

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

Zibor 25 000 UI anti-Xa /ml soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Bemiparină sodică 25 000 UI (anti factor Xa*) pe mililitru de soluție injectabilă.

Echivalentul a: 5 000 UI (anti factor Xa) pe 0,2 ml seringă preumplută

7 500 UI (anti factor Xa) pe 0,3 ml seringă preumplută

10 000 UI (anti factor Xa) pe 0,4 ml seringă preumplută

*Potența este dată în unități (UI) de activitate anti factor Xa stabilită de First International Low Molecular Weight Heparin Reference Standard –LMWH.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută

Soluție injectabilă, incoloră sau ușor gălbuie, limpede, fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul afecțiunilor venoase profunde tromboembolice, cu sau fără embolie pulmonară, în timpul fazelor acute.

4.2 Doze și mod de administrare

AVERTISMENT: Heparinele cu greutate moleculară mică sunt diferite și nu sunt în mod necesar echivalente. Ca urmare, se impune respectarea schemei de dozare și a metodei de administrare specifice pentru fiecare medicament.

Doze

Adulți:

Tratamentul afecțiunilor venoase profunde tromboembolice:

Zibor 25 000 UI/ml trebuie administrat subcutanat, o doză de 115 UI anti factor Xa/kg corp, o dată pe zi.

Durata recomandată a tratamentului este de 7 ± 2 zile. În general doza zilnică este corespunzătoare - în funcție de greutatea corporală – următoarelor doze și volume ale medicamentului în seringă preumplută: <50 kg, 0,2 ml (5 000 UI anti-Xa); 50-70 kg 0,3 ml (7 500 UI anti-Xa), >70 kg, 0,4 ml (10 000 UI anti-Xa). La pacienții

care cântăresc mai mult 100 kg/corp, doza trebuie calculată pe baza a 115 UI anti-Xa/kg/zi, unde concentrația anti-Xa este 25 000 UI/ml.

În absența oricărei contraindicații, anticoagularea orală trebuie inițiată la 3-5 zile după prima administrare a Zibor 25 000 UI/ml, și ajustarea dozei se face astfel încât să se mențină valoarea Raportului Internațional Normalizat (RNI) de 2-3 ori mai mare decât valoarea de control. Administrarea bemiparinei poate înceta de îndată ce se obține valoarea RNI dorită. Anticoagularea orală trebuie continuată pentru o durată de cel puțin 3 luni.

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea ZIBOR la copii nu au fost stabilite din cauza lipsei datelor.

Vârstnici: Nu este necesară o ajustare a dozei în cazul persoanelor vârstnice. Dacă funcția renală este afectată (vezi pct. 4.2. Doze și mod de administrare, Insuficiență renală; 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare; 5.2 Proprietăți farmacocinetice).

Insuficiență renală

(A se vedea pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare; 5.2 Proprietăți farmacocinetice)

- La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei 30-80 ml/minut): nu este necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea se recomandă o monitorizare atentă.
- Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut) poate influența farmacocinetica bemiparinei.

După o evaluare atentă a riscurilor individuale de hemoragie și evenimente trombotice la acești pacienți (în special dacă este prezentă embolia pulmonară) poate fi necesară ajustarea dozei. În acest caz, pe baza datelor de farmacocinetică, o doză de până la 75% (aproximativ 85 UI anti-Xa/kg o dată pe zi) poate fi recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă pentru tratamentul trombozei venoase profunde constituite, în timpul fazei acute. Se recomandă o monitorizare atentă. Trebuie luată în considerație măsurarea activității plasmatice maxime anti-Xa la aproximativ 4 ore după doză.

Insuficiență hepatică

Nu există date suficiente pentru a recomanda o adaptare a dozei de bemiparină la această grupă de pacienți.

