

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Haemonine 500, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 100 i.j./mL
Pakovanje: bočica sa praškom i bočica sa rastvaračem, 1 x 5mL

Proizvođač: **BIOTEST PHARMA GMBH**
Adresa: Landsteinerstrasse 5, Dreieich, Nemačka
Podnosilac zahteva: **BEOHEM - 3 D.O.O.**
Adresa: Trstenjakova 9, Beograd - Rakovica

1. IME LEKA

Haemonine 500, 100 i.j./mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

INN: koagulacioni faktor IX, humani

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Faktor koagulacije IX je proizveden iz humane plazme.

Svaka bočica leka Haemonine 500 sadrži 500 i.j. humanog koagulacionog faktora IX.

Haemonine 500 sadrži oko 100 i.j./mL humanog koagulacionog faktora IX kada se rekonstituiše sa 5mL vode za injekcije.

Jačina se određuje po Evropskoj Farmakopeji koagulacionim testom.

Specifična aktivnost Haemonine 500 je ≥ 70 i.j./mg proteina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Rekonstituisani rastvor sadrži 0,19 mmol (4,37mg) natrijuma po mL.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija i profilaksa krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom B (kongenitalna deficijencija faktora IX).

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju sme da započne i vodi samo lekar koji ima iskustva u lečenju hemofilije.

Doziranje

Doziranje i trajanje supstitucione terapije zavise od težine deficijencije faktora IX, lokacije i rasprostranjenosti krvarenja i od kliničkog stanja pacijenta.

Broj datih jedinica faktora IX izražava se u internacionalnim jedinicama (i.j.) koje su određene prema važećem standardu Svetske Zdravstvene Organizacije. Aktivnost faktora koagulacije IX u plazmi se izražava ili u procentu (relativan odnos u odnosu na normalne vrednosti u humanoj plazmi) ili u internacionalnim jedinicama (relativan odnos u odnosu na internacionalne standarde za faktor koagulacije IX u plazmi).

Aktivnost jedne internacionalne jedinice (i.j.) faktora IX je ekvivalentna količini faktora IX u 1 mL normalne humane plazme.

Izračunavanje potrebne doze faktora IX se zasniva na empirijskom znanju da 1 i.j. faktora IX po kg telesne mase podiže aktivnost faktora IX u plazmi za 1-2% od normalne. Potrebne doze se izračunavaju po sledećoj formuli:

Potrebne jedinice = telesna masa (kg) x željeni porast aktivnosti faktora IX (%) (i.j./dL) x 0,8

Doza i učestalost primene moraju uvek da budu zasnovane na kliničkoj efikasnosti u pojedinačnom slučaju. Proizvodi sa faktorom IX retko zahtevaju davanje češće od jedanput dnevno.

U slučaju sledećih hemoragičnih događaja, aktivnost faktora koagulacije IX ne sme da bude niža od predviđene koncentracije (u % od normalne aktivnosti ili u i.j./dL) u plazmi u odgovarajućem periodu vremena. Sledeća tabela se može koristiti kao vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i operacija:

Stepen krvarenja/Tip hiruške procedure	Željena koncentracija faktora IX (%) (i.j./dL)	Učestalost doziranja (časovi)/ Trajanje terapije (dani)
Krvarenja		
Rana hemartroza, krvarenje iz mišića ili usta	20-40	Ponavljati svaka 24 sata./Najmanje 1 dan, sve dok se epizoda krvarenja, na koju ukazuje bol, ne povuče ili ne dođe do ozdravljenja.
Intenzivnija hemartroza, krvarenje iz mišića ili hematomi	30-60	Ponavljati infuziju svaka 24 sata tokom 3 – 4 dana ili više, sve dok se bol i akutna nesposobnost ne prevaziđu.
Krvarenja opasna po život	60-100	Ponavljati infuzije svakih 8 do 24 sata dok se ne otkloni opasnost.
Operacije		
Manje uključujući vađenje zuba	30-60	Svaka 24 sata/ najmanje 1 dan, dok se ne postigne izlečenje.
Veće operacije	80-100 (pre- i postoperativno)	Ponavljati infuziju svakih 8 do 24 sata dok se ne postigne adekvatno zaceljenje rane; nakon toga sledi terapija najmanje tokom 7 dana da bi se održala stalna aktivnost faktora IX od 30-60% (i.j./dL).

