

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rextol 5 micrograme/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 1 ml soluție injectabilă conține paricalcitol 5 micrograme.

Fiecare 2 ml soluție injectabilă conțin paricalcitol 10 micrograme.

Excipienți cu efect cunoscut: etanol anhidru (11% v/v, 0.110 ml/1ml) și propilenglicol

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție apoasă limpede și incoloră, fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Paricalcitol este indicat pentru prevenția și tratamentul hiperparatiroidismului secundar la pacienții cu insuficiență renală cronică care efectuează ședințe de hemodializă.

4.2 Doze și mod de administrare

Rextol se administrează pe calea accesului pentru hemodializă.

Adulți

1) Doza inițială trebuie calculată în funcție de concentrația plasmatică inițială a hormonului paratiroidian (PTH).

Doza inițială de paricalcitol se calculează după formula următoare:

Doza inițială (micrograme) = $\frac{\text{concentrație plasmatică inițială PTH exprimată în pmol/l}}{8}$

SAU

= $\frac{\text{concentrație plasmatică inițială PTH exprimată în pg/ml}}{80}$

Doza inițială se administrează intravenos (i.v.) în bolus, oricând în timpul dializei, la minim două zile interval între doze.

În timpul studiilor clinice, doza maximă administrată în siguranță a fost de 40 micrograme.

2) Stabilirea treptată a dozelor

Valoarea de referință actuală acceptată pentru concentrația plasmatică a PTH la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal, care efectuează ședințe de hemodializă, este de maxim 1,5 până la de 3 ori limita superioară a valorilor concentrației plasmatice a PTH la pacienții cu funcție renală neafectată, 15,9 - 31,8 pmol/l (150 - 300 pg/ml), luând în calcul PTH intact. Este necesară monitorizarea strictă și stabilirea treptată individualizată a dozelor pentru a atinge concentrațiile plasmatice fiziologice corespunzătoare. Dacă se observă hipercalemie sau o creștere persistentă a produsului Ca x P corectat mai mare de 5,2 mmol²/l² (65 mg²/dl²), doza trebuie redusă sau se întrerupe administrarea până la normalizarea acestor parametri. Apoi, administrarea paricalcitolului trebuie reîncepută cu o doză mai mică. Poate fi necesară reducerea dozelor odată cu scăderea concentrațiilor plasmatice ale PTH ca răspuns la tratament.

În tabelul următor este prezentat un model de stabilire treptată a dozelor.

Ghid sugerat privind schema terapeutică (ajustarea dozelor la interval de 2 până la 4 săptămâni)	
Concentrația plasmatică a PTHi comparativ cu cea inițială	Ajustare dozei de paricalcitol
Aceeași sau crescută	Creștere cu 2 până la 4 micrograme
Scăzută < 30%	
Scăzută > 30% < 60%	Mentținere
Scăzută > 60%	Scădere cu 2 până la 4 micrograme
PTHi < 15,9 pmol/ml (150 pg/ml)	

Odată ce doza a fost stabilită, calcemia și fosfatemia trebuie determinate cel puțin o dată pe lună. Se recomandă determinarea concentrației plasmatice a PTH intact la interval de trei luni. În timpul perioadei de ajustare a dozei de paricalcitol poate fi necesară efectuarea testelor de laborator mai frecvent.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată concentrația de paricalcitol nelegat de proteinele plasmatice este similară cu cea observată la subiecții sănătoși și nu este necesară ajustarea dozei la acești pacienți. Nu există date cu privire la utilizarea medicamentului la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea utilizării Rextol la copii. Datele privind administrarea la copii cu vârsta sub 5 ani sunt limitate sau nu sunt disponibile. Datele disponibile în prezent privind administrarea la copii sunt descrise la pct. 5.1.

Utilizare la vârstnici

Există experiență limitată cu privire la utilizarea paricalcitolului la pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste în studiile de fază III. În aceste studii, în general, nu au fost observate diferențe privind eficacitatea și siguranța între pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste și pacienții mai tineri.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

Intoxicație cu vitamina D.