Mod de administrare

Tehnica injectării subcutanate:

Seringile preumplute sunt pregătite pentru uz imediat și conținutul lor nu trebuie evacuat înainte de injectarea subcutanată. În cazul în care Zibor este administrat subcutanat, injecția trebuie administrată în țesutul celular subcutanat din zona abdominală anterolaterală sau posterolaterală, stânga și dreapta, alternativ. Acul va fi introdus complet, perpendicular și nu tangențial, direct în porțiunea groasă a unei cute de piele, ținută între degetul mare și cel arătător, pielea fiind susținută pe durata întregii injecții. Nu frecați locul injecției.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la bemiparină, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la heparină sau la derivații acesteia, inclusiv la alte heparine cu greutate moleculară mică, sau alte substanțe de origine porcină.

Antecedente sau suspiciune confirmată de trombocitopenie indusă de heparină (HIT) mediată imunologic (vezi pct. 4.4).

Hemoragie activă sau risc crescut de sângerare datorat afectării hemostazei.

Insuficiență severă a funcției hepatice sau pancreatice.

Leziuni sau operații la nivel de sistem nervos central, ochi și urechi cu cel puțin 2 luni înainte.

Coagulare intravasculară diseminată (CID) atribuită trombocitopeniei induse de heparină.

Endocardită bacteriană acută și endocardită subacută.

Orice leziuni organice cu risc mărit de sângerare (de exemplu ulcer peptic activ, accident vascular cerebral hemoragic, anevrism cerebral sau neoplasm cerebral).

La pacienții cărora li se administrează heparină pentru tratament și nu pentru profilaxie este contraindicată utilizarea anesteziei regionale pentru intervențiile chirurgicale programate.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Medicamentul nu trebuie administrat intramuscular.

Din cauza riscului apariției hematoamelor pe durata tratamentului cu bemiparină, administrarea intramusculară a injecțiilor sau a altor medicamente trebuie evitată.

Farmacocinetica bemiparinei poate afecta pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut). Se recomandă o monitorizare atentă în special când se administrează doze terapeutice. După evaluarea atentă a riscurilor hemoragice și trombotice individuale, poate fi necesară ajustarea dozei. În insuficiența renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei 30 - 80 ml/minut) ajustarea dozei nu este necesară, cu toate acestea se impune precauție. (Vezi pct 4.2 Doze și mod de administrare și 5.2 Proprietăți farmacocinetice).

Este necesară precauție în cazul pacienților cu disfuncții hepatice, hipertensiune arterială necontrolabilă, antecedente de ulcer gastro-duodenal, trombocitopenie, nefrolitiază și/sau uretrolitiază, boli vasculare ale coroidelor și retinei sau orice alte leziuni organice cu risc mărit de complicații hemoragice sau în cazul pacienților supuși anesteziei spinale sau epidurale și/sau puncțiilor lombare.

Bemiparina, ca alte HGMM, poate suprima secreția adrenală de aldosteron conducând la hiperkaliemie, în special la pacienții cu diabet zaharat, insuficiență renală cronică, antecedente de acidoză metabolică, concentrații plasmatiche crescute de potasiu sau la pacienții cărora li se administrează medicamente care economisesc potasiu. Riscul de hiperkaliemie pare să crească cu durata terapiei, dar, în general, este reversibil (vezi pct. 4.8). Electroliții serici trebuie determinați înainte de a iniția tratamentul cu bemiparină la pacienți cu risc de hiperkaliemie, urmând a fi monitorizați periodic mai ales dacă tratamentul depășește 7 zile.

Ocazional, s-a observat apariția trombocitopeniei ușoară (HIT de tip I), la inițierea tratamentului cu heparină, cu trombocite între 100 000/mm³ și 150 000/mm³, datorată unei activări temporare a trombocitelor (vezi pct. 4.8). În general nu survin complicații, și tratamentul poate fi continuat.

Rar, s-a observat o trombocitopenie severă mediată de anticorpi (HIT de tip II) cu un nivel al trombocitelor mult sub 100 000/mm³ (vezi pct. 4.8). Aceasta se poate manifesta între 5-21 de zile de la inițierea tratamentului cu toate că în cazul pacienților cu antecedente de trombocitopenie indusă de heparină, aceasta se poate instala mai devreme.

