

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atenativ 50 IE/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Atenativ wordt geleverd als een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie die 500 IE of 1000 IE. gelyofiliseerde, van humaan plasma afgeleide antitrombine per flacon bevat.

Het product bevat 50 IE/ml van humaan plasma afgeleide antitrombine indien gereconstitueerd met de bijgeleverde oplossing (water voor injectie), d.w.z. 10 ml (500 IE), 20 ml (1000 IE).

De activiteit (IE) wordt bepaald met de chromogene methode van de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van Atenativ is ongeveer 2,8 IE/mg proteïne.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke flacon met 500 IE bevat 35 mg natrium.

Elke flacon met 1000 IE bevat 71 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie.

Atenativ wordt geleverd in gevriesdroogde vorm en ziet eruit als een witte of bijna witte, hygroscopische, brokkelige massa of poeder. Het oplosmiddel voor reconstitutie van het gelyofiliseerde poeder bestaat uit water voor injectie en ziet eruit als een heldere en kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Patiënten met een congenitale deficiëntie.

- a) Profylaxe van diepe veneuze trombose en trombo-embolie in klinische risicovolle situaties (met name tijdens chirurgie of tijdens de peripartale periode), in verband met heparine, indien geïndiceerd.
- b) Preventie van progressie van diepe veneuze trombose en trombo-embolie in verband met heparine, indien geïndiceerd.

Patiënten met een verworven antitrombinedeficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Atenativ is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Antitrombine mag uitsluitend worden gegeven in samenspraak met een coagulatiespecialist.

Dosering

Bij congenitale deficiëntie moet de dosering per patiënt worden bepaald op basis van de familiale voorgeschiedenis van trombo-embolische voorvallen, de huidige klinische risicofactoren en laboratoriumonderzoek.

De dosering en de duur van de substitutietherapie bij verworven deficiëntie zijn afhankelijk van de antitrombinewaarde in plasma, de aanwezigheid van tekenen die wijzen op een verhoogde turnover, de onderliggende stoornis en de ernst van de klinische toestand. De toe te dienen hoeveelheid en de frequentie van toediening moeten steeds per patiënt worden bepaald op basis van de klinische werkzaamheid en laboratoriumonderzoek.

De toegediende hoeveelheid antitrombine-eenheden wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die verband houden met de huidige WHO-standaard voor antitrombine. De antitrombineactiviteit in plasma wordt uitgedrukt in procent (ten opzichte van normaal humaan plasma) of in Internationale Eenheden (ten opzichte van de Internationale Standaard voor antitrombine in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) antitrombineactiviteit komt overeen met de hoeveelheid antitrombine in één ml normaal humaan plasma. De berekening van de vereiste dosering van antitrombine is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 Internationale Eenheid (IE) antitrombine per kg lichaamsgewicht de antitrombineactiviteit in plasma met ongeveer 1% verhoogt (de correctiefactor).

De aanvangsdosis wordt met behulp van de volgende formule bepaald:

Benodigde eenheden = lichaamsgewicht (kg) x [gewenste waarde - huidige antitrombineactiviteit (%)].

De initieel gewenste antitrombineactiviteit is afhankelijk van de klinische toestand. Zodra de indicatie van antitrombinevervanging is vastgesteld, moet de dosering toereikend zijn om de gewenste antitrombineactiviteit te bereiken en een doeltreffende waarde te handhaven. De dosering moet worden bepaald en worden gecontroleerd op basis van laboratoriummetingen van de antitrombineactiviteit. Deze moet minimaal twee keer per dag worden bepaald totdat de patiënt is gestabiliseerd, daarna één keer per dag, bij voorkeur onmiddellijk vóór de volgende infusie. Bij correctie van de dosering moet worden rekening gehouden met zowel de tekenen van een verhoogde antitrombineturnover volgens de laboratoriumcontroles als met de klinische evolutie. De antitrombineactiviteit van meer dan 80% moet tijdens de behandeling gehandhaafd blijven, tenzij klinische bijzonderheden een verschillend niveau van werkzaamheid zouden aantonen.