Hipercalemie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Inhibarea marcată a secreției hormonului paratiroidian poate determina creșterea calcemiei și poate duce la afectarea metabolismului osos. Este necesară monitorizarea pacienților și stabilirea treptată individualizată a dozelor pentru a obține valori fiziologice adecvate.

Dacă apare hipercalcemie semnificativă clinic și pacientului i se administrează un chelator de fosfați pe bază de calciu, doza de chelator de fosfați pe bază de calciu trebuie redusă sau trebuie întreruptă utilizarea acestuia.

Medicamentele care conțin fosfați sau vitamina D nu trebuie utilizate concomitent cu paricalcitol, din cauza riscului crescut de apariție a hipercalcemiei și creșterii valorii produsului $Ca \times P$ (vezi pct. 4.5).

Toxicitatea digitalicelor este potențată de hipercalcemia de orice etiologie. Ca urmare, se impune precauție în cazul administrării concomitente de medicamente digitale și paricalcitol (vezi pct. 4.5).

Ketoconazolul trebuie administrat cu precauție la pacienții tratați concomitent cu paricalcitol (vezi pct. 4.5).

Acest medicament conține etanol (alcool) 11% v/v. Poate fi nociv pentru persoanele cu alcoolism. A se lua în considerare la gravide sau femei care alăptează, copii și grupe de pacienți cu risc crescut, cum sunt pacienții cu boli hepatice sau epilepsie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii de interacțiune cu paricalcitol injectabil. Totuși, a fost efectuat un studiu de interacțiune între ketoconazol și paricalcitol sub formă de capsule.

Medicamentele care conțin fosfați sau vitamina D nu trebuie utilizate concomitent cu paricalcitol, din cauza riscului crescut de hipercalcemie și creștere a produsului $Ca \times P$ (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă cu doze mari de medicamente care conțin calciu sau cu diuretice tiazidice poate crește riscul de hipercalcemie.

Medicamentele care conțin aluminiu (de exemplu, antiacide, chelatori de fosfați) nu trebuie administrate în mod cronic concomitent cu medicamente care conțin vitamina D, deoarece pot apărea concentrații sanguine crescute de aluminiu și toxicitate osoasă indusă de aluminiu.

Medicamentele care conțin magneziu (de exemplu, antiacide) nu trebuie administrate concomitent cu medicamente care conțin vitamina D, deoarece poate apare hipermağnezemie.

Ketoconazolul este cunoscut ca fiind un inhibitor nespecific al câtorva enzime ale citocromului P450. Informațiile disponibile *in vivo* și *in vitro* sugerează că ketoconazolul poate interacționa cu enzimele responsabile pentru metabolizarea paricalcitolului și a altor analogi de vitamina D. Trebuie luate măsuri de precauție în cazul administrării de paricalcitol concomitent cu ketoconazol (vezi pct. 4.4). Efectul administrării de doze repetate de 200 mg ketoconazol, de 2 ori pe zi, timp de 5 zile, asupra profilului farmacocinetic al paricalcitolului sub formă de capsule a fost studiat la voluntari sănătoși. C_{max} a paricalcitolului a fost influențată minim, dar $ASC_{0-\infty}$ a avut o valoare aproape dublă în cazul administrării concomitente de ketoconazol. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al paricalcitolului administrat concomitent cu ketoconazol a fost de 17 ore, comparativ cu 9,8 ore atunci când paricalcitolul a fost administrat în monoterapie. Rezultatele acestui studiu indică faptul că după administrarea orală a paricalcitolului creșterea maximă a $ASC_{0-\infty}$ a paricalcitolului, ca urmare a interacțiunii medicamentoase cu ketoconazol, este posibil să nu fie mai mare de aproximativ două ori.

Toxicitatea digitalicelor este potențată de hipercalcemia de orice etiologie, astfel se impune precauție atunci când digitalele sunt prescrise concomitent cu paricalcitol (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date adecvate cu privire la utilizarea paricalcitolului la gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut, de aceea paricalcitolul nu trebuie utilizat decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Studiile la animale au arătat excreția paricalcitolului sau a metaboliților săi în laptele matern, în cantități mici. O decizie privind continuarea/întreruperea alăptării sau continuarea/întreruperea tratamentului cu paricalcitol trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului cu paricalcitol pentru femeie.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Aproximativ 600 de pacienți au fost tratați cu paricalcitol în studiile clinice de fază II/III/IV. În general, 6% dintre pacienții tratați cu paricalcitol au raportat reacții adverse.

