

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

IMMUNINE 200 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilna učinkovina: humani koagulacijski faktor IX

IMMUNINE 200 i.e. je na voljo v obliki praška in vehikla za raztopino za injiciranje, ki vsebuje nominalno 200 i.e. humanega koagulacijskega faktorja IX na vialo.

Po rekonstituciji s 5 ml vode za injekcije vsebuje zdravilo približno 40 i.e./ml humanega koagulacijskega faktorja IX.

Aktivnost faktorja IX (i.e.) je določena s pomočjo enostopenjskega testa strjevanja krvi v skladu z Evropsko farmakopejo.

Specifična aktivnost zdravila IMMUNINE je ≥ 50 i.e. faktorja IX na mg beljakovin.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje.
Bel ali blede rumen liofiliziran prašek ali krhka trdna snov.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje in profilaksa krvavitev pri bolnikih s hemofilijo B (kongenitalno pomanjkanje faktorja IX).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba uvesti pod nadzorom zdravnika, izkušenega v zdravljenju hemofilije.

Odmerjanje

Odmerjanje zdravila in trajanje nadomestne terapije sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja IX, mesta in obsega krvavitve ter bolnikovega kliničnega stanja.

Število danih enot faktorja IX izražamo v mednarodnih enotah (i.e.), ki se nanašajo na tekoči standard SZO za pripravke faktorja IX. Aktivnost faktorja IX v plazmi izražamo bodisi v odstotkih (glede na normalno človeško plazmo) ali v mednarodnih enotah (glede na mednarodni standard za koncentrate faktorja IX v plazmi).

Ena mednarodna enota (i.e.) aktivnosti faktorja IX ustreza količini faktorja IX v enem mililitru normalne človeške plazme.

Izračun potrebnega odmerka faktorja IX temelji na empirični ugotovitvi, da z dajanjem 1 i.e. faktorja IX na kilogram telesne mase povečamo plazemsko aktivnost faktorja IX za 0,9% normalne aktivnosti.

Potrebni odmerek določimo s pomočjo naslednje enačbe:

Potrebno število enot = telesna masa (kg) x želeno zvišanje faktorja IX (%) (i.e./dl) x 1,1

Potrebno količino in pogostnost dajanja faktorja IX vedno določite na podlagi klinične učinkovitosti zdravila v posameznem primeru. Pripravke faktorja IX je treba le redko uporabljati pogosteje kot enkrat na dan.

V primeru spodaj navedenih hemoragičnih dogodkov aktivnost faktorja IX ne sme pasti pod navedeno stopnjo plazemske aktivnosti (v % od normale ali i.e./dl) v ustreznem časovnem obdobju.

Spodnjo preglednico lahko uporabljate kot vodilo za odmerjanje pri krvavitvah in kirurških posegih:

Stopnja krvavitve / Vrsta kirurškega posega	Potrebna koncentracija faktorja IX (v % normale ali i.e./dl)	Pogostnost odmerjanja (ur) / Trajanje zdravljenja (dni)
Krvavitev		
Zgodnja hemartroza, krvavitev v mišico oziroma krvavitev v ustni votlini	20-40	Infuzijo ponavljajte na vsakih 24 ur najmanj 1 dan, dokler se krvavitev, ki jo kaže bolečina, ne ustavi oziroma do zacelitve.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30-60	Infuzijo ponavljajte na vsakih 24 ur 3 do 4 dni ali več, dokler ne mineta bolečina in akutna onesposobljenost.
Smrtno nevarne krvavitve	60-100	Infuzijo ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur, dokler ne mine ogroženost.
Kirurški poseg		
Manjši, vključno z izdrtjem zoba	30-60	Na vsakih 24 ur najmanj en dan, do zacelitve.
Večji	80-100 (pred posegom in po posegu)	Infuzijo ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur, dokler se rana zadostno ne zapre, nato nadaljujte s terapijo še najmanj 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja IX med 30% in 60%.