Înainte de inițierea tratamentului cu bemiparină, se recomandă numărarea trombocitelor, în prima zi de terapie și apoi, periodic, la fiecare 3-4 zile, precum și la încetarea tratamentului cu bemiparină. În practică, tratamentul va fi imediat întrerupt și înlocuit cu o terapie alternativă în cazul în care se constată scăderea numărului de trombocite (de la 30 la 50 %), asociată cu rezultate pozitive sau necunoscute ale testelor *in vitro* privind anticorpi antitrombocitari, în prezența bemiparinei, a altor HGMM și/sau heparine.

Similar altor heparine, la bemiparină s-au raportat cazuri de apariție a unor necroze cutanate, uneori precedate de purpură sau de alte erupții eritematoase dureroase (vezi pct.4.8). În astfel de cazuri, tratamentul va fi imediat întrerupt.

La pacienți supuși la anestezie epidurală sau spinală sau puncție lombară, administrarea profilactică de heparină poate fi foarte rar asociată cu hematom epidural sau spinal, rezultând paralizii de durată sau permanente (vezi pct. 4.8).

Riscul crește la folosirea pentru anestezie a unui cateter epidural sau spinal, prin administrarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inhibitori trombocitari sau anticoagulanți (vezi pct. 4.5), și la puncțiile traumatizante sau repetate.

În momentul în care se decide cu privire la intervalul dintre ultima administrare profilactică a dozei de heparină și plasarea sau extragerea cateterului spinal sau epidural, se vor avea în vedere caracteristicile produsului și profilul pacientului. Doza următoare de bemiparină nu va fi administrată decât după cel puțin 4 ore de la extragerea cateterului. Doza următoare trebuie amânată până la încheierea totală a procedurii chirurgicale.

În cazul în care medicul decide instituirea unui tratament anticoagulant, în contextul unei anestezii epidurale sau spinale, se va acorda maximă atenție efectuându-se o monitorizare permanentă pentru a sesiza din timp orice semne și simptome ale unor disfuncții neurologice, precum dureri dorsale, disfuncții senzoriale și motorii (amorțeală sau slăbiciune a membrilor inferioare) și disfuncții ale vezicii urinare și ale intestinelor. Asistentele medicale vor fi astfel instruite încât să sesizeze la timp prezența acestor semne și simptome. De asemenea, pacienții vor fi instruiți să comunice imediat asistentelor sau medicului apariția simptomelor menționate mai sus.

Dacă există suspiciunea unor semne sau simptome de hematom spinal sau epidural, trebuie stabilite urgent diagnosticul și tratamentul, inclusiv decompresia măduvei spinării.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat cercetări privind interacțiunea bemiparinei cu alte medicamente, astfel încât informațiile de la acest punct provin din informații disponibile de la alte HGMM.

Nu se recomandă administrarea concomitentă de bemiparină cu următoarele medicamente: antagoniști ai vitaminei K și alte anticoagulante, acid acetilsalicilic, alți salicilați și AINS, ticlopidine, clopidogrel și alți inhibitori trombocitari, glucocorticoizi sistemici și dextran.

Toate aceste medicamente cresc efectul farmacologic al bemiparinei interferând cu mecanismele de coagulare și/sau cu funcția trombocitară, cu creșterea riscului hemoragic.

Dacă aceste asocieri nu pot fi evitate, administrarea trebuie efectuată sub strictă supraveghere medicală și monitorizare atentă, clinică și de laborator.

Medicamentele care cresc concentrația potasiului plasmatic trebuie administrate concomitent numai sub atentă supraveghere medicală.

