

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

WILFACTIN 100 IU/ml, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen von Willebrand -tekijä* 100 IU**

/ 1 ml valmista liuosta

* valmistettu ihmisten luovuttamasta plasmasta

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää ihmisen von Willebrand -tekijää nimellisesti 500 IU/5 ml, 1000 IU/10 ml tai 2000 IU/20 ml.

**von Willebrand -tekijän aktiivisuus (IU) mitataan ristoseitiinikofaktorin aktiivisuuden (VWF:RCo) mukaan verrattuna Willebrand-tekijävalmistetta koskevaan kansainväliseen standardiin (WHO).

Ennen albumiinin lisäämistä WILFACTIN-valmisteen spesifinen aktiivisuus on suurempi tai yhtä suuri kuin 50 IU / VWF:RCo/mg proteiinia.

Ihmisen hyytymistekijän VIII jäännöspitoisuus WILFACTIN-valmisteessa on tavallisesti vähemmän tai yhtä suuri kuin 10 IU/100 IU VWF:RCo. Tekijä VIII:n aktiivisuus määritetään Euroopan farmakopean kromogeenisella menetelmällä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine on valkoinen tai vaaleankeltainen hygroskooppinen kuiva-aine tai mureneva kiinteä kuiva-aine. Liuotin on kirkasta ja väritöntä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

WILFACTIN on tarkoitettu verenvuodon tai leikkaukseen liittyvän vuodon ennaltaehkäisyyn ja hoitoon von Willebrandin taudissa (vWD), kun pelkkä desmopressiinihoito (DDAVP) yksin on tehoton tai sille on vasta-aiheita.

WILFACTIN-valmistetta ei tule käyttää A-hemofilian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Veren hyytymishäiriöihin perehtyneen lääkärin tulee valvoa von Willebrandin taudin hoitoa.

Annostus

Kun von Willebrand -tekijää annetaan 1 IU/kg, verenkierron VWF:RCo-taso nousee normaalisti 0,02 IU/ml (2 %).

VWF:Rco-tavoitetaso on > 0,6 IU/ml (60 %) ja FVIII:C-tavoitetaso > 0,4 IU/ml (40 %).

Verenvuodon tyrehtyminen edellyttää vähintään hyytymistekijän FVIII aktiivisuuden (FVIII:C) tasoa 0,4 IU/ml (40 %). Pelkän von Willebrand -tekijän injektio ei aiheuta FVIII:C-tason enimmäisnousua 6–12 tunnin kuluessa eikä sillä ei voida korjata välittömästi FVIII:C-tasoa. Jos potilaan plasman FVIII:C-perustaso alittaa edellä mainitun kriittisen tason, hyytymistekijä VIII -valmistetta tulee antaa von Willebrand -tekijän ensimmäisen injektion yhteydessä tilanteissa, joissa vaaditaan verenvuodon nopeaa tyrehtyttämistä (verenvuodon hoitaminen, vakava loukkaantuminen tai hätäleikkaus). Näin saavutetaan plasman hemostaattinen FVIII:C-taso.

Jos FVIII:C-tason välitön nostaminen ei ole tarpeen, esimerkiksi silloin, kun FVIII:C-perustaso riittää varmistamaan verenvuodon tyrehtymisen tai suunnitelluissa leikkauksissa, FVIII-tekijää ei ehkä tarvitse antaa ensimmäisen VWF-injektion yhteydessä. Lääkäri ratkaisee, annetaanko tekijää.

• Hoidon aloittaminen:

Ensimmäinen annos WILFACTIN-valmistetta verenvuodon tai vamman hoidossa on 40–80 IU/kg yhdessä tarvittavan tekijä VIII -annoksen kanssa välittömästi ennen toimenpidettä tai mahdollisimman pian vuodon alkamisen tai vakavan loukkaantumisen jälkeen. Riittävän plasman FVIII:C-tason saavuttamiseen tarvittava hyytymistekijä VIII -annos lasketaan potilaan plasman FVIII:C-perustason perusteella. Kirurgisissa toimenpiteissä valmiste tulee antaa tunti ennen toimenpiteen alkua.

WILFACTIN-valmisteen aloitusannoksena voidaan tarvita 80 IU/kg erityisesti, jos potilaalla on tyypin 3 von Willebrandin tauti, jolloin riittävän tason ylläpitäminen saattaa vaatia suurempia annoksia kuin muissa von Willebrandin tautityypeissä.