De gebruikelijke startdosis bij een congenitale deficiëntie is 30-50 IE/kg.

Daarna moeten de dosering en de frequentie evenals de duur van de behandeling op basis van de biologische gegevens en de klinische toestand worden aangepast.

Bijzondere populaties

Nier- en leverfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van Atenativ bij patiënten met nierinsufficiëntie of een leverfunctiestoornis zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Atenativ bij kinderen zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. Het product moet via intraveneuze weg worden toegediend.

De infusiesnelheid bij volwassenen mag niet hoger zijn dan 300 IE/min.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor residu's van het productieproces, zoals vermeld in rubriek 5.3.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In geval van een verworven antitrombinedeficiëntie mag in het algemeen een verlaagde antitrombinewaarde alleen, bijvoorbeeld door een verstoorde synthese, geen reden zijn voor substitutie, wanneer de patiënt klinisch stabiel is.

Net als bij alle intraveneuze producten die eiwit bevatten, zijn allergische overgevoeligheidsreacties mogelijk. Patiënten moeten gedurende de infusieperiode nauwgezet worden gecontroleerd en zorgvuldig worden geobserveerd voor symptomen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties, waaronder galbulten, gegeneraliseerde urticaria, beklemd gevoel op de borst, piepen, hypotensie en anafylaxie.

Als deze symptomen optreden na toediening, moeten de patiënten contact opnemen met hun arts.

In geval van shock moet de gebruikelijke medische behandeling worden toegediend.

Standaardmaatregelen ter preventie van infecties door het gebruik van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma omvatten selectie van donoren, de screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke markers van infectie en het aan het productieproces toevoegen van effectieve stappen voor de inactivering/verwijdering van virussen. Desondanks kan bij de toediening van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma de mogelijkheid van overdracht van infectieuze stoffen niet helemaal worden uitgesloten. Dit geldt ook voor onbekende of opkomende virussen en andere pathogenen.

De genomen maatregelen worden als effectief beschouwd tegen *enveloped* virussen zoals humaan immuundeficiëntievirus (hiv), hepatitis B-virus (HBV) en hepatitis C-virus (HCV), en tegen het *non-enveloped* hepatitis A-virus (HAV). De genomen maatregelen zijn mogelijk van beperkte waarde tegen de *non-enveloped* virussen zoals parvovirus B19. Een parvovirus B19-infectie kan ernstig zijn voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en voor personen met immuundeficiëntie of verhoogde erythropoëse (bijvoorbeeld hemolytische anemie).

Er moet een geschikte vaccinatie (hepatitis A en B) worden overwogen bij patiënten die regelmatig/herhaaldelijk van humaan plasma afgeleide antitrombineproducten krijgen.

Het wordt ten zeerste aanbevolen om de naam en het chargenummer van het product te registreren telkens als Atenativ wordt toegediend aan een patiënt, om een verband te behouden tussen de patiënt en de charge van het product.

Klinische en biologische bewaking wanneer antitrombine met heparine wordt gebruikt:

- Om de heparinedosering aan te passen en een overmatig verminderde stolbaarheid van het bloed te voorkomen, dient de mate van antistolling (APTT en, indien van toepassing, anti-FXa-activiteit) regelmatig te worden gecontroleerd, met kleine intervallen en met name gedurende de eerste minuten/uren na het begin van het antitrombinegebruik.
- Dagelijkse meting van antitrombinewaarden om de individuele dosis aan te passen vanwege het risico van verlaging van de antitrombinewaarden door langdurige behandeling met niet-gefractioneerde heparine.