Med zdravljenjem je priporočljivo ustrezno določanje koncentracije faktorja IX kot vodilo za odmerjanje in določanje pogostnosti ponavljanja infuzij. Posebej pri večjih kirurških posegih je nujno natančno spremljanje nadomestne terapije s koagulacijskimi testi (določanjem plazemske aktivnosti faktorja IX). Pri posameznih bolnikih je lahko odziv na faktor IX različen, zato dosežejo različne koncentracije faktorja *in vivo* in različne razpolovne dobe.

Za dolgoročno profilakso krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo B običajno uporabljamo odmerke od 20 do 40 i.e. faktorja IX na kg telesne mase na vsake 3 do 4 dni.

V nekaterih primerih, še posebej pri mlajših bolnikih, so lahko potrebni krajši razmiki med odmerki ali večji odmerki.

Ni zadostnih podatkov, da bi priporočili uporabo zdravila Immunine pri otrocih, mlajših od 6 let.

Bolnike je treba spremljati, da ugotovite morebiten nastanek zaviralcev faktorja IX. Če ne dosežete pričakovane stopnje aktivnosti faktorja VIII v plazmi ali če z ustreznim odmerkom niste uspeli obvladati krvavitve, opravite preiskavo, da ugotovite, ali je pri bolniku prišlo do nastanka zaviralcev faktorja IX. Pri bolnikih z veliko koncentracijo teh zaviralcev zdravljenje s faktorjem IX morda ne bo učinkovito in je treba preučiti druge možnosti zdravljenja. Zdravljenje takih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami iz zdravljenja bolnikov s hemofilijo. Glejte tudi poglavje 4.4.

Način uporabe

Zdravilo raztopite, kakor je opisano v poglavju 6.6. Zdravilo IMMUNINE uporabljamo intravensko. Priporočljivo je, da ne injicirate več kot 2 ml zdravila na minuto.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIC) in/ali hiperfibrinoliza.

Če so te bolezni ali motnje obvladane z ustreznim zdravljenjem, smete zdravilo IMMUNINE uporabljati le za zdravljenje smrtno nevarnih krvavitev.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kot pri vsakem beljakovinskem pripravku za intravensko uporabo so tudi pri tem mogoče preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa.

Zdravilo vsebuje sledove drugih človeških beljakovin, ne le faktor IX. Bolniki morajo biti poučeni o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, med katere sodijo koprivnica, generalizirana urtikarija, tiščanje v prsih, težko dihanje, hipotenzija in anafilaksija. Poučite jih, naj v primeru pojava teh simptomov nemudoma prenehajo z uporabo zdravila in se posvetujejo s svojim zdravnikom. V primeru šoka upoštevajte tekoče medicinske standarde za zdravljenje šoka.

Pri bolnikih s tveganjem za nastanek tromboze (npr. pri tistih z jetrnimi boleznimi, trombofilijo, hiperkoagulabilnostnimi stanji, angino pectoris, koronarno srčno boleznijo ali akutnim miokardnim infarktom v pretekli anamnezi ter pri prezgodaj rojenih novorojenčkih) je potrebno spremljati, da ugotovite morebitno DIC in/ali nastanek tromboze. Pri bolnikih, pri katerih posumite na DIC, nadomestno zdravljenje nemudoma prekinite.

Med običajne ukrepe za preprečevanje okužb pri uporabi zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, sodijo selekcija darovalcev, presejalno testiranje posameznih enot darovane krvi ali plazme in celotne količine zbrane plazme na specifične markerje okužbe ter vključitev učinkovitih korakov za inaktivacijo ali odstranjevanje virusov v proizvodni postopek. Kljub temu pa pri uporabi zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti možnosti prenosa povzročiteljev infekcijskih bolezni. To velja tudi za doslej še neznane ali porajajoče se viruse in druge povzročitelje bolezni.