Elektiivisessä kirurgiassa WILFACTIN-hoito tulee aloittaa 12–24 tuntia ennen toimenpidettä, ja se tulee toistaa tunti ennen toimenpidettä. Tässä tapauksessa tekijä VIII -valmistetta ei tarvitse antaa yhdessä valmisteen kanssa, koska endogeeninen FVIII:C-taso on tavallisesti saavuttanut kriittisen tason 0,4 IU/ml (40 %) ennen leikkausta. Tämä tulee kuitenkin varmistaa kunkin potilaan kohdalla.

• Seuraavat injektiot:

Hoitoa tulee tarvittaessa jatkaa sopivalla WILFACTIN-annoksella, 40–80 IU/kg päivässä, yhtenä tai kahtena injektiona päivittäin, yhden tai useamman päivän ajan. Annos ja hoidon kesto riippuvat potilaan kliinisestä tilasta, vuodon tyypistä ja vakavuudesta sekä VWF:Rco- ja FVIII:C-pitoisuuksista.

Kotihoito voidaan aloittaa lääkärin ohjeen mukaan erityisesti tilanteissa, joissa verenvuoto on vähäinen tai kohtalainen.

• Estolääkitys

WILFACTIN-valmistetta voidaan käyttää pitkäkestoisena estolääkityksenä potilaskohtaisesti annostettuna. WILFACTIN-annokset 40–60 IU/kg annettuna 2–3 kertaa viikossa vähentävät vuotokertojen määrää.

WILFACTIN-valmisteen käyttövästeestä alle 6-vuotiailla lapsilla ja aiemmin hoitamattomilla potilailla ei ole kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa.

Antotapa

WILFACTIN on injektiokuiva-aine, joka luotetaan käyttöhetkellä injektionesteisiin käytettävään veteen kohdan 6.6. ”Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet” mukaan.

WILFACTIN-valmiste annetaan injektiona laskimoon kerta-annoksena välittömästi liuottamisen jälkeen. Enimmäisantonopeus on 4 ml/minuutti.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys jollekin valmisteen aineosalle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vuotaville potilaille suositellaan ensisijaisena hoitona tekijä VIII -valmisteen antoa yhdessä sellaisen von Willebrand -tekijävalmisteen kanssa, jonka FVIII-pitoisuus on alhainen.

Yliherkkyys

Kuten muidenkin laskimoon annettujen proteiiniainemisteiden kohdalla, allergiatyypiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia. Potilasta tulee seurata tarkasti koko infuusion ajan. Potilaalle tulee kertoa yliherkkyysreaktioitten varhaisista merkeistä, joita ovat nokkosihottuma, yleistynyt nokkosihottuma, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, verenpaineen lasku ja anafylaksi. Jos näitä oireita ilmenee, valmisteen antaminen tulee keskeyttää välittömästi. Sokin ilmetessä tulee noudattaa normaalia sokin hoitokäytäntöä.

Taudinaiheuttajien siirtyminen

Ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden käytöstä aiheutuvien infektioiden ehkäisemisessä käytettäviä vakiomenetelmiä ovat luovuttajien valitseminen, luovutetun veren ja plasman infektiövasta-aineiden tutkiminen ja tuotteen valmistaminen siten, että virukset inaktivoituvat tai ne poistetaan. Varotoimenpiteistä huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden antamiseen sisältyvää infektiomahdollisuutta ei voida täysin sulkea pois. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia ja muita patogeeneja.

Varotoimenpiteitä pidetään tehokkaina vaipallisten virusten, kuten HIV:n, HBV:n ja HCV:n, osalta. Varotoimenpiteiden tehokkuus saattaa olla rajallinen vaipattomilla viruksilla, kuten HAV:llä ja parvovirus B19:llä. Parvovirus B19 -infektiot saattavat olla vakavia raskaana oleville naisille (sikiön infektio) ja henkilöille, joilla on immuunivaje tai joiden punasolujen muodostus on lisääntynyt (esimerkiksi hemolyyttinen anemia).

Ihmisen plasmasta johdettua von Willebrand -tekijää säännöllisesti saavien potilaiden rokottamista (hepatiitti A ja hepatiitti B) tulee harkita.

On suositeltavaa kirjata WILFACTIN-tuotteen nimi ja eränumero ylös aina, kun valmistetta annetaan potilaalle. Näin potilaan saaman tuotteen erät voidaan jäljittää.

Tromboembolia

Valmisteen käyttöön liittyy tromboottisten tapahtumien esiintymisriski, erityisesti potilailla, joilla on tunnettuja kliinisiä tai laboratoriossa havaittuja riskitekijöitä. Tämän vuoksi riskiryhmän potilaita tulee seurata varhaisten tromboosin oireiden varalta. Laskimoveritulpan estohoito tulee aloittaa voimassa olevien suositusten mukaisesti.

Kun käytetään FVIII:aa sisältäviä VWF-valmisteita, hoitavan lääkärin on huomioitava, että pitkäaikainen hoito voi merkittävästi nostaa FVIII:C-pitoisuutta. Jos potilas saa FVIII:aa sisältäviä VWF-valmisteita, plasman FVIII:C-pitoisuutta on seurattava, jotta voidaan välttää pitkäaikaiset liian suuret FVIII:C:n pitoisuudet plasmassa, koska ne voivat suurentaa tromboembolisten tapahtumien riskiä.

Immunogeenisuus

Von Willebrandin tautia, erityisesti tyyppiä 3, sairastavilla potilailla saattaa kehittyä neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) VWF-tekijälle. Jos odotettua plasman VWF:RCo-aktiivisuustasoa ei saavuteta tai jos verenvuoto ei tyrehdy ohjeen mukaisella annoksella, VWF-inhibiittoripitoisuus tulee määrittää asianmukaisilla testeillä. Jos potilaan inhibiittoritasot ovat korkeat, VWF-hoito ei ehkä tehoa. Tällöin tulee harkita muita hoitovaihtoehtoja. Tällaiset potilaat tulee ohjata veren hyytymishäiriöihin perehtyneen lääkärin hoitoon.

Apuaineen huomioiminen (natriumpitoisuus)

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia.

- Yksi 5 ml:n WILFACTIN-injektiopullo (500 IU) sisältää 0,15 mmol (3,4 mg) natriumia.
- Yksi 10 ml:n WILFACTIN-injektiopullo (1000 IU) sisältää 0,3 mmol (6,9 mg) natriumia.
- Yksi 20 ml:n WILFACTIN-injektiopullo (2000 IU) sisältää 0,6 mmol (13,8 mg) natriumia.

Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon, jos annos on suurempi kuin 3300 IU (yli 1 mmol natriumia).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

VWF-valmisteilla ei ole tunnettuja yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Eläinkokeet eivät ole riittäviä valmisteen hedelmällisyyttä, lisääntymistä, raskautta, alkion tai sikiön kehitystä tai lapsen syntymän aikaista ja syntymän jälkeistä kehitystä koskevan turvallisuuden arvioimiseksi.

WILFACTIN-valmisteen turvallisuutta raskauden ja imetyksen aikana ei ole arvioitu valvotuissa kliinisissä tutkimuksissa.

Tämän vuoksi WILFACTIN-valmistetta tulee antaa raskaana oleville ja imettäville von Willebrand -tekijän puutosta sairastaville naisille vain, jos siihen on selkeästi aihetta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu.

4.8 Haittavaikutukset

Yliherkkyysoireita tai allergisia reaktioita (näihin saattaa kuulua angioedeemaa, infuusiokohdan polttelua ja pistelyä, vilunväristyksiä, punoitusta, yleistynyttä nokkosihottumaa, päänsärkyä, nokkosihottumaa, verenpaineen laskua, letargiaa, pahoinvointia, levottomuutta, takykardiaa, puristavaa tunnetta rinnassa, kihelmöintiä, oksentelua, hengityksen vinkumista) on joskus havaittu von Willebrand -tekijävalmisteiden käytön yhteydessä. Nämä reaktiot voivat joissakin tapauksissa johtaa vakavaan anafylaksiin (mukaan lukien sokkiin).

Harvinaisena haittavaikutuksena on havaittu kuumetta.

Von Willebrandin tautia, erityisesti tyyppiä 3, sairastavilla potilailla saattaa erittäin harvoin kehittyä neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) VWF-tekijälle. Jos inhibiittoreita ilmenee, potilaan hoitovaste on alentunut. Vasta-aineiden esiintyminen saattaa liittyä kiinteästi anafylaktisiin reaktioihin. Tämän vuoksi inhibiittoritasot tulee arvioida potilailla, joilla ilmenee anafylaktisia reaktioita.

