

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zibor 25000 IU/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

25000 IU sodné soli bemiparinu (antagonisty faktoru Xa*) v 1 ml injekčního roztoku, což odpovídá:
5000 IU (anti-faktor Xa) v 0,2ml předplněné injekční stříkačce
7500 IU (anti-faktor Xa) v 0,3ml předplněné injekční stříkačce
10000 IU (anti-faktor Xa) v 0,4ml předplněné injekční stříkačce

*Účinnost je popsána v mezinárodních jednotkách (IU) aktivity anti-faktor Xa, a to v souladu s 1. mezinárodním referenčním standardem pro nízkomolekulární hepariny.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Popis přípravku: Bezbarvý či mírně nažloutlý, čirý roztok bez viditelných částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba prokázané hluboké žilní trombózy, s nebo bez plicní embolie, v akutní fázi.

4.2 Dávkování a způsob podání

VAROVÁNÍ: Různé nízkomolekulární heparinové deriváty se liší a nemusí být nutně ekvivalentní. Proto je důležité dodržet dávkování a způsob použití, které jsou specifické pro každý z těchto léčivých přípravků.

Dávkování

Dospělí:

Léčba hluboké žilní trombózy:

Zibor se podává jednou denně subkutánně v dávce 115 IU anti-Xa/kg tělesné hmotnosti. Doporučená délka léčby je 7±2 dny. Denní dávka obvykle odpovídá – v závislosti na tělesné hmotnosti – následujícím dávkám a objemům přípravku v předplněných injekčních stříkačkách: < 50 kg – 0.2 ml (5000 IU anti-Xa), 50–70 kg – 0,3 ml (7500 IU anti-Xa), > 70 kg – 0,4 ml (10000 IU anti-Xa). U pacientů vážících více než 100 kg se musí dávka vypočítat podle schématu 115 IU anti-Xa/kg/den, kde koncentrace anti-Xa je 25000 IU/ml.

Pokud nejsou přítomny žádné kontraindikace, perorální podávání antikoagulancií se zahájí 3–5 dnů po prvním podání přípravku Zibor a jejich dávka se upravuje na INR (International Normalized Ratio) hodnotu mezi 2–3násobkem referenční hodnoty. Jakmile je dosaženo uvedené hodnoty INR, podávání bemiparinu může být ukončeno. V podávání perorálních antikoagulancií se pokračuje po dobu alespoň 3 měsíců.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Zibor u dětí nebyla pro nedostatek údajů stanovena.

Starší lidé

Úprava dávkování není potřebná. Při poruše funkce ledvin (viz bod: 4.2 Dávkování a způsob podání, porucha funkce ledvin; 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití; 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

Porucha funkce ledvin

(Viz bod: 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití; 5.2 Farmakokinetické vlastnosti)

- Při mírné nebo středně závažné poruše funkce ledvin (clearance kreatininu 30–80 ml/min): úprava dávkování není nutná. Doporučuje se však pečlivé sledování.
- Závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) by mohla ovlivňovat farmakokinetiku bemiparinu. Po pečlivém posouzení individuálních krvácení a rizik pro trombózu u těchto pacientů (zejména při plicní embolii) může být nutné dávku upravit. V posledně jmenovaném případě, na základě farmakokinetických dat, lze doporučit u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin k léčbě prokázané hluboké žilní trombózy až 75 % (přibližně 85 IU anti-Xa/kg jednou denně) dávky. Doporučuje se pečlivé sledování. Zváženo by mělo být změření maximální hladiny anti-Xa přibližně 4 hodiny po užití dávky.

Porucha funkce jater

Pro doporučení jiné dávky bemiparinu této skupině pacientů nejsou dostatečné údaje.

Způsob podání

Technika aplikace subkutánní injekce:

Předplněné injekční stříkačky jsou připraveny k okamžitému použití a jejich obsah nesmí být před aplikací vystříknut. Zibor se podává subkutánně. Injekce musí být aplikovány do podkožní tkáně v anterolaterální či posterolaterální oblasti pasu, střídavě na levou a pravou stranu. Jehla by měla být zavedena v celé délce, kolmo a nikoli tangenciálně, a to do silné části kožního záhybu vytvořeného palcem a ukazováčkem; kožní záhyb je třeba držet po celou dobu aplikace injekce. Místo vpichu nemasírovat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na heparin nebo jeho deriváty, včetně jiných nízkomolekulárních heparinů, nebo látky prasečího původu

Potvrzená nebo suspektní imunologicky podmíněná a heparinem vyvolaná trombocytopenie (HIT) v anamnéze (viz bod 4.4: *Zvláštní upozornění a opatření pro použití*).