Uvedeni ukrepi štejejo za učinkovite proti virusom z ovojnico, na primer proti virusom HIV, HBV in HCV ter proti virusu brez ovojnice HAV, vendar so lahko omejene vrednosti proti drugim virusom brez ovojnice, kot je parvovirus B19. Okužba s parvovirusom B19 je lahko resna pri nosečih ženskah (okužba ploda) in pri posameznikih z imunsko pomanjkljivostjo ali s povečano premeno eritrocitov (npr. pri hemolitični anemiji).

Bolnike, ki redno prejemajo koncentrate človeškega faktorja IX iz plazme ali ki jih bodo prejeli večkrat, po potrebi ustrezno cepite (proti hepatitisu A in B).

Močno priporočamo, da ob vsakem dajanju zdravila IMMUNINE bolniku zapišete ime in številko serije zdravila, da se ohrani povezava med bolnikom in serijo zdravila.

Ker lahko količina natrija v največjem dnevnem odmerku preseže 200 mg, je lahko to zdravilo škodljivo za bolnike na dieti z majhno količino natrija.

Po večkratnem prejemu zdravil s humanim koagulacijskim faktorjem IX je treba bolnike spremljati glede nastanka nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev) z opravljanjem ustreznih bioloških preiskav. Količino nevtralizirajočih protiteles izražamo v enotah Bethesda (BU).

V literaturi obstajajo poročila o korelaciji med nastankom zaviralcev faktorja IX in pojavom alergijskih reakcij, zato je treba pri bolnikih z alergijskimi reakcijami ugotoviti, ali so se pri njih pojavili zaviralci. Pomembno je poudariti, da imajo bolniki z zaviralci faktorja IX lahko povečano tveganje za anafilaksijo ob kasnejši uporabi faktorja IX.

Zaradi tveganja za pojav alergijskih reakcij pri uporabi koncentratov faktorja IX naj bolnik po presoji lečečega zdravnika prvih nekaj infuzij faktorja IX prejme pod zdravniškim nadzorom v ambulantni, kjer bo na voljo tudi ustrezno medicinsko zdravljenje za morebitne alergijske reakcije.

Ker je bila uporaba koncentratov kompleksa faktorja IX v preteklosti povezana s tromboemboličnimi zapleti, katerih tveganje je večje pri zdravilih manjše čistote, je lahko tudi uporaba pripravkov faktorja IX nevarna pri bolnikih z znaki fibrinolize in pri tistih z diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIC). Zaradi potencialnega tveganja za trombotične zaplete je treba uvesti klinični nadzor za ugotavljanje zgodnjih znakov trombotične in porabne koagulopatije. Pri dajanju tega zdravila bolnikom z jetrnimi boleznimi ali po kirurških posegih ter novorojenčkom ali bolnikom, ki imajo tveganje za nastanek trombotičnih pojavov ali DIC, vedno opravite ustrezne biološke preiskave. V vsakem od omenjenih primerov je torej treba pretehtati koristi zdravljenja z zdravilom IMMUNINE glede na tveganje za opisane zaplete.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ni znanih interakcij med pripravki humanega koagulacijskega faktorja IX in drugimi zdravili.

4.6 Nosečnost in dojenje

Študije vpliva faktorja IX na razmnoževanje pri živalih niso bile opravljene. Ker je hemofilija B pri ženskah redka, tudi ni izkušenj z uporabo faktorja IX med nosečnostjo in dojenjem, zato ga smete v tem času uporabljati le, če je nujno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Niso opazili nikakršnega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, navedeni v nadaljevanju, izvirajo iz poročil o kliničnih preskušanjih in iz postmarketinškega spremljanja zdravila.