Cea mai frecventă reacție adversă asociată cu terapia cu paricalcitol a fost hipercalcemia, care a apărut la 4,7% dintre pacienți. Hipercalcemia este dependentă de gradul de supresie excesivă a PTH și poate fi redusă la minimum printr-o stabilire treptată adecvată a dozei.

Evenimentele adverse raportate ca fiind cel puțin posibil legate de administrarea de paricalcitol, atât cele clinice cât și cele de laborator, sunt prezentate conform convenției MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Frecvență
Infecții și infestări	Sepsis, pneumonie, infecții, faringită, infecții vaginale, gripă	Mai puțin frecvente
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)	Cancer mamar	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie, leucopenie, limfadenopatie	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente
	Edem laringian, angioedem, urticarie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări endocrine	Hipoparatiroidism	Frecvente
	Hiperparatiroidism	Mai puțin frecvente

Tulburări metabolice și de nutriție	Hipercalcemie, hiperfosfatemie	Frecvente
	Hiperpotasemie, hipocalcemie, anorexie	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Stare confuzională, delir, depersonalizare, agitație, insomnie, nervozitate	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, disgeuzie	Frecvente
	Comă, accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor, sincopă, mioclonii, hipoestezie, parestzie, amețeli	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Glaucom, conjunctivită	Mai puțin frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Tulburări la nivelul urechii	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Stop cardiac, aritmie, flutter atrial	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Edem pulmonar, astm bronșic, dispnee, epistaxis, tuse	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Hemoragii rectale, colită, diaree, gastrită, dispepsie, disfagie, dureri abdominale, constipație, greață, vărsături, xerostomie, tulburări gastrointestinale	Mai puțin frecvente
	Hemoragie gastrointestinală	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Frecvente
	Dermatită buloasă, alopecie, hirsutism, erupție cutanată tranzitorie, hiperhidroză	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgii, rigiditate articulară, dureri de spate, spasme musculare, mialgie	Mai puțin frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mastodinie, disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Tulburări ale mersului, edeme periferice, durere, durere la nivelul locului de administrare a injecției, febră, durere toracică, agravare a afecțiunii, astenie, stare general de rău, sete	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Prelungire a timpului de sângerare, creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei, valori anormale ale testelor de laborator, scădere ponderală	Mai puțin frecvente

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

4.9 Supradozaj

Nu a fost raportat niciun caz de supradozaj.
Supradozajul cu paricalcitol poate duce la hipercalcemie.

În caz de supradozaj, semnele și simptomele hipercalcemiei (concentrațiile plasmatice ale calciului) trebuie monitorizate și raportate medicului. Tratamentul trebuie inițiat după caz.

Paricalcitolul nu este eliminat semnificativ prin dializă. Tratamentul pacienților cu hipercalcemie semnificativă clinic constă în reducerea imediată a dozei sau întreruperea terapiei cu paricalcitol și include o dietă cu conținut redus de calciu, oprirea utilizării suplimentelor de calciu, mobilizarea pacientului, supravegherea dezechilibrelor hidro-electrolitice, evaluarea modificărilor electrocardiografice (foarte important în cazul pacienților tratați cu digitală) și hemodializă sau dializă peritoneală cu o substanță care nu conține calciu, pentru siguranță.

Rextol soluție injectabilă conține excipientul propilenglicol 39% v/v. Au fost raportate cazuri izolate de deprimare a sistemului nervos central, hemoliză și acidoză lactică, ca efect toxic asociat cu administrarea de propilenglicol în doze mari. Deoarece propilenglicolul este eliminat în timpul ședinței de hemodializă, nu este de așteptat ca aceste reacții adverse să apară în cazul administrării Rextol. Totuși, riscul producerii unor efecte toxice în caz de supradozaj trebuie luat în considerare

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente anti-paratiroidiene, codul ATC: H05BX02.

