

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Atenativ 50 i.e./ml prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Atenativ je na voljo v obliki praška in vehikla za raztopino za infundiranje, ki vsebuje 500 i.e. ali 1000 i.e. liofiliziranega antitrombina, pridobljenega iz humane plazme, na vialo.

Zdravilo Atenativ vsebuje 50 i.e./ml antitrombina, pridobljenega iz humane plazme, po rekonstituciji s priloženo raztopino (vodo za injekcije), tj. 10 ml (500 i.e.), 20 ml (1000 i.e.).

Aktivnost (i.e.) je določena po Evropski farmakopeji s kromogenim preskusom. Specifična aktivnost zdravila Atenativ je približno 2,8 i.e./mg beljakovin.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala s 500 i.e. vsebuje 35 mg natrija.

Ena viala s 1000 i.e. vsebuje 71 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

Zdravilo Atenativ je na voljo v liofilizirani obliki, kot skoraj bela higroskopna krhka snov ali prašek. Vehikel za raztapljanje liofiliziranega praška sestoji iz vode za injekcije, ki izgleda kot bistra, brezbarvna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Bolniki s prirojenim pomanjkanjem antitrombina:

- a) Preprečevanje globoke venske tromboze in tromboembolije pri klinično tveganih stanjih (posebej med kirurškim posegom ali ob prisotnih dejavnih tveganja ob porodu), v kombinaciji s heparinom, če je ta indiciran.
- b) Preprečevanje napredovanja globoke venske tromboze in tromboembolije v kombinaciji s heparinom, kot je indicirano.

Bolniki s pridobljenim pomanjkanjem antitrombina (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravilo Atenativ je indicirano pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Antitrombin se sme dajati le po posvetovanju s strokovnjakom za koagulacijo.

Odmerjanje

Pri prirojenem pomanjkanju antitrombina mora biti odmerjanje prilagojeno vsakemu posameznemu bolniku, upoštevajoč družinsko anamnezo glede tromboemboličnih dogodkov, prisotne klinične dejavnike tveganja in laboratorijske izvide.

Odmerjanje in trajanje nadomestnega zdravljenja pri pridobljenem pomanjkanju sta odvisna od koncentracije antitrombina v plazmi, prisotnosti znakov povečane presnove, osnovne motnje in resnosti kliničnega stanja. Količina in pogostnost dajanja morata vedno temeljiti na klinični učinkovitosti in laboratorijski oceni v posameznem primeru.

Število enot apliciranega antitrombina je izraženo v mednarodnih enotah (i.e.), glede na trenutni standard Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za antitrombin. Aktivnost antitrombina v plazmi je izražena v odstotkih (glede na normalno humano plazmo) ali v internacionalnih enotah (glede na mednarodni standard za antitrombin v plazmi).

Ena internacionalna enota (i.e.; IU – *International Unit*) aktivnosti antitrombina ustreza količini antitrombina v enem ml normalne humane plazme. Izračun potrebnega odmerka antitrombina temelji na empirični ugotovitvi, da 1 internacionalna enota (i.e.) antitrombina na kg telesne mase zveča aktivnost antitrombina v plazmi za približno 1 % (korekcijski faktor).

Začetni odmerek določimo z uporabo naslednje formule:

Potrebne enote = telesna masa [kg] x (ciljna raven – dejanska aktivnost antitrombina [%]).

Začetna ciljna aktivnost antitrombina je odvisna od kliničnega stanja. Pri ugotovljeni indikaciji za nadomeščanje antitrombina mora odmerek zadoščati za dosego ciljne aktivnosti antitrombina in ohranjanje učinkovite ravni. Odmerjanje določamo in spremljamo na podlagi laboratorijskih meritev aktivnosti antitrombina, ki jih je treba izvajati vsaj dvakrat na dan vse dokler se stanje bolnika ne stabilizira, nato pa enkrat na dan, po možnosti tik pred naslednjo infuzijo. Pri korekciji odmerjanja je treba upoštevati znake povečanega nastajanja in razgradnje antitrombina glede na laboratorijske izvide in klinični potek. Med trajanjem terapije je treba aktivnost antitrombina ohranjati na ravni nad 80 %, razen če klinični podatki zahtevajo drugačne učinkovite ravni.

