

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cofact 250 IU, ihmisen protrombiinikompleksi, 250 IU tekijää IX / injektiopullo, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Cofact 500 IU, ihmisen protrombiinikompleksi, 500 IU tekijää IX / injektiopullo, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Cofact (neljän hyytymistekijän konsentraatti) on injektiokuiva-aine, liuosta varten, joka sisältää ihmisen protrombiinikompleksia. Valmiste sisältää nimellisesti seuraavassa taulukossa esitetyt määrät ihmisen hyytymistekijöitä:

Aineosa	Cofact 250 IU (tekijä IX)	Cofact 500 IU (tekijä IX)	Käyttövalmiiksi liuottamisen jälkeen (IU/ml)
Hyytymistekijä II	140 - 350	280 - 700	14 - 35
Hyytymistekijä VII	70 - 200	140 - 400	7 - 20
Hyytymistekijä IX	250	500	25
Hyytymistekijä X	140 - 350	280 - 700	14 - 35

Kokonaisproteiinimäärä injektiopulloa kohti on 130 - 350 mg (Cofact 250 IU) tai 260 - 700 mg (Cofact 500 IU). Valmisteen spesifinen aktiivisuus on $\geq 0,6$ IU/mg tekijä IX -aktiivisuutena ilmaistuna.

Kunkin neljän hyytymistekijän todelliset määrät injektiopulloa kohti on merkitty ulkokoteloon ja pullon etikettiin.

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia 125 - 195 mmol/l annosta kohti. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine on väriltään sinertävä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Verenvuotojen hoito ja leikkauksiin liittyvä verenvuotojen ennaltaehkäisy hankinnaisessa protrombiinikompleksihyytymistekijöiden puutoksessa, kuten K-vitamiiniantagonistihoidon aiheuttama puutos, tai K-vitamiiniantagonistien yliannostustapauksessa, kun tarvitaan puutoksen nopeaa korjaamista.
- Verenvuotojen hoito ja leikkauksiin liittyvä verenvuotojen ennaltaehkäisy synnynnäisessä, jonkin K-vitamiinista riippuvan hyytymistekijän puutoksessa, kun puhdistettua, spesifistä hyytymistekijävalmistetta ei ole saatavilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Seuraavassa on esitetty ainoastaan yleiset annostusohjeet. Hoito tulee aloittaa hyytymishäiriöiden hoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa. Annostus ja korvaushoidon kesto riippuvat häiriön vakavuudesta, vuodon sijainnista ja laajuudesta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Annettava määrä ja antotiheys on laskettava kunkin potilaan kohdalla yksilöllisesti. Annosvälit tulee sovittaa protrombiinikompleksiin kuuluvien hyytymistekijöiden eripituisten verenkierron puoliintumisaikojen mukaisesti (katso kohta 5.2). Yksilölliset annostarpeet on mahdollista tunnistaa ainoastaan määrittämällä kyseessä olevien hyytymistekijöiden plasmapitoisuudet säännöllisesti tai määrittämällä protrombiinikompleksipitoisuudet (protrombiiniaika, INR) yleistestien avulla ja seuraamalla tiiviisti potilaan kliinistä tilaa.

Suurissa kirurgisissa toimenpiteissä on välttämätöntä seurata korvaushoitoa tarkkaan hyytymistekijäpitoisuusmäärittämisavulla (spesifiset hyytymistekijäpitoisuusmäärittäykset ja/tai protrombiinikompleksipitoisuuksien yleistestit).

Verenvuodot ja leikkauksiin liittyvä verenvuotojen ennaltaehkäisy K-vitamiiniantagonistihoidon aikana:

Annos riippuu hoitoa edeltävästä INR-arvosta, tavoitteena olevasta INR-arvosta ja potilaan painosta. Seuraavissa taulukoissa on annettu suuntaa-antavat annokset INR-arvon korjaamiseksi INR:n eri lähtöarvoilla.

Annostaulukot edustavat ainoastaan yleisiä annostusohjeita. Ne eivät korvaa yksilöllisen annoksen arviointia kunkin potilaan kohdalla eivätkä hoidon aikaista INR-arvon ja muiden hyytymisparametrien huolellista seurantaa.

Cofactin annossuosituksien (ml) tavoite-INR-arvon ≤ 2.1 saavuttamiseksi

Lähtö-INR Potilaan paino	7.5	5.9	4.8	4.2	3.6	3.3	3.0	2.8	2.6	2.5	2.3	2.2
50 kg	40	40	40	30	30	30	20	20	X	X	X	X
60 kg	50	50	40	40	30	30	30	20	X	X	X	X
70 kg	60	50	50	50	40	40	30	30	X	X	X	X
80 kg	60	60	60	50	50	40	40	30	X	X	X	X
90 kg	60	60	60	60	50	50	40	30	X	X	X	X
100 kg	60	60	60	60	60	50	40	40	X	X	X	X

Cofactin annossuosituksien (ml) tavoite-INR-arvon ≤ 1.5 saavuttamiseksi

Lähtö-INR Potilaan paino	7.5	5.9	4.8	4.2	3.6	3.3	3.0	2.8	2.6	2.5	2.3	2.2
50 kg	60	60	60	50	50	50	40	40	30	30	30	30
60 kg	80	70	70	60	60	60	50	50	40	40	40	30
70 kg	90	80	80	70	70	70	60	60	50	40	40	40
80 kg	100	100	90	90	90	80	80	70	60	50	50	40
90 kg	100	100	100	90	90	90	80	80	70	60	50	40
100 kg	100	100	100	100	100	90	90	80	70	70	60	50

Annokset on laskettu Cofactin tekijä IX -pitoisuuden perusteella, koska tällä on suhteellisen lyhyt

puoliintumisaika ja alhainen infuusion jälkeinen saanto verrattuna muiden protrombiinikompleksin hyytymistekijöiden vastaaviin ominaisuuksiin. Oletuksena on, että tekijä IX:n keskimääräinen plasmapitoisuus $\geq 30\%$ on riittävä INR-arvon ≤ 2.1 saavuttamiseksi ja $\geq 60\%$ on riittävä INR-arvon ≤ 1.5 saavuttamiseksi. Laskennalliset määrät on pyöristetty alaspäin 10 ml:n kerrannaisiksi, ja ylärajaksi on asetettu 60 ml tai 100 ml (katso edellä olevat taulukot). Tavoite-INR-arvot ovat Federation of Dutch Thrombosis Services -organisaation suosittelemat ja samankaltaiset kuin englantilaiset ja saksalaiset suositukset.

K-vitamiiniantagonistin aiheuttaman heikentyneen hemostaasin korjaaminen kestää noin 6 - 8 tuntia. Samaan aikaan annetun K-vitamiinin vaikutukset saavutetaan yleensä kuitenkin 4 - 6 tunnin kuluessa. Näin ollen ihmisen protrombiinikompleksia ei yleensä tarvitse antaa toistuvasti silloin, kun annetaan K-vitamiinia.

Koska mainitut suositukset ovat kokemukseräisiä ja potilaan tilan paraneminen ja vaikutuksen kesto saattavat vaihdella, INR-arvoa on seurattava hoidon aikana.

Verenvuodot ja leikkauksiin liittyvä verenvuotojen ennaltaehkäisy synnyntäisessä, jonkin K-vitamiinista riippuvan hyytymistekijän puutoksessa, kun spesifistä hyytymistekijää ei ole saatavilla:

Tarvittava laskennallinen hoitoannos perustuu kokemukseräiseen havaintoon. Sen mukaan noin 1 IU tekijää VII tai tekijää IX potilaan painokiloa kohti nostaa plasman tekijä VII -aktiivisuutta tai tekijä IX -aktiivisuutta vastaavasti 0,01 IU/ml. Edelleen 1 IU tekijää II tai tekijää X potilaan painokiloa kohti nostaa plasman tekijä II -aktiivisuutta 0,02 IU/ml tai tekijä X -aktiivisuutta 0,017 IU/ml.

Kunkin hyytymistekijän annos ilmaistaan kansainvälisinä yksikköinä (International Unit, IU), jotka perustuvat kyseisen tekijän voimassaolevaan WHO-standardiin. Yksittäisen hyytymistekijän aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa normaaliplasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa kyseisen hyytymistekijän kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) hyytymistekijäaktiivisuutta vastaa kyseisen tekijän määrää 1 ml:ssa normaalia ihmisplasmaa.

Esimerkiksi tarvittavan tekijä X:n annoksen laskeminen perustuu kokemukseräiseen havaintoon, jonka mukaan 1 IU tekijää X potilaan painokiloa kohti nostaa plasman tekijä X -aktiivisuutta 0,017 IU/ml. Vaadittava annos määritetään seuraavan kaavan avulla:

Tarvittava yksikkömäärä = potilaan paino (kg) x haluttu tekijä X -pitoisuuden nousu (IU/ml) x 60

jossa 60 (ml/kg) on arvioidun saannon käänteisluku.

Antotapa

Liuota tuote kohdassa 6.6 esitetyn mukaisesti. Cofact annetaan laskimoon. Käyttövalmiin tuotteen suositeltu antonopeus on noin 2 ml/min.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai jollekin apuaineista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoidon tulee tapahtua hyytymishäiriöiden hoitoon erikoistuneen asiantuntijan ohjauksessa.

Niillä potilailla, joilla on hankinnainen K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden puutos (esim. K-vitamiiniantagonistihoidon aiheuttama), Cofactia tulee käyttää ainoastaan, jos

protrombiinikompleksipitoisuuksien nopea korjaaminen on välttämätöntä. Tällaisia tilanteita ovat mm. suuret verenvuodot ja hätäleikkaukset. Muissa tilanteissa riittää yleensä K-vitamiiniantagonistin annoksen pienentäminen ja/tai K-vitamiinin anto.

K-vitamiiniantagonisteja saavilla potilailla saattaa olla taustalla ylikorostunut hyytymistaipumus, ja ihmisen protrombiinikompleksin anto voi pahentaa tätä.

Jonkin K-vitamiinista riippuvan hyytymistekijän synnynnäisessä puutoksessa tulee käyttää spesifistä hyytymistekijävalmistetta, mikäli sellainen on saatavilla.

Jos allergisia tai anafylaktistyyppisiä reaktioita ilmenee, injektio/infuusio tulee keskeyttää välittömästi. Sokin hoidossa tulee noudattaa vakiintunutta sokin hoitokäytäntöä.

Ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkkeiden välittämien infektioiden estämiseksi käytetään vakiintuneita toimenpiteitä. Näitä ovat luovuttajien valinta, yksittäisten luovutusten ja plasmapoolien tutkiminen tiettyjen infektiomarkkereiden suhteen sekä viruksia tehokkaasti inaktivoivat ja poistavat valmistusvaiheet. Tästä huolimatta taudinaiheuttajien siirtymismahdollisuutta ei voida täysin sulkea pois, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia ja muita patogeeneja.

Cofactin valmistuksessa käytettyjen toimenpiteiden katsotaan olevan tehokkaita vaipallisiin viruksiin, kuten ihmisen immuunikatovirukseen (HIV), hepatiitti B -virukseen (HBV) ja hepatiitti C -virukseen (HCV). Toimenpiteiden tehokkuus saattaa olla rajallinen vaipattomiin viruksiin, joihin kuuluvat hepatiitti A -virus (HAV) ja parvovirus B19. Parvovirustartunta saattaa olla vakava raskaana oleville naisille (sikiön saama tartunta) ja henkilöille, joilla on immuunipuutos tai lyhentynyt punasolujen elinikä (esim. hemolyyttinen anemia).

Asiankuuluvaa rokotussuojaa (hepatiitti A ja B) tulisi harkita potilaille, jotka käyttävät säännöllisesti tai toistuvasti ihmisplasmaperäisiä protrombiinikompleksivalmisteita.

Erityisesti suositellaan, että joka kerta, kun Cofactia annetaan, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan, jotta säilytetään yhteys potilaan ja käytetyn valmiste-erän välillä.

Kun synnynnäistä tai hankinnaista puutosta sairastavia potilaita hoidetaan ihmisen protrombiinikompleksivalmisteella, on olemassa etenkin toistuvia annoksia käytettäessä tromboosin tai disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation riski. Riski saattaa olla suurempi hoidettaessa erillistä tekijä VII -puutosta. Tämä johtuu siitä, että muut K-vitamiinista riippuvat hyytymistekijät, joilla on pidemmät puoliintumisajat, saattavat kumuloitua huomattavasti normaalia korkeampina pitoisuuksina.

Ihmisen protrombiinikompleksia saavia potilaita tulee seurata tarkkaan intravaskulaarisen koagulaation tai tromboosin merkkien ja oireiden varalta. Tromboembolisten komplikaatioiden riskin vuoksi potilaita tulee seurata huolellisesti, jos ihmisen protrombiinikompleksivalmistetta annetaan:

- potilaille, joilla on joskus todettu sepelvaltimotauti
- potilaille, joilla on maksasairaus
- leikkauspotilaille
- vastasyntyneille
- potilaille, jotka kuuluvat tromboembolisten tapahtumien tai disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation suhteen riskiryhmään.

Kaikissa edellä mainituissa tilanteissa tulee punnita hoidosta mahdollisesti saatavat hyödyt ja näiden komplikaatioiden riskit.

Cofactin käytöstä K-vitamiinin puutoksesta johtuvassa perinataaliverenvuodossa vastasyntyneillä ei ole saatavilla tietoja.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ihmisen protrombiinikompleksivalmisteet neutraloivat K-vitamiiniantagonistihoidon vaikutuksen. Yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei tunneta.

4.6 Raskaus ja imetys

Ihmisen protrombiinikompleksin turvallisuutta raskauden ja imetyksen aikana ei ole osoitettu. Eläinkokeet eivät ole soveltuvia, kun arvioidaan valmisteiden käytön turvallisuutta raskauden, alkion ja sikiön kehityksen ja synnytyksen aikana sekä synnytyksen jälkeen. Tämän vuoksi ihmisen protrombiinikompleksivalmistetta tulisi käyttää raskauden ja imetyksen aikana ainoastaan, jos se on ehdottoman tarpeellista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteiden vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Immuunijärjestelmä:

Korvaushoito saattaa harvoin johtaa verenkierrossa vasta-aineiden muodostumiseen, jotka estävät yhtä tai useampaa ihmisen protrombiinikompleksin hyytymistekijää. Tämä ilmenee huonona kliinisenä vasteena.

Allergisia tai anafylaktistyyppisiä reaktioita on havaittu erittäin harvoin.

Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Ruumiinlämmön kohoamista ei ole havaittu.

Verisuonisto:

Ihmisen protrombiinikompleksin annon jälkeen on olemassa tromboembolisten kohtausten riski (katso kohta 4.4).

Virusturvallisuutta koskevat tiedot, katso 4.4.

4.9 Yliannostus

Ihmisen protrombiinikompleksivalmisteiden käyttö suurina annoksina on yhdistetty sydäninfarktiin, disseminoituneeseen intravaskulaariseen koagulaatioon, laskimotromboosiin ja keuhkoveritulppaan. Näin ollen yliannostustapauksissa tromboembolisten komplikaatioiden ja disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation riski on kohonnut.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hemostaatit, hyytymistekijät IX, II, VII ja X yhdistelmävalmisteina, ATC-koodi: B02BD01

Maksassa K-vitamiinin avulla syntetisoituvia hyytymistekijöitä II, VII, IX ja X, kutsutaan yleisesti protrombiinikompleksiksi.

Tekijä VII on aktiivisen seriiniproteaasi tekijä VIIa:n esiaste, joka käynnistää veren ulkoisen hyytymisjärjestelmän. Kudostekijä-tekijä VIIa -kompleksi aktivoi hyytymistekijä X:n ja IX:n, jolloin muodostuvat tekijät IXa ja Xa. Hyytymisketjun aktivoitumisen jatkuessa protrombiini (tekijä II) aktivoituu ja muuttuu trombiiniksi. Trombiinin vaikutuksesta fibrinogeeni muuttuu fibriniiksi, mikä johtaa hyytymän muodostumiseen. Trombiinin normaali muodostuminen on ensiarvoisen tärkeää myös verihituleiden toiminnan kannalta osana primaaria hemostaasia.

Erillinen tekijä VII:n vaikea puutos johtaa vähentyneeseen trombiinin muodostukseen ja heikentyneestä fibriniin muodostuksesta sekä heikentyneestä primaarista hemostaasista johtuvaan vuotoherkkyyteen. Erillinen tekijä IX:n puutos on yksi klassisen hemofilian muoto (hemofilia B). Erilliset tekijä II:n tai tekijä X:n puutokset ovat erittäin harvinaisia, mutta vaikeassa muodossa ne aiheuttavat samankaltaisen vuoto taipumuksen kuin klassisessa hemofiassa.

K-vitamiiniantagonistihoidon aikana esiintyy K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden hankinnaista puutosta. Jos puutos kehittyy vakavaksi, seuraa vakava vuoto taipumus, joka ilmenee vatsakalvontakaisina (retroperitoneaalisisina) vuotoina tai aivoverenvuotoina, ei niinkään lihaksen tai nivelen verenvuotoina. Myös vaikea maksan vajaatoiminta johtaa merkittävään K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden pitoisuuksien laskuun ja kliiniseen verenvuoto taipumukseen, joka on kuitenkin usein kompleksinen tila johtuen samanaikaisesta heikosta intravaskulaarisesta koagulaatiosta, alhaisista verihitulearvoista, hyytymisinhibiittoreiden puutoksesta ja häiriintyneestä fibrinolyyysistä.

Ihmisen protrombiinikompleksin anto nostaa K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden pitoisuuksia plasmassa ja saattaa tilapäisesti korjata hyytymisvajausta potilailla, joilla on yhden tai useamman tällaisen tekijän puutos.

5.2 Farmakokinetiikka

Cofact on tarkoitettu annettavaksi laskimoon.

Cofactin sisältämien neljän hyytymistekijän puoliintumisajoista on annettu kirjallisuudessa seuraavat tiedot:

Hyytymistekijä	Puoliintumisaika
Tekijä II	40 - 60 tuntia
Tekijä VII	4 - 6 tuntia
Tekijä IX	18 - 25 tuntia
Tekijä X	30 - 60 tuntia

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Cofactin vaikutuksia eläimillä ei ole tutkittu lukuun ottamatta yhtä rotilla tehtyä tutkimusta, jossa selvitettiin valmisteen mahdollista hypotensiivista vaikutusta (jota ei tutkimuksessa todettu).

Koe-eläimillä on tehty toksikologisia tutkimuksia TNBP:n (tri-*n*-butyylifosfaatin) ja Tween 80:n osalta. Cofact sisältää TNBP:tä enintään 0,4 µg/1 IU tekijää IX ja enintään 4 µg Tween 80:tä/1 IU tekijää IX. Käytettäessä Cofactia annossuosituksen mukaan potilaan saamat TNBP- ja Tween 80 -määrät jäävät selvästi alle eläinkokeissa todettujen haitallisten määrien.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine: natriumsitraatti, natriumkloridi, antitrombiini ≤ 0,6 IU/ml.
Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Annostelussa tulee käyttää ainoastaan pakkauksessa olevia injektioapuvälineitä, koska hyytymistekijöiden adsorptio joidenkin injektio- ja infuusiovälineiden sisäpintaan saattaa aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi liuottamisen jälkeen Cofact voidaan säilyttää 3 tuntia 15 °C - 25 °C:n lämpötilassa ennen käyttöä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Herkkä valolle, pidä injektiopullo ulkokotelossa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

250 IU kuiva-ainetta injektiopullossa (lasia, tyyppi I), jossa tulppa (bromobutyyliä) + 10 ml liuotinta injektiopullossa (lasia, tyyppi I), jossa tulppa (bromobutyyliä), lisäksi kaksoiskanyyli ja desinfiointipyyhe - yhden kappaleen pakkaus.

500 IU kuiva-ainetta injektiopullossa (lasia, tyyppi II), jossa tulppa (bromobutyyliä) + 20 ml liuotinta injektiopullossa (lasia, tyyppi I), jossa tulppa (bromobutyyliä), lisäksi kaksoiskanyyli ja desinfiointipyyhe - yhden kappaleen pakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuottaminen

Kuivattu proteiinifraktio tulee liuottaa annettuun tilavuuteen injektionesteisiin käytettävää vettä. Jos Cofact-injektiopullo ja liuotinpullo on säilytetty 2 °C - 8 °C:ssa, ne on hyvä saattaa huoneenlämpöiseksi (15 °C - 25 °C) ennen liuottamista.

Kaksoiskanyylin käyttö

1. Poista vesipullon ja kuiva-ainepullon muovisuojukset.
2. Desinfioi pullojen kumitulpat joko pakkauksessa olevalla desinfiointipyyhkeellä tai 70-prosenttiseen alkoholiin kostutetulla sideharsolapulla.
3. Poista kaksoiskanyylin toisen pään suojus. Työnnä neula vesipulloon. Poista sitten kaksoiskanyylin toisen pään suojus, käännä kaksoiskanyylissa kiinni oleva pullo ylösalaisin ja työnnä välittömästi vapaana oleva neula kuiva-ainepulloon.
4. Kuiva-ainepullossa oleva alipaine imee veden pulloon. Suositus: veden valuessa kuiva-ainepullossa tulee pitää kallistettuna, jolloin vesi valuu pullon seinää pitkin. Tämä nopeuttaa tuotteen liukenemistä. Heti kun koko vesimäärä on valunut pulloon, tyhjä pullo ja kaksoiskanyyli tulee poistaa samanaikaisesti.

Liukenemistapahtumaa voidaan nopeuttaa pyörittämällä pulloa varovasti ja, mikäli tarpeen, lämmittämällä se 30 °C:een. Pulloa ei koskaan saa ravistaa eikä lämmittää yli 37 °C:een. Jos pulloa lämmitetään vesihauteessa, tulee varmistaa, että vesi ei pääse kosketuksiin suojuksen ja/tai kumitulpan kanssa.

Pääsääntöisesti kuiva-aineen tulisi olla täysin liuennut 10 minuutin kuluessa muodostaen sinisen liuoksen; sininen väri johtuu plasmaproteiini keruloplasmiinista.

Liuoksen tulee olla kirkas tai hieman opalisoiva. Älä käytä sameaa tai sakkaista liuosta. Käyttövalmiiksi liotettu tuote tulee tarkastaa visuaalisesti hiukkasten ja värimuutosten osalta ennen antamista.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanquin
Plesmanlaan 125
NL-1066 CX Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

22397

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.1.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.1.2007