Pogostnost neželenih učinkov je bila ocenjena s pomočjo naslednjih kriterijev: zelo pogosti ($\geq 1/10$) pogosti ($\geq 1/100$; $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$; $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Poročila iz kliničnih preskušanj

Naslednji neželeni učinki sodijo v kategorijo občasnih neželenih učinkov (incidenca $\geq 1/1000$; $< 1/100$):

Bolezni kože in podkožja
srbenje

izpuščaj

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

draženje žrela oz. vnetje žrela

suh kašelj

Poročila iz postmarketinškega spremljanja zdravila

Naslednji neželeni učinki sodijo v kategorijo zelo redkih neželenih učinkov (incidenca < 1/10.000):

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- nevtralizacijska protitelesa (zaviralci) proti faktorju IX
- diseminirana intravaskularna koagulacija

Bolezni imunskega sistema

- alergijske reakcije
- huda anafilaksija
- angioedem
- pordelost
- generalizirana urtikarija
- koprivnica

Bolezni živčevja

- glavobol
- nemir
- mravljinici

Srčne bolezni

- tahikardija
- miokardni infarkt

Žilne bolezni

- hipotenzija
- tromboembolične epizode
- pljučna embolija
- venska tromboza

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

- težko dihanje

Bolezni prebavil

- slabost
- bruhanje

Bolezni kože in podkožja

- izpuščaj

Bolezni sečil

- nefrotski sindrom

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

- mrzlica
- občutek pečenja in zbadanje na mestu infundiranja
- zvišana telesna temperatura
- preobčutljivostne reakcije
- letargija

- tiščanje v prsih

Možni neželeni učinki pri uporabi koncentrata humanega koagulacijskega faktorja IX:

Pri bolnikih, zdravljenih s pripravki faktorja IX, so v redkih primerih opazali preobčutljivostne ali alergijske reakcije (na primer angioedem, občutek pečenja in zbadanja na mestu infundiranja zdravila, mrzlico, pordelost, generalizirano urtikarijo, glavobol, koprivnico, hipotenzijo, letargijo, slabost, nemir, tahikardijo, tiščanje v prsih, mravljinice, bruhanje in težko dihanje). V nekaterih primerih so te reakcije napredovale do hude anafilaksije in so nastopile časovno blizu pojavi zaviralcev faktorja IX (glejte tudi poglavje 4.4).

Poročali so, da se je ob poskusih doseganja imunske tolerance pri bolnikih s hemofilijo B, ki so imeli zaviralce faktorja IX in alergijske reakcije v pretekli anamnezi, pojavil nefrotski sindrom.

V redkih primerih so opazili zvišano telesno temperaturo.

Pri bolnikih s hemofilijo B se lahko pojavijo nevtralizirajoča protitelesa (zaviralci) proti faktorju IX. Njihov nastanek se pokaže v obliki nezadostnega kliničnega odziva na zdravljenje. V takšnih primerih je priporočljivo, da se obrnete na specializirani center za hemofilijo.

Pri uporabi pripravkov faktorja IX obstaja tveganje za nastanek tromboemboličnih dogodkov, ki je večje pri pripravkih majhne čistote. Uporaba pripravkov faktorja IX majhne čistote je bila povezana s primeri miokardnega infarkta, diseminirane intravaskularne koagulacije, venske tromboze in pljučne embolije, medtem ko je uporaba pripravkov faktorja IX velike čistote le redko povezana s takšnimi neželenimi učinki.

Za informacije o varnosti v zvezi z virusnimi okužbami glejte poglavje 4.4.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o simptomih prevelikega odmerjanja humanega koagulacijskega faktorja IX.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antihemoragiki: koagulacijski faktor IX
Oznaka ATC: B02BD04

Faktor IX je enoverižni glikoprotein z molekulsko maso približno 68.000 Daltonov. To je od vitamina K odvisen faktor koagulacije, ki se sintetizira v jetrih. V intrinzični koagulacijski poti je faktor IX aktiviran s faktorjem XIa, v ekstrinzični koagulacijski poti pa s kompleksom faktorja VII in tkivnega faktorja. Aktivirani faktor IX in aktivirani faktor VIII skupaj aktivirata faktor X, ta pa pretvori protrombin v trombin. Trombin potem pretvori fibrinogen v fibrin in tako nastane krvni strdek. Hemofilija B je spolno vezana dedna motnja strjevanja krvi, ki nastane zaradi zmanjšane koncentracije faktorja IX in povzroči obilne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe, bodisi spontane ali kot posledica nezgode ali kirurške travme. Z nadomestnim zdravljenjem povečamo plazemsko koncentracijo faktorja IX in tako omogočimo začasno odpravo pomanjkanja tega faktorja in zmanjšamo nagnjenost bolnika h krvavitvam.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Dosežena vrednost faktorja IX in vivo znaša $0,92 \pm 0,06$ i.e./dl na dano i.e./kg (približno 40%), njegova biološka razpolovna doba pa je približno 17 ur. Pri i.v. uporabi je največja koncentracija faktorja dosežena po 10 do 30 minutah.

Farmakokinetična študija s 26 bolniki je dala naslednje izsledke:

Parameter				
	Število	Srednja vrednost	SD	95% IZ
Očistek (ml/h/kg)	26	8,89	2,91	7,72-10,06
Srednji rezidualni čas (h)	26	23,86	5,09	1,85-25,88

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo IMMUNINE vsebuje visoko prečiščen koncentrat faktorja IX, ki vsebuje sledove faktorjev II, VII in X. Dajanje enkratnega odmerka zdravila Immunine laboratorijskim živalim ni pokazalo nobenih znakov toksičnosti ali trombogenosti zdravila, izvedba nekliničnih študij z uporabo večkratnih odmerkov zdravila pa ne bi bila smiselna zaradi heterolognosti človeških beljakovin za laboratorijske živali.

Ker je faktor IX beljakovina človeškega izvora, ki v fizioloških pogojih kroži po telesu v plazmi, ni pričakovati ne toksičnih učinkov na razmnoževanje ne mutagenih ali kancerogenih učinkov zdravila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek: natrijev klorid
 natrijev citrat

Vehikel: voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

Uporabljajte samo priložene injekcijske oz. infuzijske sete, ker lahko adsorpcija humanega koagulacijskega faktorja IX na notranje površine nekaterih pripomočkov za injiciranje oz. infundiranje povzroči neuspeh zdravljenja.

6.3 Rok uporabnosti

Dve leti

Dokazali so, da je zdravilo IMMUNINE po rekonstituciji kemično in fizikalno stabilno med uporabo 3 ure pri temperaturi do 25°C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda rekonstitucije izključuje tveganje mikrobne kontaminacije (validirano aseptično okolje). Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za shranjevanje in pogoje shranjevanja zdravila med nadaljnjo uporabo odgovoren uporabnik. Rekonstituiranega zdravila ne smete vrniti v hladilnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi med 2°C in 8°C (v hladilniku). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

V okviru navedenega roka uporabnosti lahko zdravilo IMMUNINE shranjujete 3 mesece pri sobni temperaturi do 25°C. Čas shranjevanja pri temperaturi do 25°C zapišite na ovojnino. Po shranjevanju pri temperaturi do 25°C zdravila IMMUNINE ne smete vrniti v hladilnik, ampak ga uporabite takoj ali pa zavržite.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

IMMUNINE prašek je pakiran v enoodmerne viale iz nevtralnega stekla hidrolitičnega tipa II. Vehikel je pakiran v enoodmerne viale iz nevtralnega stekla hidrolitičnega tipa I. Viala zdravila so zaprte z zamaški iz klorobutilne gume, viala vehikla pa z zamaški iz bromobutilne gume.