Aktivní hemoragie či zvýšené riziko krvácení v důsledku poruch krevní srážlivosti.

Závažné poškození funkcí jater nebo pankreatu.

Zranění nebo operace centrálního nervového systému, očí a uší v průběhu posledních 2 měsíců

Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) přisuzovaná heparinem indukované trombocytopenii.

Akutní bakteriální endokarditida a endocarditis lenta

Organické léze s vysokým rizikem krvácení (např. aktivní peptický vřed, hemoragická cévní mozková příhoda, aneuryzma mozkových tepen či nádory mozku).

U pacientů užívajících heparin spíše k léčbě než k profylaxi je při volbě chirurgického postupu kontraindikována lokoregionální anestezie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Neaplikovat intramuskulárně.

Vzhledem k nebezpečí hematomu během podávání bemiparinu se nedoporučuje aplikovat jiné látky intramuskulární injekcí.

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) může být ovlivněna kinetika bemiparinu. U této skupiny pacientů se doporučují pravidelné kontroly, zejména jsou-li podávány terapeutické dávky. Po pečlivém posouzení individuálních krvácení a rizik pro trombózu může být nutné dávku upravit. Při mírné nebo středně závažné poruše funkce ledvin (clearance kreatininu 30–80 ml/min) není úprava dávek nutná, ačkoli je třeba dbát opatrnosti (viz body: 4.2 Dávkování a způsob podání a 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

U pacientů se selháním jater nebo ledvin (hladiny anti-faktor Xa musí být pravidelně sledovány u pacientů se závažným poškozením ledvin), nekompensovanou arteriální hypertenzí, gastroduodenálním vředem v anamnéze, trombocytopenií, nefrolitiázou a/nebo ureterolitiázou, cévním onemocněním cévnatky a sítnice, či jakoukoli jinou organickou lézí se zvýšeným rizikem krvácivých komplikací, či u pacientů podstupujících spinální či epidurální anestezii a/nebo lumbální punkci je třeba postupovat opatrně.

Bemiparin, stejně jako jiné nízkomolekulární heparinové deriváty, může potlačovat sekreci aldosteronu v nadledvinkách, což vede k následné hyperkalémii, zvláště u pacientů trpících např. diabetes mellitus, chronickým selháním ledvin, předcházející metabolickou acidózou a zvýšenou hladinou draslíku v plasmě, nebo u pacientů užívajících kalium šetřící léky. Zdá se, že riziko hyperkalemie narůstá s délkou terapie, ale je obvykle reverzibilní (viz bod 4.8). Elektrolyty v séru je třeba u rizikových pacientů stanovit před začátkem terapie bemiparinem a pak pravidelně kontrolovat i poté, zvláště pokud léčba trvá déle než 7 dní.

Občas byl na počátku terapie heparinem pozorován výskyt mírné, přechodné trombocytopenie (HIT I. typu) s hodnotami krevních destiček mezi 100000/mm³ a 150000/mm³. Tento jev byl způsoben přechodnou aktivací krevních destiček (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Obecně lze říci, že pokud nedojde ke komplikacím, léčba může pokračovat.

Ve vzácných případech byla pozorována závažná trombocytopenie zprostředkovaná protilátkami (HIT II. typu) s hodnotami krevních destiček zřetelně pod 100 000/mm³ (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Tento účinek se obvykle projevuje do 5 až 21 dní po zahájení léčby, i když u pacientů s anamnézou heparinem indukované trombocytopenie se může objevit dříve.

Stanovení počtu krevních destiček se doporučuje provádět před podáním bemiparinu, v první den terapie, poté pravidelně 3–4 dny a také na konci terapie bemiparinem. Je-li pozorováno významné snížení počtu krevních destiček (30 až 50 %), které je spojené s pozitivním či neznámým výsledkem in-vitro testu na protilátky proti krevním destičkám v přítomnosti bemiparinu, jiných nízkomolekulárních heparinových derivátů a/nebo heparinu, léčba musí být ihned ukončena a zahájena alternativní terapií.

Stejně jako u jiných derivátů heparinu byly při léčbě bemiparinem hlášeny případy kožní nekrózy, kterým někdy předcházela purpura či bolestivé erytematózní skvrny (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). V takových případech léčbu ihned ukončete.

U pacientů podstupujících spinální či epidurální anestezii nebo lumbální punkci může být profylaktické podání heparinu velmi vzácně spojeno s vytvořením epidurálního či spinálního hematomu a následnou dlouhodobou nebo trvalou paralýzou (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Riziko je vyšší při použití epidurálního či spinálního katetru, při současném užívání léků ovlivňujících krevní srážlivost, např. nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs), inhibitory krevních destiček nebo antikoagulancia (viz bod 4.5 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce), a při traumatických či opakovaných punkcích.

Při stanovování intervalu mezi posledním profylaktickým podáním heparinu a zavedením či vyjmutím epidurálního či spinálního katetru vezměte v úvahu charakteristiku přípravku a profil pacienta. Následnou dávku bemiparinu nepodávejte dříve než za čtyři hodiny po odstranění katetru. S další dávkou je vhodné počkat, dokud není dokončen chirurgický zákrok.

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulancia při epidurální či spinální anestezii, je třeba velmi pečlivě a často kontrolovat jakékoli známky a příznaky neurologického poškození, např. bolest zad, senzorycké a motorické poruchy (necitlivost a slabost dolních končetin) a dysfunkce střev či močového měchýře. Zdravotní sestry musí být vyškoleny v rozpoznávání takových známek a příznaků. Pacienta je třeba poučit, aby výskyt jakýchkoli výše uvedených příznaků ihned hlásil zdravotní sestře či lékaři.

Při podezření na známky či příznaky epidurálního či spinálního hematomu stanovte co nejdříve diagnózu a zahajte léčbu zahrnující dekompresi míchy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce bemiparinu s jinými léčivými přípravky nebyly zjišťovány, informace uvedené v tomto bodě jsou odvozeny z dat dostupných pro jiné nízkomolekulární heparinové deriváty.

Podávání bemiparinu současně s následujícími léčivými přípravky se nedoporučuje:

Antagonisté vitamínu K a jiná antikoagulancia, kyselina acetylsalicylová a jiné salicyláty a NSAIDs, tiklopidin, klopidogrel a jiné inhibitory krevních destiček, systémově podávané glukokortikoidy a dextran.

Všechny tyto léky prohlubují farmakologický účinek bemiparinu ovlivněním jeho působení na krevní srážlivost a/nebo funkci krevních destiček a zvyšují tak riziko krvácení.

Pokud se nelze kombinaci těchto léků vyhnout, zajistěte pečlivé klinické a laboratorní sledování pacienta.

Léčivé přípravky, které zvyšují koncentraci draslíku v séru, lze současně podávat pouze za zvláště pečlivého lékařského dohledu.

Interakci heparinu s intravenózně podaným nitroglycerinem (která může vést k poklesu účinnosti) nelze vyloučit ani u bemiparinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Ve studiích na zvířatech nebyly při použití bemiparinu prokázány žádné teratogenní účinky (viz bod 5.3). Klinické údaje o expozici bemiparinu v těhotenství jsou v omezené míře k dispozici. Při předepisování těhotným ženám je však nutno postupovat opatrně.

Není známo, zda bemiparin prochází placentární bariérou.

Kojení:

O tom, zda bemiparin přechází do mateřského mléka, nejsou dostatečné informace. Pokud je tedy nutné, aby byl kojící ženě aplikován Zibor, je třeba jí doporučit, aby nekojila.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zibor nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji zaznamenanými nežádoucími účinky jsou hematoma a/nebo ekchymóza v místě vpichu. Vyskytují se u přibližně 15 % pacientů, kterým je Zibor podán.

S dlouhodobou léčbou heparinem bývá spojena osteoporóza.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu: velmi časté (>1/10), časté (>1/100 až <1/10), méně časté (>1/1000 až <1/100), vzácné (>1/10000 až <1/1000), velmi vzácné (<1/10000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit):

Četnost výskytu nežádoucích účinků uváděných u bemiparinu je podobná četnosti u jiných nízkomolekulárních heparinových derivátů, a je následující:

Třídy orgánových systémů a frekvence výskytu	Nežádoucí reakce
<u>Poruchy krve a lymfatického systému:</u> Časté	Krvácivé komplikace (kůže, sliznice, rány, gastrointestinální trakt, urogenitální trakt), které mohou způsobit hemoragickou anémii
Méně časté	

Vzácné	Mírná a přechodná trombocytopenie (HIT I. typu) (viz bod 4.4) Závažná trombocytopenie (II. typu) (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)
<u>Poruchy imunitního systému:</u> Méně časté Vzácné	Kožní alergické reakce (kopřivka, svědění) Anafylaktické reakce (nevolnost, zvracení, horečka, dušnost, bronchospasmus, edém glottis, hypotenze, kopřivka, svědění)
<u>Poruchy metabolismu a výživy:</u> Není známo (z dostupných údajů nelze určit)	Hyperkalémie (viz bod 4.4)
<u>Poruchy jater a žlučových cest:</u> Časté	Mírné a přechodné zvýšení hladiny transamináz (AST, ALT) a hladin gama-GT
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</u> Vzácné	Kožní nekróza v místě vpichu (viz bod 4.4)
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</u> Velmi časté Vzácné	Ekchymóza v místě vpichu Hematom a bolest v místě vpichu. Epidurální a spinální hematom po epidurální či spinální anestezii a lumbální punkci. Tyto hematomy způsobují různé stupně neurologického poškození, včetně dlouhodobé či trvalé paralýzy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9 Předávkování

Hlavním příznakem předávkování je krvácení. Pokud se krvácení objeví, bemiparin musí být v závislosti na závažnosti krvácení a riziku trombózy vysazen.

Menší krvácení jen vzácně vyžaduje specifickou léčbu. V případě velkého krvácení může být nutné podání protamin sulfátu.

Neutralizace bemiparinu protamin sulfátem byla studována in-vitro a in-vivo s cílem zaznamenat snížení anti-Xa aktivity a ovlivnění APTT (Activated Partial Thromboplastin Time). Protamin sulfát způsobuje po intravenózním podání částečné oslabení anti-Xa aktivity na 2 hodiny, a to při dávce 1,4 mg protamin sulfátu na každých podaných 100 IU anti-Xa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, hepariny

ATC kód: B01AB12

Bemiparin sodný je nízkomolekulární heparinový derivát získaný depolymerací sodné soli heparinu ze střevní sliznice prasat. Jeho průměrná molekulová hmotnost je přibližně 3600 daltonů. Procento řetězců s molekulovou hmotností nižší než 2000 daltonů je nižší než 35 %. Procento řetězců

s molekulovou hmotností mezi 2000 a 6000 daltony se pohybuje v rozsahu mezi 50–75 %. Procento řetězců s molekulovou hmotností vyšší než 6000 daltonů je nižší než 15 %.

Anti-Xa aktivita se pohybuje v rozsahu mezi 80 a 120 anti-Xa IU na mg a aktivita anti-IIa v rozsahu mezi 5 a 20 IU anti-IIa na mg, vypočítáno ze sušiny. Poměr anti-Xa/anti-IIa je přibližně 8.

V experimentálních modelech na zvířatech bemiparin vykazoval antitrombotickou aktivitu a průměrný hemoragický účinek.

U lidí bylo potvrzeno antitrombotické působení bemiparinu; při doporučených dávkách bemiparin významně neprodlužuje výsledky testů krevní srážlivosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti bemiparinu byly zjišťovány měřením anti-Xa aktivity v plazmě pomocí amydotické metody, a to na základě porovnání s 1. mezinárodním referenčním standardem WHO pro nízkomolekulární hepariny (NIBSC, National Institute for Biological Standards and Control).

Průběh absorpce a vylučování odpovídá lineární kinetice 1. řádu.

Absorpce

Bemiparin sodný je po podkožní injekci rychle absorbován; biologická dostupnost je odhadována na 96 %. Maximální anti-Xa účinek v plazmě je při profylaktických dávkách 2500 IU a 3500 IU patrný ve 2 až 3 hodině po podkožní injekci bemiparinu, přičemž maximální dosažené aktivity jsou v řádu $0,34 \pm 0,08$ resp. $0,45 \pm 0,07$ IU anti-Xa/ml. Anti-IIa aktivita při těchto dávkách nebyla zjištěna. Maximální anti-Xa účinek v plazmě při léčebných dávkách 5000 IU, 7500 IU, 10000 IU a 12500 IU se projeví za 3 až 4 hodiny po podkožní injekci bemiparinu. Maximální dosažené aktivity jsou v řádu $0,54 \pm 0,06$, $1,22 \pm 0,27$, $1,42 \pm 0,19$ resp. $2,03 \pm 0,25$ IU anti-Xa/ml. Po dávkách 7500 IU, 10000 IU a 12500 IU byla zjištěna anti-IIa aktivita ve výši 0,01 IU/ml.

Eliminace

Bemiparin podávaný v dávkách 2500 IU až 12500 IU má poločas přibližně 5 až 6 hodin, a proto se podává jednou denně.

V současnosti nejsou k dispozici údaje o vazbě bemiparinu na plasmatické bílkoviny, jeho biotransformace a vylučování u lidí.

Starší lidé: výsledky analýzy farmakokinetiky v klinické studii provedené na zdravých mladých dobrovolnících a starších lidech (> 65 let) ukazují, že v kinetickém profilu bemiparinu nejsou významné rozdíly mezi mladými a staršími lidmi, pokud je funkce ledvin normální.

Porucha funkce ledvin: (viz body: 4.2 Dávkování a způsob podání a 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití) výsledky analýzy farmakokinetiky v klinické studii provedené na mladých, starších lidech a osobách s poruchou funkce ledvin různého stupně (clearance kreatininu < 80 ml/min), kterým byly podávány opakovaně profylaktické dávky (3500 IU/24 h) a jednotlivé terapeutické dávky (115 IU/kg) bemiparinu, ukázaly vzájemnou souvislost mezi clearance kreatininu a většinou farmakokinetických parametrů anti-Xa aktivity. Navíc bylo zjištěno, že expozice bemiparinem (podle AUC anti-Xa aktivity) byla významně vyšší ve skupině dobrovolníků se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) ve srovnání se zbylými skupinami dobrovolníků.

Na druhou stranu byly provedeny simulace farmakokinetiky k zhodnocení profilu bemiparinu po podání deseti po sobě jdoucích denních dávek. Průměrná maximální anti-Xa aktivita (A_{max}) simulovaná po 10 profylaktických dávkách (3500 IU/24 h) byla u všech skupin mezi 0,35 a 0,60 IU anti-Xa/ml; avšak ve skupině se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) byla u jednoho subjektu zjištěna hodnota $A_{max} = 0,81$ IU anti-Xa aktivity po desáté dávce. Při simulaci snížení dávky na 2500 IU/24 h se modelově predikované hodnoty A_{max} sníží pod 0,60 IU anti-Xa/ml (průměrná hodnota $A_{max} = 0,42$ IU anti-Xa/ml) u všech dobrovolníků ze skupiny se závažnou poruchou funkce ledvin. Navíc predikovaná průměrná A_{max} po deseti terapeutických dávkách (115 IU/kg/24 h) byla mezi 0,89 a 1,22 IU anti-Xa/ml u všech skupin; také u dobrovolníka ze

skupiny se závažnou poruchou funkce ledvin byla zjištěna hodnota $A_{max} = 2,09$ IU anti-Xa/ml po posledním podání. Při simulaci úpravy dávkování až na 75% terapeutické dávky (86,25 IU/kg/24 h) byla predikována u zmíněného dobrovolníka A_{max} 1,60 IU anti-Xa/ml a zároveň průměrná A_{max} (0,91 IU anti-Xa/ml) u skupiny se závažnou poruchou funkce ledvin mimo rozmezí pozorované u zbylých skupin, u kterých dávka nebyla upravována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studium toxicity po jednorázovém a opakovaném podkožním podání bemiparinu zvířatům odhalilo v podstatě změny typu reverzibilních, na dávce závislých hemoragických lézí v místě vpichu. Tyto změny byly považovány za následek vystupňovaného farmakologického účinku.

Ve studiích reprodukční toxicity, ve kterých byl bemiparin podáván březím samicím potkanů a králíků v období mezi 6. a 18. dnem březosti, nebyla u takto léčených samic zaznamenána úmrtnost. Hlavním klinickým zjištěním byly podkožní hematomy, které byly přičítány farmakologickému účinku testované látky. Při vyšetření plodů nebyly zaznamenány žádné embryotoxické vlivy ani změny vnějšího vzhledu, kostry a/nebo vnitřních orgánů související s léčbou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Protože nejsou k dispozici studie kompatibility, tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po prvním otevření musí být Zibor ihned použit.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

0,2 ml, 0,3 ml a 0,4 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pístem (polypropylen), gumovým těsněním pístu (chlorobutyl) a injekční jehlou (z nerezové oceli).

Balení po 2, 10, 30 a 100 injekčních stříkačkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Jednodávkový kontejner. Veškerý nespotebovaný obsah zlikvidujte. Nepoužívejte, je-li ochranný obal otevřený nebo poškozený. Používejte pouze čiré bezbarvé či mírně nažloutlé roztoky bez viditelných částic.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 30.6.2025

Menarini International Operations Luxembourg S.A., Avenue de la Gare 1, 1611 Luxembourg,
Lucembursko

Od 1.7.2025

GINELADIUS, S.L., Rufino González 50, 28037 Madrid, Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

16/028/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 1. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 6. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

1.4. 2025