Interacțiunea heparinei cu nitroglicerină administrată intravenos (existând posibilitatea reducerii eficacității) nu poate fi eliminată în cazul bemiparinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile efectuate la animale nu au demonstrat efecte teratogene la administrarea de bemiparină (vezi pct. 5.3). În cazul bemiparinei, datele clinice privind efectele asupra femeilor gravide sunt limitate. Ca urmare, recomandarea acestora în cazul femeilor gravide va fi făcută cu deosebită atenție. Nu se cunoaște dacă bemiparina poate traversa bariera placentară.

Alăptarea

Nu există suficiente date privind trecerea bemiparinei în laptele matern. Ca urmare, în cazul administrării Zibor la mame care alăptează, se recomandă ca acestea să evite alăptarea.

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

Zibor nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cea mai frecventă reacție adversă este apariția hematoamelor și/sau echimozelor la locul de injectare, acestea apărând la aproximativ 15 % dintre pacienții supuși la tratament cu Zibor.

Osteoporoza a fost asociată tratamentului de lungă durată cu heparină.

Reacțiile adverse sunt listate în funcție de aparate, sisteme, organe și frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ până la $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și necunoscute (nu pot fi estimate din datele existente):

Frecvența evenimentelor adverse (EA), raportată la administrarea produsului bemiparină, este similară celei raportate în cazul altor HGMM și se prezintă după cum urmează:

Aparate, sisteme, organe și frecvență	Reacție adversă
<u>Tulburări hematologice și limfatice:</u> Frecvente Mai puțin frecvente Rare	Complicații hemoragice (piele, membrane mucoase, răni, tract gastro-intestinal, tract urogenital) care pot cauza anemie hemoragică Trombocitopenie ușoară și pasageră (HIT tip I) (vezi 4.4). Trombocitopenie severă (tip II) (vezi 4.4)
<u>Tulburări ale sistemului imunitar:</u> Mai puțin frecvente Rare	Reacții alergice cutanate (urticarie, prurit) Reacții anafilactice (greață, vărsături, febră, dispnee, bronhospasm, edem glotic, hipotensiune arterială, urticarie, prurit)
<u>Tulburări metabolice și de nutriție:</u> Necunoscute (nu pot fi estimate din datele existente)	Hiperkaliemia (vezi pct. 4.4)
<u>Tulburări hepato-biliare:</u> Frecvente	Creștere ușoară și pasageră a transaminazelor (ASAT, ALAT) și a valorii gamma-GT
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</u> Rare	Necroze cutanate la locul de injectare (vezi 4.4)
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</u> Foarte frecvente Rare	Echimoze la locul de injectare Hematoame și durere la locul de injectare Hematoame epidurale sau spinale apărute după anesteziei epidurale și spinale, precum și după puncția lombară. Aceste hematoame pot cauza

	disfuncții neurologice de diferite intensități, inclusiv paralizii de durată sau permanente (vezi 4.4).
--	---

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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Principalul simptom de supradozaj îl reprezintă hemoragia. Dacă apare sângerarea administrarea trebuie întreruptă, în raport cu gravitatea hemoragiei și cu riscul de apariție a trombozei.

Hemoragiile minore necesită rareori un tratament specific. În cazul hemoragiilor majore poate fi necesară administrarea de protamin sulfat.

Neutralizarea bemiparinei cu protamin sulfat a fost studiată *in-vitro* și *in-vivo*, pentru a se observa scăderea activității anti-Xa și a efectului asupra Timpului de tromboplastină parțială activată (APTT). Protamin sulfatul exercită o scădere parțială a activității anti-Xa la 2 ore de la administrarea intravenoasă, la o doză de 1,4 mg de protamin sulfat la fiecare 100 UI anti-Xa administrate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agent antitrombotic, grupa heparine, cod ATC: B01AB12

Bemiparina sodică este o HGMM obținută din depolimerizarea heparinei sodice din mucoasele intestinale porcine. Greutatea medie moleculară (GM) este de aproximativ 3600 daltoni. Procentajul de lanțuri cu GM sub 2000 daltoni se situează sub 35%. Procentajul de lanțuri cu GM de la 2000 la 6000 daltoni se înscrie între 50-75%. Procentajul de lanțuri cu GM peste 6000 daltoni este sub 15%.

