# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЕМОКЛОТ 500 IU прах и разтворител за инфузионен разтвор

EMOCLOT 500 IU powder and solvent for solution for infusion

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Човешки плазмен коагулационен фактор VIII, лиофилизиран.

Всеки флакон съдържа 500 IU човешки коагулационен фактор VIII.

ЕМОКЛОТ 500 IU след разтваряне с 10 ml разтворител, съдържа приблизително 500 Ш човешки коагулационен фактор VIII.

ЕМОКЛОТ 500 IU се предлага под формата на прах и разтворител за инфузионен разтвор и съдържа:

|  |  |
| --- | --- |
|  | **ЕМОКЛОТ 500 IU** |
| човешки плазмен коагулационен фактор VIII | 500 IU/флакон |
| човешки плазмен коагулационен фактор VIII, разтворен с вода за инжекции | 50 IU/ мл.  (500 IU/10 мл.) |
| обем на разтворителя | 10 мл. |

Активността е определена чрез хромогенен анализ по Европейската фармакопея.

Специфичната активност на ЕМОКЛОТ е приблизително 80 IU/мг. белтък.

Произведен е от плазма от човешки донори.

Този препарат съдържа човешки фактор на фон Вилебранд.

Ексципиент(и) с известен ефект: лекарственият продукт съдържа до 41 мг натрий в един флакон.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор.

Лекарственият продукт е бял или светло жълт, хигроскопичен прах или ронливо твърдо вещество.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII).

Лечение на придобит дефицит на фактор VIII.

Лечение на хемофилици с антитела срещу фактор VIII (инхибитори: виж също 4.4).

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдение на лекар специалист в лечението на хемо филия.

Проследяване на лечението

По време на лечението се препоръчва подходящо определяне на нивата на фактор VIII, за да се определи дозата, която трябва да се приложи и честотата на повторните инфузии. Отделните пациенти могат да варират в отговора си на фактор VIII, демонстрирайки различен полуживот и възстановяване. Дозата на базата на телесно тегло може да изисква корекция при пациенти с ниско тегло или с наднормено тегло.

В случай на големи хирургични интервенции, е необходимо точното наблюдение на заместващата терапия чрез коагулационен анализ (активност на плазмения фактор VIII).

Когато за определяне на активността на фактор VIII се използва in vitro анали,з основан на тромбопластиново време (аРТТ)I, резултатите от активността на плазмения фактор VIII могат да бъдат значително повлияни както от типа на реагента на аРТТ, така и от референтиия стандарт, използван при анализа. Също така може да има значителни несъответствия между резултатите от анализа, получени чрез един етап на кръвосъсирване на базата на аРТТ, и хромогенния анализ съгласно Европейска фармакопея. Това е особено важно при смяна на лабораторията и / или реагентите, използвани в анализа.

### Дозировка

Дозировката и продължителността на заместители ата терапия зависят от тежестта на дефицита на фактор VIII, локализацията и тежестта на кръвоизлива и клиничното състояние на пациента.

Количеството единици на фактор VIII, които трябва да се приложат, се изразява в международни единици (IU), които са определени спрямо настоящия стандарт на СЗО за продукти, съдържащи фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата се изразява в проценти (по отношение на нормалната човешка плазма).

Една международна единица фактор VIII е еквивалентна на количеството фактор VIII, съдържащо се в един милилитър нормална човешка плазма.

*Лечение при нужда*

Изчисляването на необходимата доза фактор VIII се базира на емпирично установения факт, че 1 международна единица (IU) фактор VIII на килограм телесно тегло повишава активността на плазмения фактор VIII с 1.5% до 2% от нормална активност. Нужната доза се определя, като се използва следната формула:

Необходими единици = телесно тегло (кг) х желаното повишение на фактор VIII (%) (IU/dl) х 0.4

Количеството, което трябва да се приложи, както и честотата на приложение, трябва винаги да бъдат съобразени с клиничната ефективност при всеки отделен случай.

В случай на следните хеморагични инциденти, активността на фактор VIII в съответния период не трябва да пада под даденото ниво на плазмена активност (в % от нормалното). Следната таблица може да се използва като указание за определяне на дозировката при случаи на кръвоизливи и *в* хирургията:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тежест на кръвоизлива/ тип хирургична интервенция** | **Прицелно ниво на фактор VIII (%) (IU/dl)** | **Честота на приложение (часове)/ Продължителност на лечението (дни)** |
| Кръвоизливи  Начална хемартоза, мускулен кръвоизлив или кръвоизлив в устната кухина | 20-40 | Повтарят се на всеки 12 до 24 часа. Най-малко 1 денонощие, докато кръвоизливът бъде овладян, като показател е болката, или се постигне адекватно заздравяване. |
| По-силно изразена хемартроза, мускулен кръвоизлив или хематом | 30-60 | Инфузиите се повтарят на всеки 12-24 часа в продължение на 3-4 дни или повече, до овладяване на болката и острите симптоми. |
| Животозастрашаващи кръвоизливи | 60-100 | Инфузиите се повтарят на всеки 8 до 24 часа до овладяване на състоянието. |
| Хирургични интервенции Малки, включително зъбни екстракции | 30-60 | На всеки 24 часа, поне за 1 денонощие до заздравяване. |
| Големи | 80-100 (пре- и пост- оперативно) | Инфузиите се повтарят на всеки 8-24 часа до адекватно заздравяване на оперативната рана; след това се прилага лечение поне 7 дни за поддържане на активност на фактор VIII в границите на 30% до 60% (30 IU/dl - 60 IU/dl). |

*Профилактика*

За дългосрочна профилактика на кръвоизливите при пациенти с тежка хемофилия А трябва да се прилагат дози от 20 до 40 IU от фактор VIII на килограм телесно тегло на интервали от 2 до 3 дни. В някои случаи, особено при по-млади пациенти, може да са необходими по- кратки интервали на приложение или по-високи дози.

*Употреба при деца*

Безопасността и ефикасността на ЕМОКЛОТ при деца под 12 години все още не са установени.

Понастоящем наличните данни са описани в раздел 5.1, но препоръки за дозировката не могат да се дават.

При подрастващи (12 - 18 години) дозировката за всяко показание се определя според телесното тегло.

### Начин на приложение

Интравенозно приложение чрез инжектиране или бавна инфузия.

В случай на интравенозно инжектиране се препоръчва период за инжектиране от 3 до 5 мин., като се следи честотата на пулса на пациента *и при* неговото учестяване инжектирането трябва да се забави или преустанови.

Скоростта на въвеждане трябва да се определя индивидуално за всеки отделен пациент.

Инструкции относно разтварянето на лекарствения продукт преди прилагане са представени в раздел 6.

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някой от ексципиентите, изброени в раздел 6.1.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на администрирания продукт трябва да бъдат ясно записани

Свръхчувствителност

При приложението на ЕМОКЛОТ са възможни алергичен тип реакции на свръхчувствителност.

Освен фактор VIII ЕМОКЛОТ съдържа и следи от други белтъци от човешки произход . Ако тези *симптоми на* свръхчувствителност се проявят, употребата на лекарствения продукт трябва да бъде преустановена незабавно и пациентите следва да се свържат с лекуващия си лекар. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранното проявление на признаци на свръхчувствителност, в това число обрив, генерализирана уртикария, чувство за стягане в гърдите, хрипове, хипотензия и анафилактична реакция.

В случай на шок, да се следват медицинските стандарти за лечение на шокови състояния.

Важна информация, относно състава на ЕМОКЛОТ

Този лекарствен продукт съдържа до 41 мг натрий във флакон от 10 мл, еквивалентни на 2,05% от препоръката на СЗО за 2 г натрий максимален дневен прием за възрастен.

Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при лечението на пациенти с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са имуноглобулини от клас IgG и са насочени срещу прокоагулационната активност на фактор VIII.

Количествено те се измерват в Bethesda Units (BU) на милилитър плазма, като се използва модифицирания анализ. Рискът от развитие на инхибитори е свързан със сериозността на заболяването и с експозицията на фактор VIII, този риск е най-висок през първите 50 дни експозиция, но продължава през целия живот, въпреки че рискът е рядък.

Клиничната зависимост от развитие на инхибитори зависи от титъра на инхибитора, като инхибиторите с нисък тигър, предизвикват по-малък риск от недостатъчен клиничен отговор, отколкото инхибиторите с висок тигър.

Най-общо, всички пациенти, лекувани с продукти, съдържащи коагулационен фактор VIII, трябва да бъдат внимателно проследявани за развитие на инхибитори с подходящи клинични изследвания и лабораторни тестове. Ако очакваните нива на активност на фактор VIII в плазмата не бъдат постигнати или ако кръвоизливът не може да бъде овладян с подходяща доза, трябва да бъде проведено изследване за наличие на инхибитори на фактор VIII. При пациенти с висок тигър на инхибиторите, терапията с фактор VIII може да бъде неефективна и трябва да се обсъдят други терапевтични варианти. Лечението на такива пациенти трябва да се провежда само от лекари, специалисти в лечението на хемофилия и инхибитори на фактор VIII.

Сърдечносъдови събития

При пациенти със съществуващи сърдечносъдови рискови фактори, заместващата терапия с FVIII може да увеличи сърдечносъдовия риск.

Усложнения, свързани с катетеризация

Ако се налага употребата на набори за централен венозен достъп, трябва да бъде отчетен рискът от усложнения, свързани с употребата на такива набори, в това число локални инфекции, бактериемия и тромбоза на мястото на катеторизацията.

Вирусна безопасност

Стандартните мерки за предотвратяване на инфекции в резултат на употребата на лекарствени продукти, произведени от човешка кръв или плазма, включват селекция на донорите, скрининг на всяко отделно даряване и сборната плазма за специфични маркери на инфекциите и включване на ефективни производствени стъпки за инактивиране/ отстраняване на вирусите.

Въпреки това, когато се прилагат лекарствени продукти, произведени от човешка кръв или плазма, вероятността за предаване на инфекция не може да бъде напълно изключена. Това се отнася и за неизвестни или новопоявили се вируси и други патогени.

Мерките, които се предприемат, се считат за ефективни за обвити вируси като човешки имунодефицитен вирус (HIV), вирус на хепатит В (HBV), вирус на хепатит С (HCV), както и за необвития вирус на хепатит A (HAV). Мерките, които се предприемат, не могат да се определят като достатъчни за някои необвити вируси като парвовирус В19. Инфектирането с парвовирус В19 може да бъде сериозно за бременни жени (инфекция на плода) и за индивиди с имунодефицит или някои видове анемия (например, хемолитична анемия).

На пациентите, които редовно/ повторно се лекуват с човешки плазмен коагулационен фактор VIII, се препоръчва подходяща имунизация (срещу хепатит А и В).

Силно се препоръчва всеки път, когато на пациента се прилага ЕМОКЛОТ, да се записват името и партидния номер на продукта, с оглед създаването на връзка между пациента и приложената партида.

Употреба при деца

Няма конкретни данни по отношение на пациентите - деца.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма известни взаимодействия на лекарствени продукти, съдържащи човешки коагулационен фактор VIII, с други лекарствени продукти.

Употреба при деца

Няма конкретни данни по отношение на пациентите - деца.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Не са проведени експериментални проучвания с животни за влиянието на фактор VIII. Хемофилия А рядко се наблюдава при жени, поради което няма данни за употребата на фактор VIII по време на бременност и кърмене. Поради това фактор VIII трябва да се използва по време на бременност и кърмене само, ако е строго показан.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ЕМОКЛОТ не влияе върху способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Кратко описание на профила на безопасността

Свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и болка на мястото на приложение, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, обрив, хипотензия, сънливост, гадене, безпокойство, тахикардия, чувство на стягане в гърдите, изтръпване, повръщане, хрипове) се установяват рядко и в някои случаи тези реакции могат да прогресират до тежка анафилактична реакция (включително шок).

Наблюдавано е и повишение на температурата.

Развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори) може да възникне при пациенти с хемофилия А лекувани с фактор VIII, включително ЕМОКЛОТ. Ако се появат такива инхибитори състоянието ще се проявява като незадоволителен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва контакт със специализиран център за лечение на хемофилия.

Информация относно безопасността, свързана с трансмисивни агенти, можете да намерите в раздел 4.4.

Таблично резюме на нежеланите реакции

В таблицата нежеланите реакции са представени по системо-органни класове по MedDRA (системо-органен клас и предпочитан термин).

Таблицата отчита нежелани ефекти, свързани с използването на човешки плазмен коагулационен фактор VIII

Честотите са оценени съгласно следната конвенция: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1000 до <1/100), редки (≥1/10000 до <1/1000), много редки (<1/10 000), неизвестни (не могат да бъдат оценени от наличните данни).

Няма надеждни данни за честотата на нежеланите реакции, получени от клинични изпитвания.

Следните данни са в съответствие с профила на безопасност на човешки коагулационен фактор VIII и са частично наблюдавани след пускането на продукта на пазара (опит след пускане на пазара); тъй като отчитането на нежеланите реакции след пускане на пазара е доброволно и от популация с неясни размери, не е възможно надеждно да се оцени честотата на тези реакции:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Стандартни системо-органни**  **класове по MedDRA** | **Нежелана реакция** | **Честота** |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Инхибиране на фактор VIII | Нечести PTPs)\* Чести (PUPs) |
| Нарушения на имунната система | Свръхчувствителност | Неизвестна |
| Алергична реакция (Свръх чувствителност) \* | Неизвестна |
| Анафилактична реакция | Неизвестна |
| Анафилактичен шок | Неизвестна |
| Психични нарушения | Безпокойство | Неизвестна |
| Нарушения на нервната система | Главоболие | Неизвестна |
| Сънливост | Неизвестна |
| Парестезия | Неизвестна |
| Сърдечни нарушения | Тахикардия | Неизвестна |
| Съдови нарушения | Зачервяване | Неизвестна |
| Хипотензия | Неизвестна |
| Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения | Хрипове | Неизвестна |
| Стомашно-чревни нарушения | Гадене | Неизвестна |
| Повръщане | Неизвестна |
| Нарушения на кожата и на подкожната тъкан | Ангиоедем |  |
| Генерализирана уртикатия  (уртикария)\* | Неизвестна |
| Копривна треска (уртикария)\* | Неизвестна |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложения | Зачервяване на мястото на приложение (болка на мястото на вливане) | Неизвестна |
| Парене на мястото на приложение (болка на мястото навливане)\* | Неизвестна |
| Втрисане | Неизвестна |
| Стягане в гърдите (дискомфорт в гърдите) | Неизвестна |
| Треска | Неизвестна |

\* Термините на MedDRA от по-ниско ниво са по-подходящи за описанието на тези нежелани реакции; предпочитаните от MedDRA термини са дадени в скоби.

Честотата е базирана на проучвания с всички FVIII продукти, които са включвали пациенти с тежка хемофилия A. PTPs = лекувани преди това пациенти, PUPs = нелекувани преди това пациенти.

Употреба при деца

Няма конкретни данни по отношение на пациентите - деца.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на евентуални нежелани реакции след употреба на лекарствения продукт е важно. По този начин се осигурява възможност за непрекъснато наблюдение на съотношението между ползи и риск от лекарствения продукт .Отправя се молба към здравните специалисти също да съобщават за всички подозрения за нежелани реакции чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.:+359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

Не са съобщавани симптоми след предозиране на човешки плазмен коагулационен фактор VIII.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагици, кръвосъсирващ фактор VIII, АТС код: B02BD02.

Комплексът фактор VIII/ фактор на фон Вилебранд се състои от две молекули (фактор VIII и фактор на фон Вилебранд) с различно физиологично действие.

Когато се влива на пациент, страдащ от хемофилия, фактор VIII се свързва с фактора на фон Вилебранд в кръвообращението на пациента.

Активираният фактор VIII действа като ко-фактор на активирания фактор IX, ускорявайки преобразуването на фактор X в активиран фактор X. Активираният фактор X преобразува протромбин в тромбин. След това тромбинът преобразува фибриноген във фибрин и може да се образува съсирек. Хемофилия А представлява свързана с пола наследствена дисфункция на кръвосъсирването в резултат на повишените нива на фактор VIII :С и води до профузни кръвоизливи в ставите, мускулите или вътрешните органи - спонтанни или в резултат на травма, получена при инцидент или операция. Чрез заместителната терапия нивата на фактор VIII в плазмата се повишават, което позволява временно преодоляване на дефицита на фактора и справяне със склонността към кървене.

Трябва да се отбележи, че годишната честота на кървене (ABR) не е сравнима между различни факторни концентрати и между различни клинични изследвания.

Като допълнение към ролята на защитен протеин на фактор VIII, факторът на фон Вилебранд спомага за заздравяване на съдови наранявания и способства за агрегирането на тромбоцити.

10 пациента с тежка форма на хемофилия А (средна възраст 15 години, диапазон 5-51 г.) с висок инхибиторен титър, включени в регистъра на PROFIT, управляван от Италианската асоциация на центровете за хемофилия (AICE), са лекувани с EMOCLOT за ликвидиране на инхибиторите, използвайки индукция на имунотолерантност (ITI). 8 от тези 10 са получили ITI от първа линия, а 2 са преминали спасителни ITI, след предходен неуспешен опит с различен FVIII концентрат. 5 пациенти са били лекувани с междинни / високи дневни схеми на дозиране (100/200 IU/Kg/ден), а 5 са били лекувани в алтернативни дни или 3 пъти седмично при различни дози (50-150 IU/kg). Пълен или частичен отговор, постоянен след средно проследяване от 9 години, е получен в 50% от случаите. При 4-те пациенти, достигнали пълен успех, средното време за ликвидиране на инхибиторите е било 26 месеца. В допълнение, опитът с 11 пациенти (средна възраст 17 години) с висок инхибиторен титър, подложени на ITI с EMOCLOT, е описан в литературата; като цялостно, ITI е успешен при 9 от 11 пациента (82%), с пълна ерадикация на инхибиторите при 4 (36%) и частичен успех при 5 (45%).

Употреба при деца

125 деца без инхибитори на възраст под 6 години, без предишна или минимална експозиция на FVIII, са лекувани с плазмен FVIII EMOCLOT в рамките на контролирано, рандомизирано проучване (SIPPET), насочено към оценка на честотата на инхибиторите сред пациенти, лекувани с плазмен или рекомбинантен фактор VIII. EMOCLOT. 61 пациенти от горепосочените 125 са били лекувани с EMOCLOT в съответствие с дозов модел при нужда или профилактичен. А именно 34 пациенти от 61 са получили лечение при нужда 5 на стандартна профилактика (3 вливания на седмица), 15 на модифицирана профилактика (2 вливания на седмица) и 7 на различни комбинации от схеми на лечение.

Пост-хок анализ, насочен към оценка на годишната честота на кървене (ABR) само при пациенти, лекувани с EMOCLOT, регистрира ABR от 4.2 (342 епизода) при пациенти на режим при нужда, 7,5 (25 епизода) при пациенти на стандартна профилактика (от общо 25 епизода на кървене, регистрирани в тази група, 24 са възникнали при 1 пациент; изключвайки този пациент от анализа, ABR намалява до 0,24), 5,8 (92 епизода) при пациенти на модифицирана профилактика и 5,9 (60 епизода) при пациенти третирани с различни комбинации от режими.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

След инжектиране на продукта, приблизително три четвърти от фактор VIII остават в кръвообращението.

Нивото на активност на фактор VIII, което е достигнато в плазмата, варира между 80 - 120% от прогнозираната активност на фактор VIII в плазмата.

Активността на фактор VIII в плазмата намалява посредством двуфазно експоненциално разлагане.

През първата фаза се прави разпределение между флуидите на вътресъдоводото пространство и останалите флуиди в тялото, като елиминирането му от плазмата е с време на полуживот от 3 до 6 часа.

През следващата по-бавна фаза (която вероятно отразява консумацията на фактор VIII) времето на полуживот варира между 8 и 20 часа, като средното време е 12 часа. Това изглежда съответства на реалното биологично време на полуживот.

Фармакокинетичните свойства на ЕМОКЛОТ са обект на оценка по време на клиничното изследване „Оценка на фармакокинетичната и клинична ефикасност на концентрат на фактор VIII, ЕМОКЛОД Д.И., при пациенти, страдащи от хемофилия А“ (код на изследването КВОЗО), проведено с 15 пациента с тежка хемофилия А (с ниво на ФVIII <1). Фармакокинетичните параметри са изчислени при две единични вливания (с доза 25 IU/кг), извършени в рамките на 3 - 6 месеца. През периода между двете вливания пациентите са лекувани с ЕМОКЛОТ съгласно техния обичаен терапевтичен режим (при нужда или профилактично).

Средните стойности на фармакокинетичните параметри на ЕМОКЛОТ по време на изследването са представени в следващата таблица.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Първо вливане | | Второ вливане | |
|  | Без субтракция на базовата линия | Със субтракция на базовата линия | Без субтракция на базовата линия | Със субтракция на базовата  линия |
| AUCo-t (IU.ml-1.h) | 10.94 | 9.96 | 10.75 | 8.95 |
| AUC0-∞(IUml.h) | 13.08 | 11.22 | 12.07 | 9.89 |
| Cltot (ml.h-1.kg-1) | 2.63 | 2.89 | 2.51 | 2.99 |
| Постепенно възстановяване (%) | 2.688 |  | 2.671 |  |
| t1/2α (h) | 0.543 |  | 0.768 |  |
| t1/2β (h) | 12.05 |  | 15.16 |  |

Употреба при деца

Въпреки че няма конкретни данни за децата, малкото публикувана информация, свързана с изследвания за фармакокинетиката, не показва съществени разлики между възрастни и деца, страдащи от едно и също заболяване.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Човешкия плазмен коагулационен фактор VIII (концентрата) е нормална съставка на човешката плазма и функционира като ендогенен фактор VIII.

Изследването за токсичност на единична доза не е от значение, тъй като по-високите дози водят до претоварване.

Изследването за токсичност на многократни дози при животните е емпирично, поради интерференцията между развиващите се антитела и хетероложния белтък.

Дори и дозите, надвишаващи препоръчителната доза за хората на килограм телесно тегло, не показват токсични ефекти при лабораторните животни.

Тъй като клиничният опит не дава индикации за онкогенични и мутагенни ефекти върху човешкия плазмен коагулационен фактор VIII, експерименталните изследвания, и по- конкретно с хетероложни видове, не се считат за императивни.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Kedrion S.p.A. Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca).

# 8.НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ЕМОКЛОТ 500 IU прах и разтворител за инфузионен разтвор

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Подновяване: юни 2009

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2020