Dit geneesmiddel bevat 35 mg (Atenativ 500 IE) of 71 mg (Atenativ 1000 IE) natrium per flacon, overeenkomend met 1,8% of 3,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Pediatrische patiënten:

Gegevens van klinische onderzoeken en systematische evaluaties met betrekking tot het gebruik van antitrombine III voor de behandeling van premature zuigelingen in de niet-goedgekeurde indicatie van *Infant Respiratory Distress Syndrome* (IRDS) duiden op een verhoogd risico van intracranieële bloeding en mortaliteit bij afwezigheid van een bewezen gunstig effect.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Heparine: antitrombinevervanging tijdens toediening van heparine bij therapeutische dosering verhoogt het risico op bloedingen. Het effect van antitrombine wordt in grote mate versterkt door

heparine. De halfwaardetijd van antitrombine kan aanzienlijk verminderd zijn met gelijktijdige behandeling met heparine vanwege de versnelde antitrombineturnover. Daarom moet de gelijktijdige toediening van heparine en antitrombine aan een patiënt met een verhoogd bloedingsrisico klinisch en biologisch worden gemonitord.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De ervaring met betrekking tot de veiligheid van humane antitrombineproducten voor gebruik tijdens zwangerschap bij mensen is beperkt. Atenativ mag uitsluitend worden toegediend aan antitrombinedeficiënte vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven indien duidelijk geïndiceerd, waarbij rekening moet worden gehouden dat zwangerschap een verhoogd risico op trombo-embolische voorvallen inhoudt bij deze patiënten.

Zwangerschap

Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van antitrombine bij zwangere vrouwen. De beschikbare gegevens duiden niet op schadelijke effecten voor de moeder of de zuigeling. De resultaten van dieronderzoek bij ratten duiden niet op schadelijke effecten wat betreft de geboorte, embryonale/foetale en postnatale ontwikkeling.

Borstvoeding

Het is niet bekend of antitrombine of zijn metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Atenativ moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar over de mogelijke effecten van antitrombine op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Atenativ heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Overgevoelighedsreacties of allergische reacties (waaronder angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de infuusplaats, koude rillingen, overmatig blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel op de borst, tintelen, braken, piepen) zijn af en toe waargenomen en kunnen zich in sommige gevallen verder ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (waaronder shock). In zeldzame gevallen is koorts waargenomen.

Voor informatie over virale veiligheid, zie rubriek 4.4.

De volgende tabel geeft een overzicht van bijwerkingen die tijdens het gebruik van Atenativ zijn vastgesteld. Aangezien de postmarketingmeldingen van bijwerkingen vrijwillig zijn en aangezien de informatie afkomstig is van een populatie waarvan de omvang niet zeker is, werd de frequentie van deze bijwerkingen geëvalueerd als “niet bekend” (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)).

MedDRA-code	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie Anafylactische shock Anafylactoïde reactie Overgevoeligheid
Psychische stoornissen	Angst
Zenuwstelselaandoeningen	Vertigo

Hartaandoeningen	Tachycardie
Bloedvataandoeningen	Bloeding Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Allergische dermatitis Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Overmatig blozen Koorts Injectieplaatsreactie Hyperhidrose

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering met antitrombine gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitrombotische middelen, groep van heparinen, ATC-code: B01AB02

Antitrombine, een 58 kD, 432 aminozuurglycoproteïne, behoort tot de serpine (serineproteaseremmer)-superfamilie. Het is een van de belangrijkste natuurlijke bloedstollingsremmers. De factoren die het sterkst geremd worden zijn trombine en factor Xa, maar ook contactactivatiefactoren, intrinsieke systeemfactoren en het factor VIIa/weefselfactor-complex. Antitrombineactiviteit wordt aanzienlijk versterkt door heparine en de anticoagulatieve effecten van heparine zijn afhankelijk van de aanwezigheid van antitrombine. Antitrombine bevat twee functioneel belangrijke domeinen. Het eerste bevat het reactieve centrum en levert een knipplaats voor proteïnasen zoals trombine, een vereiste voor de vorming van een stabiel proteïnaseremmercomplex. Het tweede is een glycosaminoglycaanbindingsdomein dat verantwoordelijk is voor de interactie met heparine en verwante stoffen, die de remming van trombine versnellen. De remmer-coagulatie-enzymcomplexen worden door het reticulo-endotheliale systeem verwijderd. Antitrombineactiviteit bij volwassenen is 80-120% en de waarden bij neonaten zijn ongeveer 40-60%. Bij congenitale antitrombinedeficiëntie is deze ongeveer 50%. De waarde waarbij verworven antitrombinedeficiëntie klinisch belangrijk wordt, kan variëren afhankelijk van de etiologie. Bij de aanwezigheid van sepsis worden waarden < 50-60% in verband gebracht met een slechte uitkomst.