Activitatea anti-Xa este între 80 și 120 anti-Xa UI per mg iar activitatea anti-IIa se înscrie între 5 și 20 anti-IIa UI per mg, calculate în raport cu materia uscată. Pondere anti-Xa/anti-IIa este de aproximativ 8.

În cadrul studiilor la animale, bemiparina a demonstrat o activitate antitrombotică și efecte hemoragice moderate.

La om, bemiparina și-a confirmat activitatea antitrombotică și, în dozele recomandate, nu prelungește în mod semnificativ testele de coagulare globală.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale bemiparinei au fost determinate prin măsurarea activității plasmatice anti-Xa utilizând metoda amidolitică, bazată prin raportare la W.H.O. First International Low Molecular Weight Heparin Reference Standard (National Institute for Biological Standards and Control - NIBSC).

Procesele de absorbție și eliminare urmează o cinetică liniară de ordin I.

Absorbție:

Bemiparina sodică este absorbită rapid după injectarea subcutanată și biodisponibilitatea acesteia este estimată la 96%. Efectul plasmatic anti-Xa maxim, la doze profilactice de 2 500 UI și 3 500 UI, survine după 2 - 3 ore de la injectarea subcutanată, atingând un vârf de ordinul $0,34 \pm (0,08)$ și, respectiv, $0,45 \pm (0,07)$ UI anti-Xa/ml. Activitatea Anti-IIa nu a fost detectată, la aceste doze. Efectul plasmatic anti-Xa maxim la tratamentele cu doze de 5 000 UI, 7 500 UI, 10 000 UI și 12 500 UI survine la 3 - 4 ore după injecția subcutanată cu bemiparină, atingând un vârf de ordin $0,54 \pm (0,06)$, $1,22 \pm (0,27)$, $1,42 \pm (0,19)$ și, respectiv, $2,03 \pm (0,25)$ UI anti-Xa/ml. Activitatea Anti-IIa de 0,01 UI/ ml a fost detectată la doze de 7 500 UI, 10 000 UI și 12 500 UI.

Eliminare:

Bemiparina, administrată în doze cuprinse între 2 500 UI și 12 500 UI are un timp de înjumătățire aproximativ între 5 și 6 ore, ca urmare trebuie administrată o dată pe zi.

Nu există informații disponibile privind legătura protein-plasmatică, metabolismul și excreția bemiparinei la om.

Vârstnici: rezultatele analizelor farmacocinetice ale unui studiu clinic realizat pe voluntari tineri, sănătoși și pe vârstnici (> 65 ani) arată că nu există diferențe semnificative în profilul cinetic al bemiparinei între tineri și vârstnici atunci când funcția renală este normală.

Insuficiența renală: (vezi pct. 4.2 Doze și mod de administrare și 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare) rezultatele analizelor farmacocinetice ale unui studiu clinic realizat pe tineri, vârstnici și subiecți cu grade diferite de insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 80 ml/minut), la administrarea de doze profilactice multiple (3 500 UI/24 ore) și a unei singure doze terapeutice (115 UI/kg) de bemiparină, arată o corelare între clearance-ul creatininei și majoritatea parametrilor farmacocinetici ai activității anti-Xa. În plus, s-a arătat că expunerea la tratamentul cu bemiparină (bazat pe ASC a activității anti-Xa) a fost semnificativ mai mare în grupul de voluntari cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut) comparativ cu restul grupelor de voluntari.