Näissä tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteys verenvuotohäiriöihin erikoistuneeseen hoitopaikkaan.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 62 potilasta, inhibiittoreita ei havaittu yhdelläkään potilaista WILFACTIN-valmisteen annon jälkeen. Koehenkilöistä 23 sairasti tyypin 3 tautia.

Tromboottisten tapahtumien esiintymisriski on erityisesti sellaisilla potilailla, joilla on tunnettuja kliinisiä tai laboratorioissa havaittuja riskitekijöitä.

Valmisteen infektioturvallisuustiedot, ks. kohta 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Von Willebrand -tekijän yliannostusoireita ei ole raportoitu.

Tromboembolisia tapahtumia saattaa kuitenkin esiintyä suurissa yliannostuksissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hemostaatit: von Willebrand -tekijä

ATC-koodi: B02BD10

WILFACTIN toimii samalla tavalla kuin endogeeninen von Willebrand -tekijä.

Von Willebrand -tekijällä voidaan korjata verenvuodon hyytymiseen liittyviä häiriöitä potilailla, joilla on kyseisen tekijän puutostila (von Willebrandin tauti). Vaikutus tapahtuu kahdella tasolla:

- Von Willebrand -tekijä palauttaa verihutaleiden kiinnittymiskyvyn verisuonen vauriokohdan endoteeliin (se sitoutuu sekä verisuonen endoteeliin että verihutaleen kalvoon) ja mahdollistaa primaarin hemostaasin. Tämä näkyy vuotoajan lyhentymisenä. Tämä vaikutus ilmenee heti ja riippuu proteiinin polymerisaatiotasosta.
- Von Willebrand -tekijä korjaa viiveellä tapahtumaan liittyvän tekijä VIII -vajauksen. Laskimoon annettuna Von Willebrand -tekijä sitoutuu endogeeniseen FVIII-tekijään (jota potilaalla syntyy normaalisti) ja vakauttamalla tämän tekijän estää sen nopean hajoamisen. Tämän vuoksi pelkän VWF-

tekijän (VWF-tuote, jonka FVIII-taso on alhainen) antaminen palauttaa sekundaarisena vaikutuksena FVIII:C-tason normaaliksi ensimmäisen infuusion jälkeen. Vaikutus säilyy seuraavien injektioiden aikana. FVIII:C-tekijää sisältävän VWF-valmisteen anto palauttaa FVIII:C-tason normaaliksi välittömästi ensimmäisen infuusion jälkeen.

5.2 Farmakokineetiikka

WILFACTIN-valmisteen farmakokineettinen tutkimus suoritettiin kahdeksalla tyypin 3 von Willebrandin tautia sairastavalla potilaalla. Tutkimus osoitti VWF:RCo-tason osalta seuraavaa:

- Keskimääräinen plasman pitoisuuspinta-ala ajasta nolla äärettömään ($AUC_{0-\infty}$) on 3444 IU·h/dl WILFACTIN-valmisteen 100 IU/kg kerta-annoksen jälkeen.
- Plasman huipputaso saavutetaan 30–60 minuutin kuluessa injektion jälkeen.
- Keskimääräinen annosvaste on 2,1 IU/dl/IU/kg injektiona.
- Puoliintumisaika on 8–14 tuntia, keskimääräinen puoliintumisaika on 12 tuntia.
- Keskimääräinen puhdistuma on 3,0 ml/h/kg.

FVIII-tason normalisoituminen on progressiivista ja vaihtelevaa, ja normaalin tason saavuttaminen kestää yleensä 6–12 tuntia. Tämä vaikutus säilyy 2–3 päivän ajan.

FVIII-tason nousu tapahtuu progressiivisesti. Taso palautuu normaaliksi 6–12 tunnin kuluttua. FVIII-tason keskimääräinen nousu on 6 % (IU/dl) tunnissa. Täten myös potilailla, joiden FVIII:C-alkutaso on alle 5 % (IU/dl), FVIII:C-taso nousee noin 40 %:iin (IU/dl) kuuden tunnin kuluttua injektiosta ja säilyy tällä tasolla 24 tunnin ajan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Useista eläimillä tehdyistä prekliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella WILFACTIN-valmisteen ei ole osoitettu aiheuttavan muita toksisia vaikutuksia kuin niitä, jotka aiheutuvat laboratorioeläinten immunogeenisyydestä ihmisen proteiineille. Toistuvan annoksen toksisuustestejä ei voida tehdä, koska eläimille kehittyvä vasta-ainetta vieraaseen proteiiniin.

Prekliiniset tiedot turvallisuudesta eivät osoita, että WILFACTIN-valmisteella olisi mutageenisia vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine:
ihmisen albumiini
arginiinihydrokloridi
glysiini
natriumsitraatti ja
kalsiumkloridi.

Liutin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

WILFACTIN-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa plasmasta valmistettua hyytymistekijää VIII lukuun ottamatta.

Vain polypropeeni-injektio-/infuusiovälineitä tulee käyttää, koska ihmisen von Willebrand -tekijän adsorptio joidenkin injektio-/infuusiovälineiden pintaan saattaa aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Valmisteen fysikaalis-kemialliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologisista syistä valmiste tulee käyttää välittömästi. Mikäli valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

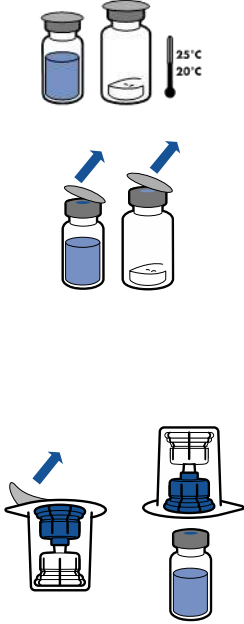
6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

5 g, 10 g tai 20 g injektiokuiva-ainetta injektiopullossa (tyypin I lasi) + 5 ml, 10 ml tai 20 ml liuotinta injektiopullossa (tyypin I tai tyypin II lasi) sekä liuottamiseen tarvittavat välineet - yhden kappaleen pakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmiiksi saattaminen

Noudata aseptista toimintatapaa koskevia voimassa olevia ohjeita. Siirtolaite on tarkoitettu ainoastaan lääkevalmisteen käyttövalmiiksi saattamiseen, kuten jäljempänä on kuvattu. Sitä ei ole tarkoitettu lääkevalmisteen annosteluun potilaalle

	<ul style="list-style-type: none">• Ota injektiopullot (kuiva-aine ja liuotin) huoneenlämpöön (alle 25 °C).• Poista liuotinpullon (injektionesteisiin käytettävä vesi) sekä kuiva-ainepullon suojakorkit.• Desinfioi kummankin tulpan pinta.• Poista Mix2Vial-laitteen suojakorkki. Kiinnitä Mix2Vial-laitteen sininen pää liuotinpullon tulppaan poistamatta laitetta pakkauksesta.
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Poista pakkaus ja heitä se pois. Varo koskemasta laitteen suojaamattomaan osaan. • Käännä liuotinpullon ja laitteen yhdistelmä ympäri ja kiinnitä se kuiva-ainepulloon laitteen läpinäkyvän pään avulla. Liuotin siirtyy automaattisesti kuiva-ainepulloon. Pyörittele laitetta varovasti käsissäsi, kunnes kuiva-aine on täysin liuennut. • Pidä tämän jälkeen liuotetun tuotteen sisältävä injektiopullo toisessa kädessäsi ja liuotinpullo toisessa kädessäsi, ja irrota injektiopullot toisistaan kiertämällä Mix2Vial-laite irti.
--	---

Injektiokuiva-aine liukenee yleensä heti, ja sen tulisi liueta täysin alle 10 minuutissa.

Käyttökuntoon saatettu valmiste pitää tarkistaa ennen antoa silmämääräisesti, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai hieman kellertävää. Liuosta ei saa käyttää, jos se on sameaa tai siinä on sakkaa.

Lääkkeen antaminen:

	<ul style="list-style-type: none"> • Pidä liuotetun tuotteen sisältävää injektiopulloa pystysuorassa asennossa, ja kierrä steriili ruisku kiinni Mix2Vial-laitteeseen. Vedä tuote hitaasti ruiskuun. • Kun tuote on vedetty ruiskuun, pidä ruiskusta tukevasti kiinni (mäntä alaspäin), irrota Mix2Vial-laite ja vaihda tilalle laskimoneula tai siipineula. • Poista ruiskusta ilma ja pistä neula laskimoon sen jälkeen, kun olet desinfioinut ihon. • Anna injektio hitaasti laskimoon kerta-annoksena välittömästi liuottamisen jälkeen. Enimmäisantonoisuus on 4 ml/minuutti.
--	--

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

LFB BIOMEDICAMENTS
3, Avenue des Tropiques
ZA de Courtaboeuf
91940 Les Ulis
RANSKA

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

20848

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.12.2005/26.9.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.11.2017