Er zijn diverse kleinere onderzoeken naar consumptiesyndroom (DIC), sepsis, pre-eclampsie, behandeling met L-asparaginase van acute lymfoblastische leukemie, veno-occlusieve ziekte, chirurgie met een hart-longmachine, waarbij toediening van antitrombine positieve effecten vertoonde op coagulatieparameters. In deze gevallen zijn overtuigende effecten op morbiditeit en mortaliteit niet gedocumenteerd.

Het KyberSept-onderzoek, een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind, prospectief fase III-onderzoek, heeft populaties van patiënten met sepsis gedefinieerd die een voordeel van

overleving hebben bij een behandeling met een hoge dosis antitrombineconcentraat. Deze patiënten omvatten septische patiënten met een hoog risico op overlijden en patiënten die niet gelijktijdig heparine krijgen. Patiënten die DIC of een hoog risico op overlijden hadden en die niet gelijktijdig heparine kregen, hadden een nog groter voordeel.

In het KyberSept-onderzoek werden 2.314 patiënten met sepsis gerandomiseerd naar toediening van ofwel 30.000 IE antitrombine gedurende 4 dagen ($n = 1.157$) of placebo ($n = 1.157$). In een analyse van een subgroep van 698 (698/2.314) patiënten (placebo = 346; antitrombine = 352) die niet gelijktijdig heparine kregen in de behandelingsfase (dag 1-4) werd vastgesteld dat mortaliteit na 28 dagen lager was met antitrombine dan met placebo (37,8% vs. 43,6%; absolute daling: 5,8%; risicoratio: 0,860 [95%-BI 0,725-1,019]), wat steeg tot dag 90 (44,9% vs. 52,5%; absolute daling: 7,6%; risicoratio: 0,851 [0,735-0,987]). Binnen deze subgroep werd geconstateerd dat er van 563 patiënten (placebo = 277; antitrombine = 286) voldoende gegevens waren voor het vaststellen van DIC. Bij de uitgangssituatie had 40,7% van de patiënten (229/563) DIC. In vergelijking met placebo hadden met antitrombine behandelde patiënten die DIC hadden, een significante absolute daling van mortaliteit met 14,6% ($p = 0,024$) en 16,2% ($p = 0,015$) na respectievelijk 28 dagen en 90 dagen.

In een andere analyse van een subgroep van patiënten met hoog risico op overlijden (voorspelde mortaliteit van 30-60%) bij opname in het onderzoek (1.008/2.314; antitrombine = 490; placebo = 518) bedroeg het mortaliteitspercentage na 28, 56 en 90 dagen in de groep met antitrombinebehandeling vs. placebo respectievelijk 36,9% vs. 40,7% (risicoratio [95%-BI]; 0,907 [0,776-1,059]), 42,0% vs. 48,8% (0,859 [0,750-0,985]) en 45,5% vs. 51,6% (0,883 [0,777-1,005]). Bij patiënten die niet gelijktijdig heparine kregen (antitrombine = 140 placebo = 162), was het behandelingseffect in het voordeel van antitrombine duidelijker dan bij patiënten die wel gelijktijdig heparine kregen. Zonder gelijktijdige toediening van heparine bedroeg de absolute daling van mortaliteit in de antitrombinegroep vs. de placebogroep 8,7% na 28 dagen (35,7% vs. 44,4% (risicoratio 0,804; 95%-BI 0,607-1,064)) en 12,3% na 90 dagen (42,8% vs. 55,1% (risicoratio 0,776; 95%-BI 0,614-0,986)).