Vsebina pakiranja:

- 1 viala zdravila IMMUNINE 200 i.e.
- 1 viala vode za injekcije (5 ml)
- 1 pretočna igla
- 1 prezračevalna igla
- 1 filtrska igla
- 1 igla za enkratno uporabo
- 1 brizga za enkratno uporabo (5 ml)
- 1 infuzijski set

Velikost pakiranja: 1 x 200 i.e.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Za dajanje zdravila smete uporabiti le priložene injekcijske oz. infuzijske sete. Zdravilo IMMUNINE rekonstituirajte tik pred infundiranjem. Dobljeno raztopino je treba uporabiti takoj, ker pripravek ne vsebuje nikakršnih konzervansov. Raztopina mora biti bistra ali rahlo opalescentna. Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo usedlino. Pred dajanjem mora biti rekonstituirana raztopina pregledana na prisotnost vidnih delcev ali spremembo barve.

Priporočljivo je, da pred in po infundiranju zdravila IMMUNINE skupni venski kanal sperete z izotonično fiziološko raztopino.

Rekonstitucija praška za pripravo raztopine za injiciranje:

Uporabite aseptično tehniko!

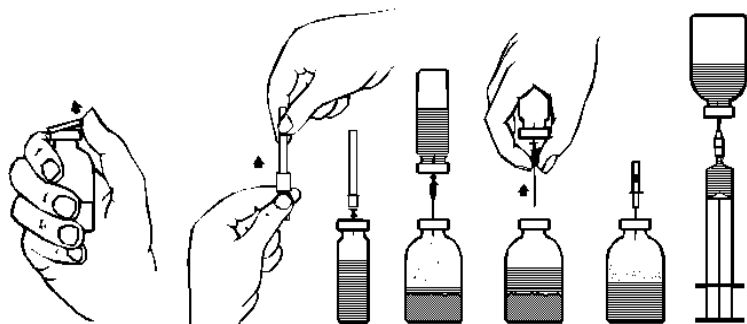
1. Neodprto vialo, ki vsebuje vehikel (vodo za injekcije), ogrejte na sobno temperaturo (največ +37°C).
2. Snemite zaporke z viala s koncentratom in viala z vehiklom (sl. A) in dezinficirajte gumijaste zamaške na obeh vialah.
3. Z obratom in potegom snemite zaščitni pokrovček z enega konca priložene pretočne igle. Vbodite prosti del igle skozi gumijasti zamašek viala z vehiklom (sl. B in C).
4. Snemite zaščitni pokrovček z drugega konca pretočne igle in pri tem pazite, da se ne boste dotaknili nepokritega dela igle.
5. Obrnite vialo z vehiklom nad vialo s koncentratom in vbodite prosti konec pretočne igle skozi gumijasti zamašek viala s koncentratom (sl. D). Vakuum bo potegnil vehikel v vialo s koncentratom.
6. Ločite obe viali, tako da iztaknete iglo iz viala s koncentratom (sl. E). Nežno nihajte ali obračajte vialo s koncentratom, da boste pospešili raztapljanje.
7. Po zaključku rekonstitucije koncentrata vbodite priloženo prezračevalno iglo v vialo (sl. F) in morebitna pena bo izginila. Iztaknite prezračevalno iglo iz viala.

Injiciranje oz. infundiranje:

Uporabite aseptično tehniko!

1. Z obratom in potegom snemite zaščitni pokrovček s priložene filtrske igle in postavite iglo na sterilno brizgo za enkratno uporabo. Potegnite raztopino v brizgo (sl. G).
2. Snemite filtrsko iglo z brizge in počasi intravensko injicirajte raztopino (največja hitrost injiciranja je 2 ml/min) s pomočjo priloženega infuzijskega seta z metuljčkom (ali s priloženo iglo za enkratno uporabo).

Če zdravilo dajete z infuzijo, uporabite infuzijski set za enkratno uporabo z ustreznim filtrom.



sl. A

sl. B

sl. C

sl. D

sl. E

sl. F

sl. G

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

BAXTER d.o.o
Železna cesta 18, 1000 Ljubljana
Slovenija

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

5363-I-1598/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

5.9.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24.09.2009