

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zibor 2500 IU/0,2 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2500 IU sodné soli bemiparinu (antagonisty faktoru Xa*) v 0,2 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (což odpovídá 12500 IU anti-Xa* na 1 ml injekčního roztoku)

Účinnost je popsána v mezinárodních jednotkách (IU) antagonistické aktivity proti faktoru Xa, a to v souladu s 1. mezinárodním referenčním standardem pro nízkomolekulární heparin.

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

Prevence tromboembolického onemocnění u pacientů podstupujících běžný chirurgický výkon.

Prevence srážení krve v mimotělním oběhu během hemodialýzy.

4.2 Dávkování a způsob podání

VAROVÁNÍ: Různé nízkomolekulární heparinové deriváty nemusí být ekvivalentní. Proto je nutné dodržet dávkový režim a metody použití, které jsou specifické pro každý z takových léčivých přípravků.

Dávkování

Dospělí

Běžné chirurgické výkony se středně vysokým rizikem žilní tromboembolie:

V den chirurgického výkonu se podává 2500 IU anti-Xa do podkoží (s.c.), a to 2 hodiny před či 6 hodin po operaci. V dalších dnech se podává 2500 IU anti-Xa subkutánně každých 24 hodin.

V profylaktické léčbě je v souladu s rozhodnutím lékaře nutno pokračovat během celého rizikového období, či dokud je pacient imobilní. Obecně je vhodné pokračovat v profylaktické léčbě přinejmenším 7–10 dní po chirurgickém výkonu, a dokud se riziko tromboembolického onemocnění nesníží.

Prevence srážení krve v mimotělním oběhu během hemodialýzy:

U pacientů absolvujících opakovaně hemodialýzu ne delší než 4 hodiny a bez rizika krvácení lze prevenci srážení krve v mimotělním oběhu během hemodialýzy zajistit jedinou dávkou ve formě jednorázové injekce do arteriální linky, a to na počátku dialýzy. U pacientů vážících méně než 60 kg bude dávka činit 2500 IU, u pacientů vážících více než 60 kg bude dávka 3500 IU.

Pediatrická populace

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

Starší lidé

Úprava dávky 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)

Prevence tromboembolického onemocnění u pacientů podstupujících běžný chirurgický výkon

- U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min): omezené údaje, které jsou k dispozici, ukazují, že úprava dávky není nutná (viz bod 5.2). Doporučuje se pečlivé sledování. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) by mělo být zváženo změření maximální hladiny anti-Xa přibližně 4 hodiny po užití dávky.

Porucha funkce jater

Pro doporučení úpravy dávky bemiparinu u této skupiny pacientů nejsou dostatečné údaje.

Způsob podání

Aplikace podkožní injekce:

Předplněné injekční stříkačky jsou připraveny k okamžitému použití a nesmí být před aplikací odstříkávány. Je-li Zibor podáván subkutánně, injekce by měla být podána do podkožní tkáně v anterolaterální či posterolaterální břišní části 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 držte po celou dobu aplikace. Místo vpichu nemasírujte.

V některých baleních mohou být předplněné injekční stříkačky spojeny s bezpečnostním zařízením.

U injekčních stříkaček s bezpečnostním zařízením musí být jehla orientována směrem od sebe i jiných přítomných osob. Bezpečnostní systém se aktivuje silným zatlačením na píst stříkačky. Ochranný obal automaticky překryje jehlu, což je provázeno slyšitelným cvaknutím, které potvrdí aktivaci zařízení.

Injekční stříkačka musí být ihned vyhozena do nejbližší nádoby na ostré předměty (i s jehlou uvnitř). Víko nádoby musí být pevně uzavřeno a nádoba umístěna mimo dosah dětí.

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 trombocytopenie vyvolaná imunologickou cestou a zprostředkovaná heparinem (HIT) v anamnéze, nebo podezření na ni (viz bod 4.4).

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

Závažné poškození jaterní a pankreatické funkce.

Zranění nebo operace centrálního nervového systému, očí a uší během posledních dvou měsíců.

Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) přičitatelná heparinem indukované trombocytopenii.

Akutní bakteriální endokarditida a endocarditis lenta.

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Neaplikujte intramuskulárně.

Vzhledem k riziku vzniku hematomů při podávání bemiparinu se nedoporučuje aplikovat intramuskulární injekce jiných látek.

U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min), pokud užívají denní dávky 2500 IU bemiparinu, se úprava dávek nezdá být nutná, ačkoli je třeba dávat pozor vzhledem k omezeným údajům. Nicméně lze vzít v úvahu, že kinetika bemiparinu může být u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) ovlivněna (viz bod 4.2 a 5.2). U této skupiny pacientů se doporučují pravidelné kontroly.

Postupujte opatrně u pacientů s jaterním či ledvinovým selháním, s nekompenzovanou arteriální hypertenzí, při gastroduodenálních vředech v anamnéze, při trombocytopenii, při nefrolitiáze a/nebo uretrolitiáze, při cévním onemocnění cévnatky a sítnice, či jakýchkoli jiných organických lézích se zvýšeným rizikem krvácivých komplikací, či u pacientů podstupujících spinální či epidurální anestezii a/nebo lumbální punkci.

Bemiparin, stejně jako jiné nízkomolekulární heparinové deriváty, může potlačovat sekreci aldosteronu v nadledvinkách, což vede k hyperkalémii, zvláště u pacientů trpících například diabetes mellitus, chronickým ledvinovým selháním, preexistující metabolickou acidózou a zvýšenou plazmatickou hladinou draslíku, či u pacientů užívajících kalium šetřící léky. Zdá se, že riziko hyperkalémie narůstá s délkou terapie, ale je obvykle reverzibilní (viz bod 4.8). Elektrolyty v séru je vhodné u pacientů s uvedeným rizikem stanovit před začátkem terapie bemiparinem a pravidelně je monitorovat i poté, zvláště pokud léčba trvá déle než 7 dní.

Zjištěn byl občasný výskyt lehké a přechodné trombocytopenie (I. typu) na počátku léčby heparinem s hodnotami krevních destiček mezi 100 000/mm³ a 150 000/mm³, a to v důsledku dočasné aktivace krevních destiček (viz bod 4.8). Obecně lze říci, že pokud nedojde ke komplikacím, léčba může pokračovat.

Ve vzácných případech byla zjištěna závažná trombocytopenie zprostředkovaná protilátkami (II. typu) s hodnotami krevních destiček zřetelně pod 100 000/mm³ (viz bod 4.8). Tento účinek se obvykle projevuje do 5 až 21 dní po zahájení léčby; u pacientů s anamnézou heparinem indukované trombocytopenie může k tomuto jevu dojít dříve.

Stanovení hodnot krevních destiček se doporučuje před podáním bemiparinu, v první den terapie, a poté v pravidelných intervalech 3–4 dní a na konci bemiparinové terapie. V praxi je při významném snížení počtu krevních destiček (30 až 50 %) spojeném s pozitivním či neznámým výsledkem in vitro testu na protilátku proti krevním destičkám (v přítomnosti bemiparinu či jiných nízkomolekulárních heparinových derivátů a/nebo heparinu) léčbu nutno ihned zastavit a zahájit alternativní terapii.

Stejně jako u jiných typů heparinu byly po podání bemiparinu hlášeny případy kožní nekrózy, kterým někdy předcházela purpura či bolestivé erytematózní skvrny (viz bod 4.8). V takových případech léčbu ihned ukončete.

U pacientů podstupujících spinální či epidurální anestezii nebo lumbální punkci může být profylaktické použití heparinu velmi vzácně spojeno s epidurálním či spinálním hematodem a následnou dlouhotrvající či trvalou paralýzou (viz bod 4.8). Riziko je vyšší při použití epidurálního či spinálního katetru, a také při současném podání léků ovlivňujících krevní srážlivost, například nesteroidních antirevmatik (NSAID), inhibitorů krevních destiček či antikoagulačních přípravků (viz bod 4.5), a při traumatických či opakovaných punkcích.

Při rozhodování o intervalu mezi poslední profylaktickou dávkou heparinu a zavedením či vyjmutím epidurálního či spinálního katetru vezměte v úvahu charakteristiku přípravku a profil pacienta. Následující dávku bemiparinu nepodávejte dříve než za čtyři hodiny po odstranění katetru. S další dávkou je vhodné počkat až po dokončení chirurgického výkonu.

Pokud se lékař rozhodne aplikovat antikoagulační léky v rámci epidurální či spinální anestezie, je nutno velmi pečlivě a často kontrolovat jakékoli známky a příznaky neurologického poškození, například bolest v zádech, sensorické a motorické poruchy (necitlivost a slabost dolních končetin) a dysfunkci střev či močového měchýře. Zdravotní sestry by měly být k detekci takových známek a příznaků vyškoleny. Pacienty poučte, aby výskyt těchto příznaků ihned hlásili sestře či lékaři.

Pokud máte podezření na známky či příznaky epidurálního či spinálního hematomu, stanovte bezodkladně diagnózu a zahajte léčbu s dekompresí míchy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce bemiparinu s jinými léčivými přípravky nebyly zjišťovány, informace v této části jsou odvozeny z údajů dostupných pro jiné nízkomolekulární heparinové deriváty.

Podávání bemiparinu současně s následujícími léčivými přípravky se nedoporučuje:

Antagonisté vitamínu K a jiné antikoagulační přípravky, kyselina acetylsalicylová a jiné salicyláty a nesteroidní antirevmatika, tiklopidin, klopidogrel a jiné inhibitory krevních destiček, systémově podané glukokortikoidy a dextran.

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

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

Léčivé přípravky, které zvyšují sérové koncentrace draslíku, lze současně podávat pouze za zvláště pečlivého lékařského dohledu.

Interakce heparinu s intravenózně podávaným nitroglycerinem (které mohou vést k poklesu účinnosti) nelze u bemiparinu vyloučit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech neprokázaly při použití bemiparinu 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 při kojení, nejsou dostatečné informace. Pokud je tedy nutné, aby kojící matka užívala Zibor, doporučte jí, 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 uváděnými nežádoucími účinky jsou hematom a/nebo ekchymóza v místě vpichu, k nimž dochází přibližně u 15 % pacientů používajících Zibor.

Osteoporóza bývá spojena s dlouhodobou léčbou heparinem.

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

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

Třídy orgánových systémů a frekvence výskytu	Nežádoucí reakce
<u>Poruchy krve a lymfatického systému:</u> Časté Méně časté Vzácné	Krvácivé komplikace (kůže, sliznice, rány, gastrointestinální trakt, urogenitální trakt), které mohou způsobit hemoragickou anémii Mírná a přechodná trombocytopenie (HIT I. typu) (viz bod 4.4) Závažná trombocytopenie (II. typu) (viz bod 4.4)
<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 dlouhotrvající 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. Objeví-li se krvácení, v závislosti na jeho závažnosti a riziku trombózy přestaňte bemiparin podávat.

Menší krvácení jen vzácně vyžaduje specifickou léčbu. V případě velkého krvácení může být třeba podávat protamin sulfát.

Neutralizace bemiparinu protamin sulfátem byla sledována in vitro a in vivo s cílem přezkoumat snížení anti-Xa aktivity a účinku na APTT. Protamin sulfát způsobuje částečný pokles anti-Xa aktivity na 2 hodiny po intravenózním podání, 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 heparinátu sodného ze střevní sliznice prasat. Průměrná molekulární hmotnost (MH) činí přibližně 3600 daltonů. Procento řetězců s MH nižší než 2000 daltonů je nižší než 35 %. Procento řetězců s MH mezi 2000 a 6000 daltonů se pohybuje v rozsahu mezi 50–75 %. Procento řetězců s MH 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, vztaženo na sušinu. Poměr anti-Xa/anti-IIa je přibližně 8.

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

U lidí byla potvrzena antitrombotická aktivita bemiparinu; při doporučených dávkách bemiparin významně neprodlužuje celkovou dobu srážení v testech 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 prvním mezinárodním referenčním standardem WHO pro nízkomolekulární heparin (NIBSC). Průběh absorpce a vylučování má lineární kinetiku 1. řádu.

Absorpce

Bemiparin sodný je po podkožní injekci rychle absorbován; biologická dostupnost je odhadována na až 96 %. Maximální anti-Xa účinek v plazmě při profylaktických dávkách 2500 IU a 3500 IU se projeví 2 až 3 hodiny po podkožní injekci bemiparinu. Maximální aktivita je dosaženo 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 3 až 4 hodiny po podkožní injekci bemiparinu. Maximální aktivita je dosaženo 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. Anti-IIa aktivita ve výši 0,01 IU/ml byla zjištěna v dávkách 7500 IU, 10000 IU a 12500 IU.

Eliminace

Bemiparin podávaný v dávkách 2500 IU až 12500 IU měl poločas eliminace přibližně 5 až 6 hodin, a je proto vhodné jej podávat jednou denně.

V současnosti nejsou k dispozici údaje o vazbě bemiparinu na plazmatické proteiny, 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} snížily 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.

Výzkum toxicity akutní a toxicity po opakovaném podání bemiparinu do podkoží zvířat odhalil změny spočívající v podstatě v reverzibilních, na dávce závislých, hemoragických lézích v místě vpichu. Tyto změny byly považovány za následek nadměrné farmakologické aktivity.

Ve studiích reprodukční toxicity, ve kterých byl bemiparin podáván březím potkanům a králíkům v období mezi 6. a 18. dnem březosti, nebyla u takto léčených samic zaznamenána úmrtnost. Hlavní zjištěné klinické známky byly podkožní hematomy, přičitatelné farmakologickým účinkům testované látky. Při ohledání plodů nebyly zjištěny 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

Jelikož chybí studie kompatibility, tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po prvním otevření Zibor ihned použijte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

0,2 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, 6, 10, 30 a 100 injekčních stříkačkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Jednodávkový obal. Veškerý nespoteřebovaný obsah zlikvidujte. Nepoužívejte, je-li ochranný obal otevřen nebo poškozen. Používejte pouze průhledný a bezbarvý či mírně nažloutlý roztok 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)

16/600/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 12. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 5. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 4. 2025