In het KyberSept-onderzoek werden ernstige bloedingsvoorvallen waargenomen bij 5,7% van de placebogroep (totaal $n = 1.155$) vs. 10,0% van de met antitrombine behandelde proefpersonen (totaal $n = 1.161$), relatief risico (95%-BI) = 1,75 (1,31-2,33). Voor de subgroep zonder gelijktijdige toediening van heparine bereikte het verschil geen statistische significantie (4,6% voor placebo (totaal $n = 345$) vs. 7,9% voor antitrombine (totaal $n = 354$), risicoratio 1,71 (0,95-3,07)). In andere onderzoeken werd antitrombinesupplementatie niet in verband gebracht met een verhoogd risico op bloedingen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische onderzoeken met Atenativ hebben een gemiddelde biologische halfwaardetijd van ongeveer 3 dagen aangetoond. Bij gelijktijdige behandeling met heparine kan de halfwaardetijd verminderen tot ongeveer 1,5 dagen.

De plasmahalfwaardetijd van antitrombine kan verminderen tot uren in bepaalde klinische situaties met een hoog verbruik bij verworven antitrombinedeficiëntie, bijvoorbeeld ernstige sepsis en gedissemineerde intravasale bloedstolling.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Atenativ bevat sporenelementen van de chemische stoffen tributylfosfaat en octoxynol, die tijdens de productie worden gebruikt voor virale inactivering. In niet-klinische onderzoeken werden de effecten van deze onzuiverheden slechts waargenomen bij blootstellingen die werden beschouwd in toereikende mate groter te zijn dan de maximale blootstelling bij mensen, wat duidt op weinig klinische relevantie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Atenativ:

- Natriumchloride
- Humaan albumine
- N-acetyltryptofaan
- Caprylzuur

Oplosmiddel/verduunningsmiddel: water voor injectie.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar (flacon voor infusie).

De gereconstitueerde oplossing kan worden bewaard bij kamertemperatuur (15 tot 25 °C) gedurende maximaal 12 uur.

Voor de gereconstitueerde oplossing is chemische en fysische stabiliteit bij gebruik aangetoond gedurende 48 uur bij 2 tot 30 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het product niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn bij gebruik de bewaarperiodes en -condities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn deze normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C). De flacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Binnen de houdbaarheid mag het product gedurende maximaal één maand worden bewaard bij 25 °C, zonder dat het tijdens deze periode opnieuw gekoeld mag worden. Indien het product na deze periode niet is gebruikt, moet het worden weggegooid.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in een flacon (type II-glas) met stop (broombutylrubber) en oplosmiddel in een flacon (type I-glas) met stop (broombutylrubber)

Atenativ 500 IE: 1 flacon met poeder (500 IE) en 1 flacon met water voor injectie (10 ml)

Atenativ 1000 IE: 1 flacon met poeder (1000 IE) en 1 flacon met water voor injectie (20 ml)

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Het gevriesdroogde poeder moet gereconstitueerd worden in steriel water voor injectie.

Na reconstitutie kan Atenativ gemengd worden met isotone natriumchlorideoplossing (9 mg/ml) en/of isotone glucoseoplossing (50 mg/ml) in glazen flacons voor infusie evenals in plastic containers.

Atenativ mag niet gebruikt worden na de uiterste houdbaarheidsdatum, zoals vermeld op de verpakking.

Normaal gezien is de oplossing helder of enigszins opaalachtig. Oplossingen die troebel zijn of bezinksel bevatten, mogen niet worden gebruikt.

De reconstitutie duurt maximaal 5 minuten. Na reconstitutie moet het product zo snel mogelijk worden gebruikt en binnen 12 uur indien bewaard bij 15 tot 25 °C.

Niet gebruikte oplossing dient te worden vernietigd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Octapharma GmbH
Elisabeth-Selbert-Str. 11
40764 Langenfeld
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 135728

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 maart 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST