110 % notranjega volumna svetline pripomočka. Skupni odmerek alteplaze pri vsakem vkapavanju ne sme biti večji od 2 mg. Primer: za kateter z notranjim volumnom 1ml je celotna doza zdravila Actilyse Cathflo 1,1 mg v volumnu 1,1 ml.

#### *Ponovno odmerjanje*

Če zamašeni pripomoček za osrednji venski pristop ne začne delovati v 120 minutah po prvem odmerku, lahko ponovno vkapamo enak odmerek.

#### *Pediatrična populacija*

Odmerjanje pri pediatrični populaciji je enako zgoraj opisani splošni shemi odmerjanja.

#### Postopek za odmašitev katetra

V zamašen osrednji venski kateter je treba vkapati pripravljeno raztopino, ki je za takojšnjo uporabo. Za to indikacijo so namenjene samo vialo po 2 mg alteplaze. Navodila za pripravo raztopine pred uporabo so v poglavju 6.6.

1. Pripravite vsebino injekcijske vialo do končne koncentracije 1 mg alteplaze/ml. Za katetre, katerih volumen svetline je večji od 2 ml, lahko pripravljeno raztopino do želenega volumna dodatno razredčite s sterilno raztopino natrijevega klorida za injiciranje v količini 9 mg/ml (0,9 %). Primer: za kateter z notranjim volumnom 2,5 ml je celotna doza zdravila Actilyse Cathflo 2,0 mg v volumnu 2,5 ml.
2. Vkapajte ustrezen odmerek zdravila Actilyse Cathflo v zamašeni pripomoček za osrednji intravenski pristop.
3. Počakajte 30 minut in nato ocenite delovanje katetra tako, da poskusite aspirirati kri. Če kateter deluje, nadaljujte po navodilih v točki 6. Če kateter ne deluje, ravnajte po navodilih v točki 4.
4. Počakajte 120 minut in nato ocenite delovanje katetra tako, da poskusite aspirirati kri in vsebino katetra. Če kateter deluje, nadaljujte po navodilih v točki 6. Če kateter ne deluje, ravnajte po navodilih v točki 5.
5. Če kateter po prvem odmerku ne začne delovati, lahko še enkrat vkapate enak odmerek. Ponovite postopek od točke 1 naprej. Če delovanje katetra tudi po drugem odmerku alteplaze ni vzpostavljeno, presodite o tem, ali ga je treba zamenjati.
6. Če kateter ponovno deluje, pri bolnikih s telesno maso 10 kg ali več aspirirajte 4 do 5 ml krvi, oziroma 3 ml pri bolnikih z manj kot 10 kg telesne mase, da boste odstranili zdravilo Actilyse Cathflo in preostanek strdka, ter kateter narahlo splaknite s sterilno raztopino natrijevega klorida za injiciranje v količini 9 mg/ml (0,9 %).

### **4.3 Kontraindikacije**

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

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Ustrezno velikost pakiranja alteplaze je potrebno glede na namen uporabe skrbno izbrati. Viale po 2 mg alteplaze niso primerne za indikacije: miokardni infarkt, pljučna embolija ali akutna ishemična možganska kap (zaradi nevarnosti močno premajhnega odmerjanja). Tem indikacijam so namenjene samo vialo po 50 mg.

#### Sočasno vkapavanje heparina

Ni podatkov, ki bi kazali, da sočasno vkapavanje heparina in zdravila Actilyse Cathflo zmanjša stopnjo ponovne vzpostavitve delovanja katetrov in je ne priporočamo. Če menite, da je za preprečitev ponovne zamašitve potreben heparin, ga je treba vkapati posebej, ko je delovanje katetra že vzpostavljeno.

#### Poškodba žilne stene in kolaps katetrov

Delovanje katetrov je lahko ovirano iz različnih vzrokov, ne le zaradi nastanka strdka, na primer zaradi napačne nastavitve, mehanske okvare, zapore zaradi šiva ali depozitov maščob ali usedlin zdravil v svetlini katetra. Zaradi nevarnosti, da bi poškodovali žilno steno ali povzročili kolaps mehkih katetrov, vzroka za zaporo katetra ne smemo ugotavljati z močno aspiracijo. Ko v kateter vkapamo alteplazo, ne smemo uporabiti prevelikega tlaka. Če bi ga, bi se lahko kateter pretrgal ali strdek iztisnil v obtok.

Posebna previdnost je potrebna pri uporabi brizg z majhnim volumnom ( $\leq 1$  ml), zlasti katetrov z majhnim volumnom, namenjenim pediatrični populaciji.

#### Krvavitev:

Najpogostnejši neželeni učinek vseh trombolitikov je pri vseh indikacijah krvavitev. Alteplaze niso preskušali v zamašenih katetrih pri bolnikih z znanim povečanim tveganjem za krvavitve, ki bi lahko bilo povezano z uporabo trombolitikov. Previdnost je potrebna pri bolnikih z aktivno notranjo krvavitvijo in tistih, ki so imeli v 48 urah pred pričetkom vkapavanja: kirurški poseg, porod, perkutano biopsijo trebušnih organov ali globoko ležečih tkiv ali punkcijo nestisljivih žil. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih s trombocitopenijo, drugimi hemostatičnimi poškodbami (tudi sekundarnimi poškodbami po hudi jetrni ali ledvični bolezni) ali kateremukoli obolenju, kjer pomeni krvavitev večje tveganje ali bi jo bilo posebej težko obvladati zaradi njene lokacije, ali pri bolnikih z velikim tveganjem emboličnih zapletov (na primer venske tromboze v predelu katetra). Poročali so o usodnih izidih in trajni invalidnosti pri bolnikih, ki so doživeli možgansko kap ali druge resne krvavitve, ko so prejeli farmakološke odmerke trombolitikov. Če pride do resne krvavitve v kritičnem predelu (na primer v možganih, prebavilih, retroperitoneumu, perikardiju), je treba alteplazo ukiniti in ga odstraniti iz katetra.

#### Okužba:

Če uporabljamo alteplazo pri bolnikih, katerih katetri so zamašeni z okuženimi strdki, lahko mikroorganizme prenesemo v sistemski obtok, kar lahko povzroči sepso. Kot pri vseh postopkih kateterizacije je treba uporabljati aseptično tehniko in, če je potrebno, uvesti ustrezno antibiotično zdravljenje.

#### Preobčutljivost

Pri bolnikih, ki prejmejo en ali več odmerkov alteplaze za ponovno usposobitev delovanja zamašenega pripomočka za osrednji venski pristop, nastanka protiteles niso proučevali. Preobčutljivostne reakcije, povezane z vkapavanjem alteplaze, so lahko povzročene z učinkovino alteplaza ali katerokoli pomožno snovjo.

Če se pojavi huda preobčutljivostna reakcija, je treba vkapavanje prekiniti in takoj uvesti ustrezno zdravljenje.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja zdravila Actilyse Cathflo z drugimi zdravili niso izvedli.

##### Zdravila, ki vplivajo na koagulacijo/delovanje trombocitov

Tveganje krvavitve se poveča pri dajanju kumarinskih derivatov, peroralnih antikoagulantov, zaviralcev agregacije trombocitov, nefrakcioniranega heparina ali nizkomolekulskega heparina ali drugih zdravil, ki zavirajo koagulacijo (pred zdravljenjem z zdravilom Actilyse Cathflo, med njim ali prvih 24 ur po njem).

##### Zaviralci ACE

Sočasno zdravljenje z zaviralci ACE lahko poveča tveganje pojava preobčutljivostne reakcije.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Glede uporabe alteplaze pri nosečnicah je na voljo malo podatkov. Predklinične študije, opravljene z alteplazo v odmerkih, višjih od odmerkov pri ljudeh, so pokazale nezrelost zarodka in/ali embriotoksičnost, kar je posledica znanega farmakološkega delovanja zdravila. Alteplaza ne velja za teratogeno zdravilo (glejte poglavje 5.3).

Pri akutni življenjsko nevarni bolezni moramo oceniti korist zdravljenja glede na možno tveganje.

##### Dojenje

Ni znano, ali se alteplaza izloča v materino mleko, prav tako pa ni dovolj podatkov o tem, ali se alteplaza izloča v mleko pri živalih.

Pri uporabi zdravila Actilyse Cathflo pri doječih ženskah je treba biti previden in se odločiti, ali je treba v prvih 24 urah po uporabi zdravila Actilyse Cathflo prekiniti dojenje.

##### Plodnost

Klinični podatki glede plodnosti za zdravilo Actilyse Cathflo niso na voljo. Predklinične študije, opravljene z alteplazo, niso pokazale neželenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

#### 4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Njihova pogostnost je opredeljena po naslednjem dogovoru: 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 pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

V kliničnih preskušanjih o uporabi zdravila Actilyse Cathflo za odmaševanje zamašenih katetrov so zasledili naslednje neželene učinke:

Organski sistem	Neželeni učinek
<b><u>Infekcijske in parazitske bolezni</u></b>	
občasni	sepsa
<b><u>Splošne težave in spremembe na mestu dajanja</u></b>	
občasni	s katetrom povezani zapleti
redki	pireksija

Pri sistemski uporabi alteplaze (to je v velikih odmerkih pri trombemboličnih indikacijah) so poročali o naslednjih od velikosti odmerka neodvisnih neželenih učinkih:

<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
redki	preobčutljivostne reakcije (npr. izpuščaj, urtikarija, bronhospazem, angioedem, hipotenzija, šok) *
zelo redki	resna anafilaksija

\* Glejte poglavji 4.4 in 4.5.

Na splošno se lahko vsi neželeni učinki, ki so navedeni pri sistemski uporabi zdravila Actilyse (50 mg viala alteplaze, glejte zadevni SmPC), pojavijo tudi pri odmaševanju zamašenih katetrov, če zaide zdravilo Actilyse Cathflo (2 mg alteplaze) v sistemski obtok (npr. krvavitev, embolija, preobčutljivostne reakcije, znižanje krvnega tlaka, siljenje na bruhanje, bruhanje, povečanje telesne temperature). Vendar pa farmakokinetični podatki kažejo, da koncentracije v plazmi pri uporabi tega odmerka ne dosežejo fiziološko pomembne vrednosti.

Bolezni imunskega sistema lahko obravnavamo kot neodvisne glede na odmerek, zato so prevzete iz besedila o sistemski uporabi; v kliničnih preskušanjih zdravila Actilyse Cathflo niso poročali o boleznih imunskega sistema.

#### Pediatrična populacija

Podatki iz kliničnih študij kažejo, da je varnostni profil za uporabo pri otrocih primerljiv s tistim pri odraslih.

#### 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:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (8) 2000 500

Faks: +386 (8) 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

Kljub relativni specifičnosti za fibrin se lahko po prevelikem odmerku klinično pomembno zmanjša količina fibrinogena in drugih sestavin krvne koagulacije.

### Zdravljenje

Večinoma zadošča, če po končanem zdravljenju z zdravilom Actilyse Cathflo počakamo na fiziološko obnovo koagulacijskih faktorjev. Če vendarle pride do hude krvavitve, je priporočljiv ukrep dajanje infuzije sveže zamrznjene plazme in po potrebi sintetičnih antifibrinolitikov.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, encimi. Oznaka ATC: B01AD02

#### Mehanizem delovanja

Zdravilna učinkovina zdravila Actilyse Cathflo je alteplaza, rekombinantni humani tkivni aktivator plazminogena, glikoprotein, ki neposredno aktivira plazminogen v plazmin. Pri intravenskem dajanju je alteplaza v obtoku razmeroma neaktivna. Po vezavi na fibrin se aktivira in povzroči pretvorbo plazminogena v plazmin, kar povzroči raztapljanje fibrinskega strdka.

#### Farmakodinamični učinki

Zaradi relativne specifičnosti alteplaze za fibrin odmerek po 100 mg zmerno zmanjša raven fibrinogena v obtoku na približno 60 % po 4 urah. Po 24 urah se njegova raven večinoma ponovno zviša na več kot 80 %. Raven plazminogena in alfa-2-antiplazmina se po 4 urah zniža na približno 20 oz. 35 %, po 24 urah pa se ponovno poveča na več kot 80 %. Večje in dolgotrajnejše znižanje ravni fibrinogena v obtoku so zasledili samo pri nekaj bolnikih.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### *Zamašeni pripomočki za osrednji venski pristop, tudi pripomočki za hemodializo*

V dveh kliničnih preskušanjih so uporabili alteplazo pri 1100 večinoma odraslih bolnikih, pri katerih je prišlo do motenj delovanja pripomočkov za osrednji venski pristop. Z enim odmerkom alteplaze so motnje odpravili pri 74 do 77 % katetrov, z dvema pa pri 87 do 90 % katetrov. Izsledki so bili podobni pri raziskavah o uporabi zdravila pri hemodializnih katetrih, v katerih je bil čas do naslednjega dializnega postopka  $\geq 2$  uri.

#### Pediatrična populacija

V študiji pri 310 otrocih je bil po do dveh odmerkih skupen odstotek ponovno delujočih katetrov 83 %, kar je podoben odstotek kot pri odraslih. V osrednjih študijah o odmaševanju katetrov je alteplazo v odmerku do 2 mg, do dvakrat, skupno prejelo 432 bolnikov, mlajših od 17 let. Izsledki o varnosti in učinkovitosti so bili pri otrocih in odraslih podobni.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Alteplaza se hitro izloči iz krvnega obtoka, presnavlja se pretežno v jetrih (očistek iz plazme znaša 550 do 680 ml/min). V fizioloških pogojih je večji del alteplaze v obtoku vezan na zaviralec. Prisotnost drugih beljakovin, vključno z zaviralci alteplaze, ne ovira jetrnega očistka alteplaze. Kompleksi alteplaze in njenega zaviralca se izločijo kot prosta alteplaza. Ustrezna plazemska razpolovna doba  $T_{1/2}$  alfa je 4 do 5 minut. To pomeni, da je po 20 minutah vrednost v plazmi manjša od 10 % začetne vrednosti. Za preostalo količino, ki se zadrži v globokem predelu, je znašala razpolovna doba beta približno 40 minut.

Če vkapavamo alteplazo za odmaševanje zamašenih pripomočkov za osrednji venski pristop v skladu z navodili, raven alteplaze v obtoku predvidoma ne doseže farmakoloških koncentracij. Po bolusni injekciji odmerka po 2 mg alteplaze neposredno v sistemski obtok (namesto v kateter), bi se koncentracija alteplaze v obtoku v 30 – 60 minutah zmanjšala na nezaznavno raven.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah subkronične toksičnosti pri podganah in dolgorepih ameriških opicah vrste marmoset niso zasledili drugih, nepričakovanih neželenih učinkov. Preskusi mutagenosti niso pokazali znakov mutagenega delovanja.

Pri brejih živalih po intravenski infuziji farmakološko učinkovitih odmerkov niso zasledili teratogenih učinkov. Pri kuncih so poročali o embriotoksičnih učinkih (pogin zarodkov, zastoj v rasti) ob odmerkih nad 3 mg/kg na dan. Pri podganah odmerki do 10 mg/kg na dan niso vplivali na peri- in postnatalni razvoj mladičev ali plodnost.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Prašek za raztopino:

L-arginin

koncentrirana fosforjeva (V) kislina (za uravnavanje pH)

polisorbit 80

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Pripravljeno raztopino lahko redčimo s sterilno raztopino natrijevega klorida za injekcije 9 mg/ml (0,9 %), do minimalne koncentracije 0,2 mg alteplaze na mililiter, saj ni možno izključiti pojava motnosti pripravljene raztopine.

Nadaljnega redčenja pripravljene raztopine, z vodo za injekcije ali z infuzijskimi raztopinami ogljikovih hidratov (npr. z dekstrozo) ne priporočamo, zaradi povečane motnosti pripravljene raztopine.

Zdravila Actilyse Cathflo ne smemo mešati z drugimi zdravili (niti s heparinom).

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Neodprte vial

3 leta

#### Pripravljena raztopina

Za pripravljeno raztopino je dokazano, da je stabilna 24 ur pri 2 °C-8 °C in 8 ur pri 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, ko ga pripravimo. Če ni uporabljeno takoj po pripravi, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik, pri čemer čas hrambe ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

#### Prašek za raztopino

Sterilizirana steklena viala po 2 ml, zaprta s sterilnim sivim silikoniziranim zamaškom butil-liofilizacijskega tipa in tesnilno aluminijasto in plastično zaporko.

#### Pakiranje:




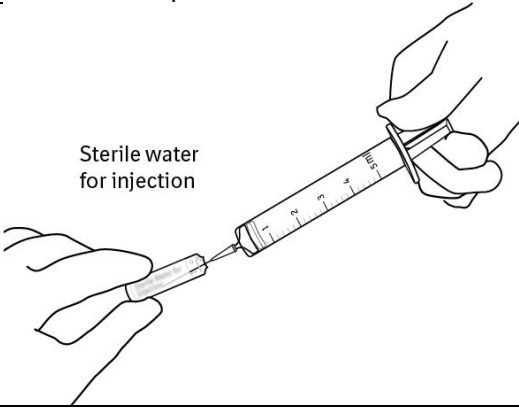
5 vial po 93 mg praška za raztopino za injiciranje/ infundiranje

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

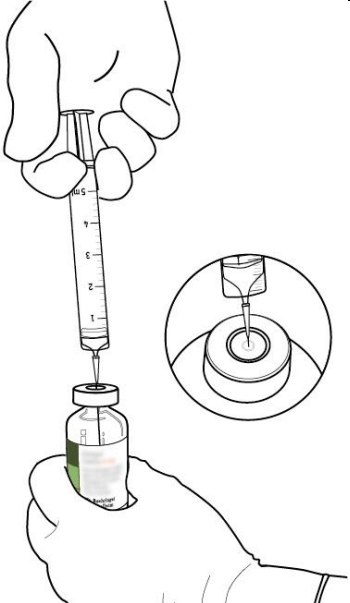
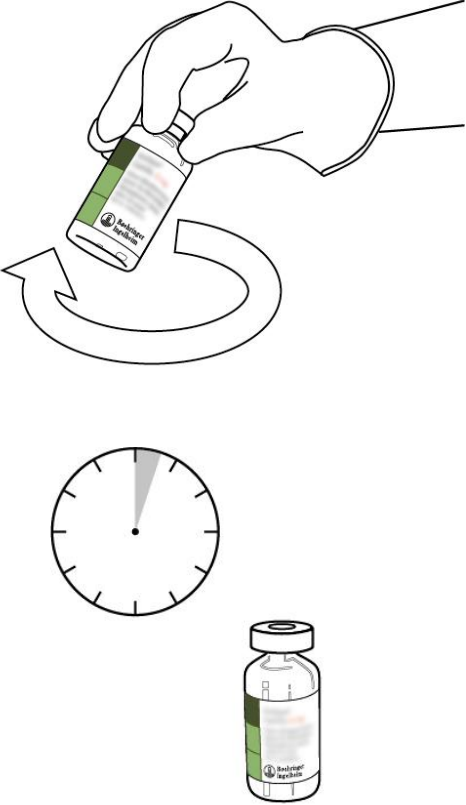
Viala po 2 mg alteplaze ni primerna pri indikacijah miokardni infarkt, pljučna embolija in ishemična možganska kap (zaradi nevarnosti močno premajhnega odmerjanja). Za te indikacije so indicirane samo viala po 50 mg.

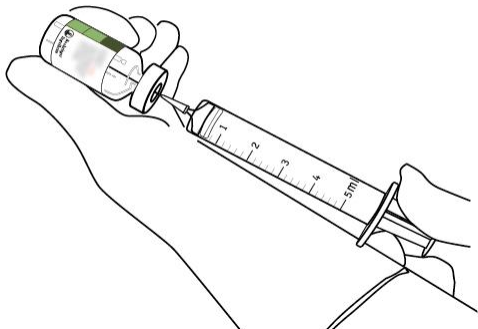
Vialo po 2 mg (v kateri je presežek) je treba raztopiti v 2,2 ml sterilne vode za injekcije, da je končna koncentracija 1 mg alteplaze/ ml.

### Navodila za rekonstitucijo zdravila Actilyse Cathflo

1	Raztopino rekonstituirajte tik pred uporabo.	
2	Odstranite zaščitni pokrovček na viali s suho snovjo zdravila Actilyse Cathflo tako, da ga s palcem obrnete navzgor.	
3	Z alkoholnim robčkom obrišite gumijasti vrh viala.	
4	Odvzemite 2,2 ml sterilne vode za injekcije z uporabo brizge z ustrezno natančnostjo merjenja v aseptičnih pogojih.	



5	<p>2,2 ml sterilne vode za injekcije prenesite v vialo zdravila Actilyse Cathflo tako, da iglo uvedete navpično v sredino gumijastega zamaška in tok topila usmerite v prašek.</p>	
6	<p>Vzemite vialo z rekonstituiranim zdravilom Actilyse Cathflo in jo nežno zavrtite, da se morebitni preostali prašek raztopi, vendar ne pretresajte, ker bi se pri tem pojavila pena.</p> <p>Če se pojavijo mehurčki, pustite raztopino stati nekaj minut, da izginejo.</p>	
7	<p>Rekonstituirana raztopina vsebuje 1 mg/ml alteplaze. Biti mora bistra in brezbarvna do blede rumena ter ne sme vsebovati nobenih delcev.</p>	

8	Z iglo in brizgo odvzemite potrebno količino.	
9	Uporabite takoj. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.	

Rekonstituirano raztopino vkapamo v zamašeni pripomoček za osrednji venski pristop. Lahko jo dodatno razredčimo s sterilno raztopino natrijevega klorida za injiciranje po 9 mg/ml (0,9 %), in sicer do minimalne koncentracije 0,2 mg/ml, saj ni možno izključiti pojava motnosti rekonstituirane raztopine. Ne priporočamo pa nadaljnega redčenja 1 mg/ml raztopine s sterilno vodo za injicije ali na splošno uporabe infuzijskih raztopin ogljikovih hidratov, na npr. dekstroze, zaradi povečane motnosti pripravljene raztopine. Zdravila Actilyse Cathflo v istem katetru ne smemo mešati z drugimi zdravili (niti s heparinom).

Za inkompatibilnosti glejte poglavje 6.2.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH  
 Binger Strasse 173  
 55216 Ingelheim am Rhein  
 Nemčija

## 8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/97/00113/002

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve: 7. 7. 1997  
 Datum zadnjega podaljšanja: 13. 3. 2015

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

3. 8. 2022