Mecanism de acțiune:

Paricalcitol este un analog de sinteză, biologic activ al vitaminei D, analog calcitriolului, cu modificări ale lanțului lateral (D2) și inelului A (19-nor), care permit activarea selectivă a receptorului de vitamina D (RVD). Paricalcitolul activează selectiv RVD la nivelul glandelor paratiroidiene, fără să crească numărul de receptori RVD în intestin și este mai puțin activ în resorbția osoasă. Paricalcitolul activează, de asemenea, receptorul de detectare a calciului (RSCa) de la nivelul glandelor paratiroidiene. Ca urmare, paricalcitolul scade concentrația plasmatică de hormon paratiroidian (PTH), prin inhibarea proliferării paratiroidiene și prin scăderea sintezei și secreției de PTH, cu efecte minime asupra calcemiei și fosfatemiei și poate acționa direct asupra celulelor osoase pentru a menține volumul osos și a îmbunătăți mineralizarea suprafețelor osoase. Prin corectarea concentrațiilor plasmatice de PTH modificate, cu normalizarea consecutivă a homeostaziei calciului și fosforului, poate preveni sau trata tulburările metabolice osoase asociate bolii renale cronice.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea paricalcitol au fost analizate într-un studiu randomizat, dublu orb, controlat placebo, cu durata de 12 săptămâni, efectuat la 29 de copii și adolescenți cu boală renală în stadiu terminal, care efectuau ședințe de hemodializă, cu vârsta cuprinsă între 5 și 19 ani. Cei mai tineri șase pacienți incluși în studiu, cărora li s-a administrat paricalcitol, au avut vârsta cuprinsă între 5 și 12 ani. Doza inițială de paricalcitol a fost 0,04 micrograme/kg, administrată de 3 ori pe săptămână, doză raportată la o concentrație plasmatică inițială a PTH mai mică de 500 pg/ml, respectiv o doză de 0,08 micrograme/kg administrată de 3 ori pe săptămână, doză raportată la o concentrație plasmatică inițială a PTH ≥ 500 pg/ml. Doza de paricalcitol a fost crescută treptat cu câte 0,04 micrograme/kg, în funcție de concentrațiile plasmatice ale PTHi, calciului și ale produsului Ca x P. 67% din pacienții tratați cu paricalcitol și 14% din pacienții la care s-a administrat placebo au terminat studiul. 60% din subiecții din grupul de tratament cu paricalcitol au avut 2 scăderi consecutive de 30% ale concentrațiilor

plasmatică ale iPTH față de valoarea inițială, comparativ cu 21% din pacienții din grupul cu administrare de placebo. 71% din pacienții din grupul cu administrare de placebo au părăsit studiul din cauza creșterii marcate a concentrației plasmatică a PTHi. La niciun pacient din grupul de tratament cu paricalcitol sau din grupul cu administrare de placebo nu a apărut hipercalcemie. Pentru pacienții cu vârsta sub 5 ani nu sunt date disponibile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Farmacocinetica paricalcitolului a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) care necesită hemodializă. Paricalcitolul se administrează ca injecție intravenoasă, în bolus. În decurs de două ore după administrarea dozelor cuprinse între 0,04 și 0,24 micrograme/kg, concentrațiile plasmatică de paricalcitol au scăzut rapid; ulterior, concentrațiile plasmatică de paricalcitol au scăzut log-liniar, cu un timp de înjumătățire mediu de aproximativ 15 ore. Nu s-a observat acumulare de paricalcitol în cazul administrării de doze repetate.

Eliminare

La subiecții sănătoși a fost efectuat un studiu cu administrarea intravenoasă a unei doze unice de paricalcitol-³H de 16 micrograme/kg (n=4), radioactivitatea plasmatică a fost atribuită substanței nemetabolizate. Paricalcitolul a fost eliminat în principal prin excreție hepatobiliară, deoarece 74% din doza marcată radioactiv a fost regăsită în materiile fecale și doar 16% a fost regăsită în urină.

Metabolizare

Atât în materiile fecale, cât și în urină, au fost detectați câțiva metaboliți necunoscuți, iar paricalcitol nu a fost detectat în urină. Acești metaboliți nu au fost descriși și nici identificați. Împreună, acești metaboliți reprezintă 51% din radioactivitatea urinară și 59% din radioactivitatea din materiile fecale. *In vitro*, legarea paricalcitolului de proteinele plasmatică a fost în proporție mare (>99,9%) și nesaturabilă pentru intervalul de concentrații de la 1 la 100 ng/ml.

Parametrii farmacocinetici ai paricalcitolului la pacienții cu IRC (doza 0,24 μg/kg)		
Parametru	N	Valoare (Medie ± SD)
C _{max} (la 5 minute după administrarea în bolus)	6	1850±664 (pg/ml)
ASC _{0-∞}	5	27382 ± 8230 (pg x oră/ml)
Cl	5	0,72 ± 0,24 (l/oră)
V _{se}	5	6 ± 2 (l)

Grupe speciale de pacienți

Sex, rasă și vârstă: nu s-au observat diferențe farmacocinetice legate de vârstă sau sex la pacienții adulți incluși în studii. Nu au fost identificate diferențe farmacocinetice în funcție de rasă.

Insuficiență hepatică: concentrațiile de paricalcitol nelegat de proteinele plasmatică la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sunt similare cu cele observate la subiecții sănătoși și nu este necesară ajustarea dozei la această populație de pacienți. Nu există experiență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile efectuate la rozătoare și câini privind toxicitatea la administrarea de doze repetate, observațiile relevante au fost atribuite, în general, efectelor paricalcitolului asupra calcemiei. Efectele nelegate în mod cert de hipercalcemie includ scăderea numărului de leucocite și atrofie a timusului la câine și modificarea valorilor timpului de tromboplastină parțial activată (care este crescut la câine și scăzut la șobolan).

Nu au fost observate modificări ale parametrilor leucocitari în studiile clinice în care s-a utilizat paricalcitol.

Paricalcitol nu influențează fertilitatea la șobolan și nu sunt dovezi privind activitatea teratogenă la șobolan sau iepure. La animale, administrarea de doze mari de medicamente conținând vitamină D în timpul gestației a determinat efecte teratogene. La administrarea de paricalcitol în doze toxice pentru femele, s-a observat că paricalcitolul afectează viabilitatea produsului de concepție și crește semnificativ rata mortalității peri și postnatale a puilor de șobolan. Paricalcitol nu a prezentat potențial genotoxic într-un set de teste privind genotoxicitatea *in vitro* și *in vivo*.

Studiile privind carcinogenitatea efectuate la rozătoare nu au indicat niciun risc special în cazul utilizării la om. Dozele administrate și/sau expunerile sistemice la paricalcitol au fost ușor mai mari decât dozele/ expunerile sistemice terapeutice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Etanol anhidru (11% v/v)
Propilenglicol
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Propilenglicolul interacționează cu heparina și neutralizează efectul acesteia. Rextol soluție injectabilă conține excipientul propilenglicol și trebuie administrat printr-un sistem de injectare diferit de cel utilizat pentru heparină.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

A se utiliza imediat după deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiole din sticlă transparentă tip I (sticlă clasa hidrolitică tip I), cu o capacitate de 2 ml.
Flacoane din sticlă transparentă de tip I, cu o capacitate de 3 ml, sigilate cu dopuri din bromobutil-fluorotec și prevăzute cu capace detașabile din aluminiu.

Mărimi de ambalaj:

Rextol 5 micrograme/ml soluție injectabilă:

Ambalaj cu 1 fiolă a 1 ml soluție injectabilă
Ambalaj cu 5 fiole a câte 1 ml soluție injectabilă
Ambalaj cu 1 fiolă a 2 ml soluție injectabilă
Ambalaj cu 5 fiole a câte 2 ml soluție injectabilă
Ambalaj cu 1 flacon a 1 ml soluție injectabilă
Ambalaj cu 5 flacoane a câte 1 ml soluție injectabilă
Ambalaj cu 1 flacon a 2 ml soluție injectabilă

Ambalaj cu 5 flacoane a câte 2 ml soluție injectabilă

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual înainte de administrare, pentru a detecta particule și modificări de culoare. Soluția este limpede și incoloră.

Doar pentru o singură utilizare. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Heaton k.s.
Na Pankraci 332/14
Nusle Prague, 140 00
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15954/2025/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2025