Običajni začetni odmerek pri prirojenem pomanjkanju je 30-50 i.e./kg.

Nato pa je treba odmerjanje in pogostost odmerjanja kot tudi trajanje zdravljenja prilagoditi biološkim (laboratorijskim) podatkom in kliničnemu stanju.

Posebne populacije

Okvara ledvic in jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Atenativ pri bolnikih z ledvično insuficienco ali jetrno okvaro nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Atenativ pri otrocih nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Zdravilo je treba dati intravensko.

Hitrost infundiranja pri odraslih ne sme preseči 300 i.e./min.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali ostanke spojin iz postopka proizvodnje, kot je navedeno v poglavju 5.3.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Na splošno v primeru pridobljenega pomanjkanja antitrombina samo znižana raven antitrombina, npr.

zaradi motene sinteze, ne bi smela biti razlog za nadomestno zdravljenje, če je klinično stanje bolnika stabilno.

Kot pri vsakem intravenskem beljakovinskem pripravku so možne preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Bolnike je treba skrbno spremljati in opazovati za morebitne simptome ves čas infundiranja. Bolnike moramo poučiti o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, vključno s pojavom izpuščajev, generalizirano koprivnico, tiščanjem v prsnem košu, piskajočim dihanjem, nizkim krvnim tlakom in anafilaksijo.

Če se taki simptomi pojavijo po aplikaciji, se morajo bolniki posvetovati s svojim zdravnikom.

V primeru šoka moramo upoštevati standardne smernice za zdravljenje šoka.

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb, ki jih povzroča uporaba zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, vključujejo izbiro darovalcev, presejalno testiranje posameznih donacij in zbirov plazme na specifične označevalce okužbe ter vključevanje učinkovitih proizvodnih korakov za inaktivacijo/odstranjevanje virusov. Kljub tem ukrepom, pri uporabi zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti možnosti prenosa povzročiteljev okužb. To velja tudi za neznane in nove viruse ter druge patogene.

Uvedeni ukrepi veljajo za učinkovite pri virusih z ovojnico, kot so virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B (HBV) in virus hepatitisa C (HCV), ter pri virusu hepatitisa A (HAV), ki je brez ovojnice. Učinkovitost uvedenih ukrepov je lahko omejena pri virusih brez ovojnice, kot je parvovirus B19. Okužbe s parvovirusom B19 so lahko hude pri nosečnicah (okužba ploda) in pri posameznikih z imunsko pomanjkljivostjo ali povečano eritropoezo (npr. pri osebah, ki imajo hemolitično anemijo).

Pri bolnikih, ki redno ali večkrat prejemajo zdravila, ki vsebujejo antitrombin, pridobljen iz človeške plazme, je treba razmisliti o ustreznem cepljenju (proti hepatitisu A in hepatitisu B).

Vsakokrat, ko damo bolniku zdravilo Atenativ, moramo zabeležiti ime in serijo zdravila, da tako vzdržujemo povezavo med bolnikom in serijo zdravila.

Klinično in laboratorijsko preverjanje pri sočasni uporabi antitrombina in heparina:

- da se prilagodi odmerjanje heparina in se prepreči prevelika hipokoagulabilnost, je treba redno, v krajših časovnih presledkih, zlasti pa v prvih minutah/urah po začetku uporabe antitrombina, preverjati raven antikoagulacije (aPTČ – aktivirani parcialni tromboplastinski čas (APPT) in po potrebi aktivnost anti-FXa).
- dnevno merjenje ravni antitrombina za individualno prilagajanje odmerka, zaradi nevarnosti zmanjšanja ravni antitrombina pri dolgotrajnem zdravljenju z nefrakcioniranim heparinom.

To zdravilo vsebuje 35 mg (Atenativ 500) ali 71 mg (Atenativ 1000) natrija na vialo, kar je enako 1,8 % oz. 3,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Pediatrična populacija

Podatki, iz kliničnih preskušanj in sistematični pregledi podatkov o uporabi antitrombina za zdravljenje nedonošenčkov za neodobreno indikacijo sindrom dihalne stiske pri novorojenčkih (IRDS - *Infant Respiratory Distress Syndrome*), kažejo na povečano tveganje za možganske krvavitve in smrtnost, brez dokazanih koristnih učinkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Heparin: nadomeščanje antitrombina med dajanjem heparina v terapevtskih odmerkih povečuje tveganje za krvavitve. Heparin močno povečuje učinek antitrombina. Razpolovna doba antitrombina se lahko ob sočasnem zdravljenju s heparinom, zaradi hitrejšega nastajanja in razgradnje antitrombina, znatno skrajša. Zato je treba sočasno dajanje heparina in antitrombina, pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitve, klinično in laboratorijsko spremljati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Izkušenj glede varnosti uporabe zdravil s humanim antitrombinom v nosečnosti je malo. Zdravilo

Atenativ se lahko pri nosečnicah in doječih ženskah s pomanjkanjem antitrombina uporablja le, če je jasno indicirano; ob tem je treba upoštevati, da nosečnost pri teh bolnicah predstavlja povečano tveganje za tromboembolične dogodke.

Nosečnost

O uporabi antitrombina pri nosečnicah je na voljo malo kliničnih podatkov. Razpoložljivi podatki ne kažejo, da bi zdravilo imelo škodljive učinke na mater ali dojenčka. Študije na živalih, izvedene na podganah, niso pokazale škodljivih učinkov na paritev, razvoj zarodka /ploda in poporodni razvoj.

Dojenje

Ni znano, ali se antitrombin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za doječega otroka ni mogoče izključiti. Sprejeti je treba odločitev o prekinitvi dojenja ali prenehanju /opustitvi zdravljenja z Atenativom ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi terapije za žensko.

Plodnost

Ni razpoložljivih informacij o možnih učinkih antitrombina na plodnost moških in žensk.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Atenativ nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Preobčutljivosti ali alergijskih reakcij (ki lahko vključujejo angioedem, pekoč občutek in zbadanje na mestu infundiranja, mrzlico, zardevanje, generalizirano koprivnico, glavobol, izpuščaje, hipotenzijo, letargijo, navzeo, nemir, tahikardijo, tiščanje v prsnem košu, mravljinčenje, bruhanje, piskajoče dihanje) niso opažali pogosto, lahko pa v nekaterih primerih napredujejo do hude anafilaksije (vključno s šokom). Redko so opazili povišano telesno temperaturo.

Za informacije glede varnosti pred virusnimi okužbami glejte poglavje 4.4.

Naslednja preglednica prikazuje neželene učinke, ki so jih opazili med uporabo zdravila Atenativ. Ker je poročanje o neželenih učinkih po prihodu zdravila na trg prostovoljno in ker podatki izvirajo iz populacije neznane velikosti, je pogostnost teh neželenih učinkov opredeljena kot neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	Anafilaktična reakcija Anafilaktični šok Anafilaktoidna reakcija Preobčutljivost
Psihiatrične motnje	Anksioznost
Bolezni živčevja	Vrtoglavica
Srčne bolezni	Tahikardija
Žilne bolezni	Krvavitev Hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Dispneja
Bolezni prebavil	Bolečine v trebuhu Driska
Bolezni kože in podkožja	Alergijski dermatitis Urtikarija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Bolečine v hrbtu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zardevanje Povišana telesna temperatura Reakcija na mestu injiciranja Hiperhidroza

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 ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O simptomih prevelikega odmerjanja pri uporabi antitrombina niso poročali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotiki, heparinska skupina; oznaka ATC: B01AB02

Antitrombin, 58 kD, 432 aminokislinski glikoprotein spada v naddružino serpinov (zaviralcev serinskih proteaz). Je eden najpomembnejših naravnih zaviralcev koagulacije krvi. Faktorja, ki sta najmočnejše zavirana, sta trombin in faktor Xa, zavirani pa so tudi faktorji kontaktne aktivacije, intrinzičnega sistema in faktor VIIa/kompleks tkivnega faktorja. Heparin močno poveča aktivnost antitrombina in antikoagulantni učinki heparina so odvisni od prisotnosti antitrombina. Antitrombin vsebuje dve funkcionalno pomembni domeni. Prva vsebuje reakcijski center in predstavlja vezavno mesto za proteinaze, kot je trombin, ki je predpogoj za nastajanje stabilnega kompleksa proteinaza-zaviralec. Druga domena pa je tista, ki veže glikozaminoglikan in skrbi za medsebojno delovanje s heparinom in sorodnimi spojinami, kar pospešuje zaviranje trombina. Kompleksi zaviralca in koagulacijskega encima se odstranjujejo preko retikuloendotelijskega sistema. Aktivnost antitrombina pri odraslih je 80-120 %, ravni pri novorojenčkih pa so približno 40-60 %. Pri prirojenem pomanjkanju antitrombina je približno 50 %. Stopnja, pri kateri postane pridobljeno pomanjkanje antitrombina klinično pomembno, se lahko razlikuje glede na etiologijo. V prisotnosti sepse so ravni < 50–60 % povezane s slabim izidom.

Obstaja več manjših študij diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), sepse, preeklampsije, zdravljenja akutne limfoblastične levkemije z L-asparaginazo, venookluzivne bolezni, kirurškega posega, pri katerem je bila uporabljena naprava za mehansko podporo srcu in pljučem, v katerih je imela aplikacija antitrombina pozitivne učinke na koagulacijske parametre. Preprečljivega učinka na obolevnost in smrtnost te študije niso pokazale.

Preskušanje KyberSept, randomizirana, s placebom nadzorovana, dvojno slepa prospektivna študija

faze III, je opredelila populacije bolnikov s sepsa, ki imajo od zdravljenja z velikimi odmerki koncentrata antitrombina koristi za preživetje. Sem spadajo septični bolniki z velikim tveganjem za smrt in bolniki, ki sočasno ne prejemajo heparina. Bolniki, ki so imeli DIK ali veliko tveganje za smrt in niso sočasno prejemali heparina, so imeli še več koristi.

V študiji KyberSept je bilo 2314 bolnikov s sepsa randomiziranih tako, da so prejeli 30.000 i.e. antitrombina v 4 dneh ($n = 1157$) ali placebo ($n = 1157$). Analiza podskupine 698 (698/2314) bolnikov (placebo = 346; antitrombin = 352), ki v fazi zdravljenja (1.–4. dan) niso sočasno prejemali heparina, je pokazala, da je bila 28-dnevna umrljivost manjša pri antitrombinu kot pri placebu (37,8 % v primerjavi s 43,6 %; absolutno zmanjšanje: 5,8 %; razmerje tveganja: 0,860 [95-% interval zaupanja (IZ) 0,725–1,019]). Razlika se je povečevala do 90. dne (44,9 % v primerjavi z 52,5 %; absolutno zmanjšanje: 7,6 %; razmerje tveganja: 0,851 [0,735–0,987]). V tej podskupini je bilo identificiranih 563 bolnikov (placebo = 277; antitrombin = 286), ki so imeli dovolj podatkov za določitev DIK. Na začetku je imelo DIK 40,7 % bolnikov (229/563). V primerjavi s placebom so imeli bolniki z DIK, zdravljeni z antitrombinom, pomembno absolutno zmanjšanje umrljivosti, in sicer za 14,6 % ($p = 0,024$) po 28 dneh in za 16,2 % ($p = 0,015$) po 90 dneh.

V drugi analizi podskupine bolnikov z velikim tveganjem za smrt (predvidena smrtnost 30–60 %) ob vstopu v študijo (1008/2314; antitrombin = 490; placebo = 518) je bila stopnja umrljivosti v skupini, ki je prejela antitrombin, po 28 dneh 36,9 % v primerjavi s 40,7 % pri placebu (razmerje tveganja [95-% IZ], 0,907 [0,776–1,059]), po 56 dneh 42,0 % v primerjavi z 48,8 % (0,859 [0,750–0,985]) in po 90 dneh 45,5 % v primerjavi z 51,6 % (0,883 [0,777–1,005]). Pri bolnikih, ki niso prejemali sočasnega heparina (antitrombin = 140, placebo = 162), je bil učinek zdravljenja v korist antitrombina bolj izrazit kot pri bolnikih, ki so sočasno prejemali heparin. Brez sočasnega heparina je bilo absolutno zmanjšanje smrtnosti v skupini z antitrombinom v primerjavi s skupino s placebom 8,7 % po 28 dneh (35,7 % v primerjavi s 44,4 % (razmerje tveganja 0,804; 95-% IZ 0,607–1,064)) oz. 12,3 % po 90 dneh (42,8 % v primerjavi s 55,1 % (razmerje tveganja 0,776; 95-% IZ 0,614–0,986)).

V preskušanju KyberSept so velike krvavitve opazili pri 5,7 % v skupini s placebom (skupaj $n = 1155$) v primerjavi z 10,0 % preskušancev, zdravljenih z antitrombinom (skupaj $n = 1161$), relativno tveganje (95-% IZ) = 1,75 (1,31–2,33). Za podskupino brez sočasnega heparina razlika ni dosegla statistične značilnosti (4,6 % za placebo (skupaj $n = 345$) v primerjavi s 7,9 % za antitrombin (skupaj $n = 354$), razmerje tveganja 1,71 (0,95–3,07)). V drugih študijah dodajanje antitrombina ni bilo povezano s povečanim tveganjem za krvavitve.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične študije z zdravilom Atenativ so pokazale, da je povprečen biološki razpolovni čas približno 3 dni. Razpolovni čas antitrombina se lahko ob sočasnem zdravljenju s heparinom skrajša na približno 1,5 dneva.

Pri pridobljenem pomanjkanju antitrombina se lahko plazemski razpolovni čas antitrombina v določenih kliničnih stanjih velike porabe npr. pri hudi sepsi in diseminirani intravaskularni koagulaciji, zmanjša na ure.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Atenativ v sledovih vsebuje kemijski spojini tributil fosfat in oktaksinol, ki se v postopku proizvodnje uporabljata za inaktivacijo virusov. V predkliničnih študijah so učinke teh nečistoč opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presežala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Atenativ:

- natrijev klorid
- humani albumin
- N-acetiltryptofan
- kaprilna kislina (oktanojska kislina)

Vehikel/topilo za redčenje: voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta (viala za infuzijo)

Rekonstituirano raztopino lahko hranite do 12 ur pri sobni temperaturi (15 do 25 °C).

Za rekonstituirano raztopino so fizikalno in kemijsko stabilnost dokazali za 48 ur pri temperaturi 2 °C do 30 °C.

Iz mikrobiološkega vidika je pripravljeno zdravilo treba uporabiti takoj. Če ga ne uporabimo takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik sam in običajno ne bi smeli biti daljši od 24 ur pri 2 °C do 8 °C, razen če je rekonstitucija potekala v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Viala shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. V času roka uporabnosti lahko zdravilo shranjujete pri 25 °C do enega meseca, ne da bi v tem obdobju zdravilo ponovno shranjevali v hladilniku. V primeru, da ga niste uporabili, ga morate po tem obdobju zavreči.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek v viali (steklo tipa II), zaprti z zamaškom (bromobutilna guma) in vehikel v viali (steklo tipa I), zaprti z zamaškom (bromobutilna guma).

Zdravilo Atenativ 500 i.e.: 1 viala s praškom (500 i.e.) in 1 viala z vodo za injekcije (10 ml)

Zdravilo Atenativ 1000 i.e.: 1 viala s praškom (1000 i.e.) in 1 viala z vodo za injekcije (20 ml)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Liofiliziran prašek rekonstituiramo s sterilno vodo za injekcije.

Po rekonstituciji lahko zdravilo Atenativ mešamo z izotonično raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) in/ali izotonično raztopino glukoze (50 mg/ml), tako v steklenih vialah za infuzijo, kot tudi v plastičnih vsebnikih. Zdravila Atenativ ne smemo uporabljati po izteku roka uporabnosti, ki je naveden na pakiranju.

Navadno je raztopina bistra ali nekoliko opalescentna. Ne uporabljajte motnih raztopin ali raztopin, ki vsebujejo usedline.

Čas rekonstitucije traja največ 5 minut. Po rekonstituciji je zdravilo treba uporabiti čim prej in najkasneje v 12 urah, če ga hranite pri 15 do 25 °C.

Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Octapharma (IP) SPRL
Route de Lennik 451

1070 Anderlecht
Belgija

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

H/19/02679/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 12. 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 18. 6. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 1. 2025