U toku terapije, preporučuje se odgovarajuće određivanje nivoa faktora koagulacije IX i prema tome određivanje doza i učestalosti ponavljanja infuzija. U slučaju većih hirurških intervencija, pažljivo praćenje supstitucione terapije pomoću koagulacionih analiza (aktivnost faktora IX) je preko potrebno. Individualni pacijenti mogu da variraju u svom odgovoru na faktor IX, dostižući različite nivoe *in vivo recovery* vrednosti i pokazujući različita poluvremena eliminacije datog leka.

U toku dugotrajne profilakse krvarenja kod pacijenata sa teškom hemofilijom B, uobičajene doze su 20 do 30 i.j. faktora IX po kilogramu telesne mase u intervalima od 3 do 4 dana. U nekim slučajevima, posebno kod mlađih pacijenata, mogu biti potrebni kraći dozni intervali između doza ili veće doze.

Nema dovoljno podataka da bi se preporučila primena Haemonine 500/Haemonine 1000 kod dece mlađe od 6 godina. Pacijenti se moraju redovno pratiti na pojavu inhibitora faktora IX. Ako se ne dostignu očekivane aktivnosti faktora IX u plazmi, ili se ne postigne kontrola krvarenja sa odgovarajućim dozama, treba raditi testove da se utvrdi prisustvo inhibitora faktora IX. Kod pacijenata sa visokim nivoom inhibitora, terapija sa faktorom IX može da ne bude efikasna i moraju se razmotriti druge terapijske mogućnosti. Terapiju ovakvih pacijenata treba da sprovode samo lekari sa iskustvom u radu sa pacijentima sa hemofilijom. Videti takođe odeljak 4.4.

Način primene

Intravenska upotreba. Preporučuje se da se ne prekorači maksimalna brzina infuzije od 5 mL/min.

Za uputstvo o rastvaranju leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenu u odeljku 6.1 ili na heparin.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preosetljivost

Kao i kod drugih proteinskih proizvoda namenjenih za intravensku primenu, moguće su alergijske reakcije tipa preosetljivosti. Haemonine 500/Haemonine 1000 sadrži, pored faktora IX, tragove drugih humanih proteina. Pacijenti moraju biti informisani o ranim znacima reakcija preosetljivosti uključujući osip, generalizovanu urtikariju, stezanje u grudima, zviždanje u plućima, hipotenziju i anafilaksu. Ako se pojave ovi simptomi, pacijenti se moraju savetovati da odmah prekinu terapiju i kontaktiraju svog lekara. U slučaju šoka, moraju se primeniti važeći medicinski standardi za terapiju šoka.

Virusna bezbednost

Standardne mere za sprečavanje infekcija pri upotrebi lekova proizvedenih iz humane krvi ili plazme uključuju selekciju donora, skrining pojedinačnih donacija i pulova plazme na specifične znake infekcija, kao i uključivanje efikasnih koraka proizvodnog procesa za inaktivaciju/ uklanjanje virusa. I pored toga, pri primeni lekova pripremljenih iz humane krvi ili plazme, moguće prenošenje infektivnih agenasa ne može se u potpunosti isključiti. Ovo takođe važi i za nepoznate ili nove viruse koji se pojavljuju i druge patogene.

Mere koje se preduzimaju, mogu se smatrati efikasnim za viruse sa omotačem kao što su humani virus imunodeficijencije (HIV), hepatitis B virus (HBV) i hepatitis C virus (HCV), kao i za hepatitis A virus (HAV), koji nema omotač. Preduzete mere mogu imati ograničeni efekat protiv virusa bez omotača kao što je Parvovirus B19. Infekcija Parvovirusom B19 može biti opasna za trudnice (fetalna infekcija) i za osobe sa imunodeficijencijom ili povećanom eritropoezom (npr. u hemolitičnoj anemiji).

Treba razmotriti odgovarajuću vakcinaciju (hepatitis A i B) za pacijente koji redovno/ponovljeno primaju preparate faktora IX proizvedene iz humane plazme.

Inhibitori

Kod ponovljenog lečenja proizvodima humanog koagulacionog faktora IX, pacijente treba pratiti zbog razvoja neutrališućih antitela (inhibitora), koja se moraju kvantifikovati u Bethesda jedinicama (B.j.), uz pomoć odgovarajućeg biološkog ispitivanja.

Postoje navodi u literaturi koji pokazuju korelaciju između pojave inhibitora faktora IX i alergijskih reakcija. Zato bi pacijente kod kojih se javljaju alergijske reakcije trebalo ispitati na prisustvo inhibitora. Treba imati u vidu da pacijenti koji imaju inhibitore faktora IX mogu imati povećan rizik od anafilakse nakon ponovljene primene faktora IX.

Zbog rizika od alergijskih reakcija sa koncentratima faktora IX, početna primena faktora IX treba, na osnovu procene ordinirajućeg lekara, da bude sprovedena pod medicinskim nadzorom u uslovima gde može da se omogućiti adekvatno zbrinjavanje alergijskih reakcija.

Tromboembolizam

Budući da je primena kompleksa koncentrata faktora IX istorijski bila povezana sa razvojem tromboembolijskih komplikacija i da se rizik povećava kod niskoprečišćenih preparata, primena proizvoda koji sadrži faktor IX

može biti potencijalno opasna kod pacijenata sa znacima fibrinolize i diseminovane intravaskularne koagulacije (DIC). Zbog potencijalnih rizika od trombotičkih komplikacija, neophodno je kliničko praćenje ranih znakova tromboze i potrošne koagulopatije, zajedno sa odgovarajućim biološkim testiranjem kod pacijenata sa oboljenjem jetre, kod pacijenata posle operacije, kod novorođenčadi ili kod pacijenata sa rizikom od trombotičkih događaja ili diseminovane intravaskularne koagulacije (DIC). U svakoj od ovih situacija, treba proceniti potencijalnu korist od terapije lekom Haemonine 500/Haemonine 1000 u odnosu na rizik od ovih komplikacija.

Ovaj lek sadrži maksimum od 4,9 mmol (113 mg) natrijuma po standardnoj dozi od 2000 i.j. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Strogo se preporučuje da se pri svakom davanju leka Haemonine 500/Haemonine 1000 pacijentu, vodi evidencija i upisuje ime pacijenta i broj serije leka, kako bi se održala veza između pacijenta i primenjene serije leka.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu poznate interakcije preparata humanog faktora koagulacije IX sa drugim lekovima.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Reproduktivne studije na životinjama sa faktorom koagulacije IX nisu sprovedene. Kako se hemofilija B retko javlja kod žena, nema iskustva o primeni faktora IX u periodu trudnoće i dojenja. Zbog toga se faktor IX može primenjivati za vreme trudnoće i dojenja samo ako je jasno indikovano.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nema uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Reakcije preosetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu da uključe angioedem, pečenje i bol na mestu primene infuzije, jezu, crvenilo, groznicu, generalizovanu urtikariju, glavobolju, osip, hipotenziju, letargiju, mučninu, uznemirenost, tahikardiju, stezanje u grudima, osećaj mravinjanja, povraćanje, zviždanje u plućima) su retko primećene kod pacijenata koji se leče lekovima koji sadrže faktor koagulacije IX i u nekim slučajevima vode ka teškom obliku anafilakse (uključujući šok). U nekim slučajevima, ove reakcije mogu progresivno da dovedu do teške anafilakse, što je vremenski tesno povezano sa razvojem inhibitora faktora IX (videti takođe odeljak 4.4).

Prijavljena je pojava nefrotskog sindroma nakon pokušaja indukcije imunološke tolerancije kod pacijenata sa hemofilijom B i inhibitorima na faktor IX i alergijskim reakcijama u istoriji bolesti.

- U retkim slučajevima primećena je groznica.
- Kod pacijenata sa hemofilijom B mogu se razviti neutrališuća antitela (inhibitori) na faktor IX. Ako se ovi inhibitori pojave, stanje će se manifestovati kao nedovoljni klinički odgovor. U tim slučajevima, preporučuje se da se posete specijalizovani centri za hemofiliju.
- Do sada nema iskustava sa prethodno nelečenim pacijentima (eng. *previously untreated patients*, PUPs). U

toku kliničkog razvoja, nije primećena indukcija inhibitora faktora IX kod prethodno lečenih pacijenata (eng. *previously treated patients*, PTPs; n=36) u toku izloženosti od 1493 dana.

- Postoji potencijalni rizik za pojavu tromboembolijskih epizoda nakon primene lekova koji sadrže faktor IX, sa većim rizikom kod primene niskoprečišćenih preparata. Primena niskoprečišćenih faktora IX udružena je sa pojavom infarkta miokarda, diseminovanom intravaskularnom koagulacijom, venskom trombozom i plućnom embolijom. Primena visokoprečišćenih faktora IX je retko udružena sa ovim neželjenim dejstvima.

- Haemonine 500/Haemonine 1000 može da sadrži tragove heparina, ispod granice određivanja (0,1 i.j./mL), što može da izazove alergijske reakcije i smanjenje broja krvnih ćelija, sa uticajem na sistem koagulacije. Pacijenti koji u istoriji bolesti imaju alergijske reakcije izazvane heparinom, trebalo bi da izbegnu uzimanje lekova koji sadrže heparin.

U proceni neželjenih dejstava koje izaziva lek Haemonine500/Haemonine 1000, korišćena je sledeća učestalost:

veoma česta: $\geq 1/10$

česta: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

povremena: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

retka: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$

veoma retka: $< 1/10000$

nepoznata: ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka.

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene kod pacijenata iz kliničke studije (1493 dana izloženosti):

MedDRA klasifikacija prema sistemima organa	Neželjene reakcije	Učestalost
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispnea	retka
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Osećaj hladnoće	retka

Za bezbednosne informacije u vezi transmisionih agenasa, videti odeljak 4.4.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja sa humanim koagulacionim faktorom IX.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antihemoragici, koagulacioni faktor IX, humani

ATC kod: B02BD04

Faktor IX je jednolančani glikoprotein sa molekulskom masom od oko 68000 Daltona. To je koagulacioni faktor zavisan od vitamina K i koji se sintetiše u jetri. Faktor IX se aktivira faktorom XIa u unutrašnjem koagulacionom putu i faktorom VII/ kompleks tkivnog faktora u spoljašnjem putu. Aktivirani faktor IX, u kombinaciji sa aktiviranim faktorom VIII, aktivira faktor X. Aktivirani faktor X konvertuje protrombin u trombin. Trombin, zatim pretvara fibrinogen u fibrin i formira se koagulum.

Hemofilija B je nasledni poremećaj koagulacije krvi, povezan sa polom, nastao usled smanjenog nivoa faktora IX i kao rezultat toga dolazi do obilnog krvarenja u zglobovima, mišićima ili unutrašnjim organima, spontano ili kao rezultat slučajne povrede ili hirurške traume. Supstitucionom terapijom se povećava nivo faktora IX u plazmi, i tako se omogućava privremena korekcija nedostatka faktora IX i tendencije ka krvarenju.

Pedijatrijska populacija

Nema dovoljno podataka da bi se preporučila primena leka Haemonine 500/Haemonine 1000 kod dece mlađe od 6 godina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Jedna farmakokinetička studija sa 13 pacijenata dala je sledeće rezultate:

Koristeći bifazni model, srednje inicijalno poluvreme eliminacije je iznosilo $2,2 \pm 1,9$ h prilikom inicijalne posete, a $3,1 \pm 2,9$ h nakon tri meseca. Srednje terminalno poluvreme eliminacije je iznosilo $28,5 \pm 12,1$ h prilikom inicijalne posete, a $30,1 \pm 14,7$ h nakon tri meseca. Vrednost postepenog oporavka (eng. *incremental recovery*) za lek Haemonine 500/Haemonine 1000 je bila $69,8 \pm 21,6\%$ i $72,2 \pm 22,2\%$ od inicijalne posete i nakon tri meseca. Ovo odgovara *incremental recovery* vrednosti od $0,015 \pm 0,005$ i.j./mL/i.j./kg telesne mase pri inicijalnoj poseti i $0,016 \pm 0,005$ i.j./mL/i.j./kg telesne mase nakon tri meseca.

Drugi farmakokinetički parametri za lek Haemonine 500/Haemonine 1000 su: površina ispod krive (PIK) : oko 25 i.j.x h/mL; Srednje vreme zadržavanja (SVZ): oko 33 h; Klirens: oko 200 mL/h.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Rekonstituisani lek sadrži isključivo proteine dobijene iz humane plazme, tj. visoko prečišćeni koagulacioni faktor IX, koji je identičan sa endogenim faktorom IX.

Pretkliničke studije u Ames testu su pokazale da lek nema mutageni potencijal.

Haemonine 500/Haemonine 1000 je testiran na abnormalnu toksičnost i trombogeni potencijal na različitim modelima kod kunića.

Dobijeni rezultati pokazuju da nema znakova toksikološkog ni trombogenog potencijala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance

- Joni natrijuma (iz natrijum-hlorida i natrijum-citrata) 4,37 mg/mL (190 mikromola/mL)
- Joni hlorida (iz natrijum-hlorida) 5,53 mg/mL (156 mikromola/mL)
- Joni citrata (iz natrijum-citrat, dihidrata) 3,85 mg/mL (20 mikromola/mL)
- Arginin 3,5 mg/mL (20,1 mikromola/mL)
- Lizin 1 mg/mL (6,8 mikromola/mL)
- Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

Samo priloženi injekcioni set treba koristiti zbog greški koje mogu da se dese kao posledica adsorpcije humanog koagulacionog faktora IX na unutrašnje površine neke druge opreme za injekcije.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Lek se nakon rekonstitucije mora odmah upotrebiti.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje leka je staklena bočica sa praškom zapremine 20 mL (staklo tip I) i staklena bočica sa rastvaračem (5 mL) (staklo tip I). Bočica sa praškom je zatvorena gumenim čepom (hlorobutil guma tip I) i aluminijumskim zatvaračem sa sigurnosnim plastičnim poklopcem. Bočica sa rastvaračem je zatvorena bromobutil gumenim čepom, tip I i aluminijumskim zatvaračem sa sigurnosnim plastičnim poklopcem. Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se takođe nalazi:

- 1 injekcioni špric za jednokratnu upotrebu (5mL),
- 1 dupli-filter transferni sistem,
- 1 i.v. kanila sa krilcima i portom,
- 1 Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Mora se voditi računa o aseptičnim uslovima u svim koracima procedure!

Rastvaranje praška:

- Zagrejati rastvarač (voda za injekcije) i prašak u neotvorenim bočicama do sobne temperature (max 35°C) i tu temperaturu održavati za vreme procesa rastvaranja (oko 10 minuta). Ukoliko se za zagrevanje koristi vodeno kupatilo, mora se strikno voditi računa da voda ne dođe u kontakt sa čepom bočice. To bi moglo dovesti do kontaminacije leka.
- Ukloniti zatvarač i sa bočice sa praškom i sa bočice sa rastvaračem da se otkrije centralni deo gumenog čepa.
- Očistiti čep dezinfekcionim sredstvom.
- Otvoriti pakovanje transfer sistema .
- Na bočicu sa vodom, koja stoji uspravno, staviti otvorenu stranu pakovanja (plavi deo transfer sistema).
- Ukloniti pakovanje da se vidi providni deo transfer sistema.
- Okrenuti spojene, bočicu sa vodom i transfer sistem naopako, prema, bočici sa praškom koja stoji uspravno i ubaciti providni deo transfer sistema u bočicu sa praškom. Vakum će povući rastvarač u bočicu sa praškom. Odrnuti plavi deo transfer sistema zajedno sa bočicom za vodu. Nežno udaranje po bočici pomaže rastvaranje praška. Blago protresite bočicu sa praškom da se izbegne stvaranje pene! Rastvor treba da bude bistar ili blago opalescentan.
- Rekonstituisani rastvor treba upotrebiti odmah nakon rastvaranja. Ne koristiti rastvore koji su zamućeni ili imaju čestice ili talog.

Injekcija:

- Pošto se rastvori prašak, kao što je opisano, zavrnuti špric sa *Luer-Lock* konektorom na bočicu sa rastvorom i transparentnim delom transfer sistema. Na ovaj način se rekonstituisani rastvor lako povlači u špric. Odvojeni filter nije neophodan jer transfer sistem poseduje svoj integralni filter.
- Pažljivo se odvrne bočica sa transparentnim delom transfer sistema i injicira se lek polako u venu koristeći priloženu i.v. kanilu sa krilcima i portom. Brzina davanja injekcije: 2-3 mL/minuti. Posle upotrebe, i.v. kanila se osigura zaštitnom kapicom.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

BEOHEM - 3 D.O.O.
Trstenjakova 9
Beograd - Rakovica
Tel/fax: 381 11 3676 166
e-mail: office@beohem3.rs

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prve dozvole: 515-01-1053-10-001
Broj obnove dozvole: 515-01-04290-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Broj rešenja: 515-01-04290-15-001 od 23.08.2016. za lek Haemonine 500, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (100i.j.) i 1 x 5mL rastvarača



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

Datum prve dozvole: 16.03.2011.
Datum obnove dozvole: 23.08.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2016.