Pe de altă parte simulările farmacocinetice au fost folosite pentru evaluarea profilului bemiparinei după administrarea dozei zilnice pentru 10 zile consecutive. Timpul mediu a activității maxime anti-Xa (A_{max}) simulate după 10 doze profilactice (3 500 UI/24 h) a fost în toate grupele între 0,35 și 0,60 UI anti-Xa/ml; oricum în grupul cu disfuncții severe renale (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut) unul din subiecți a prezentat o valoare a $A_{max}=0,81$ UI anti-Xa după 10 doze. Simulând o reducere a dozei până la 2 500 UI/24 ore valorile modelului au prezis A_{max} mai mici decât 0,60 UI anti-Xa/ml (valoare medie $A_{max} = 0,42$ UI anti-Xa/ml) pentru toți voluntarii din grupul cu disfuncții renale severe. În plus, media anticipată a A_{max} după 10 doze terapeutice (115 UI / kg / 24 de ore) a fost între 0,89 și 1,22 UI anti-Xa/ml în toate grupurile; de asemenea, un voluntar din grupul cu insuficiență renală severă a arătat o valoare a $A_{max} = 2,09$ UI anti-Xa/ml după ultima administrare. Când a fost simulată o ajustare a dozei până la 75% din doza terapeutică (86,25 UI / kg / 24 h) au fost anticipate valori A_{max} de 1,60 UI anti-Xa / ml pentru voluntarul menționat mai sus, și în același timp media A_{max} (0,91 UI anti-Xa/ml) din grupul cu insuficiență renală severă a rămas în intervalul observat pentru restul grupelor fără ajustarea dozelor.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicității după doze repetate, genotoxicitate și toxicitate asupra funcției de reproducere.

Studiile privind toxicitatea acută și repetată ca urmare a administrării subcutanate a bemiparinei la animale au evidențiat modificări care constau în principal în leziuni hemoragice reversibile la locul injectării, în raport cu doza administrată. Se presupune că acestea sunt rezultatul activității farmacologice amplificate.

Studiile privind toxicitatea reproductivă efectuate la femele gestante de șobolan și iepure, între ziua a 6-a și a 18-a de sarcină, nu au înregistrat cazuri de mortalitate, urmare a administrării de bemiparină. Cele mai frecvente semne clinice au fost hematoamele subcutanate, atribuite efectului farmacologic. Nu s-au înregistrat la feteși efecte embriotoxice externe, la nivelul sistemului osos și/sau intestinal determinate de tratamentul aplicat.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Zibor va fi utilizat imediat după deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu **2 seringi preumplute**, din sticlă incoloră, cu ac din oțel inox, cu piston din cauciuc clor-butil și din PP, ambalate individual în folie din PVC, conținând 0,2 ml soluție injectabilă.

Cutie cu **10 seringi preumplute**, din sticlă incoloră, cu ac din oțel inox, cu piston din cauciuc clor-butil și din PP, ambalate individual în folie din PVC, conținând 0,2 ml soluție injectabilă.

Cutie cu **30 seringi preumplute**, din sticlă incoloră, cu ac din oțel inox, cu piston din cauciuc clor-butil și din PP, ambalate individual în folie din PVC, conținând 0,2 ml soluție injectabilă.

Cutie cu **100 seringi preumplute**, din sticlă incoloră, cu ac din oțel inox, cu piston din cauciuc clor-butil și din PP, ambalate individual în folie din PVC, conținând 0,2 ml soluție injectabilă.

Cutie cu **2 seringi preumplute**, din sticlă incoloră, cu ac din oțel inox, cu piston din cauciuc clor-butil și din PP, ambalate individual în folie din PVC, conținând 0,3 ml soluție injectabilă.

Cutie cu **10 seringi preumplute**, din sticlă incoloră, cu ac din oțel inox, cu piston din cauciuc clor-butil și din PP, ambalate individual în folie din PVC, conținând 0,3 ml soluție injectabilă.

Cutie cu **30 seringi preumplute**, din sticlă incoloră, cu ac din oțel inox, cu piston din cauciuc clor-butil și din PP, ambalate individual în folie din PVC, conținând 0,3 ml soluție injectabilă.

Cutie cu **100 seringi preumplute**, din sticlă incoloră, cu ac din oțel inox, cu piston din cauciuc clor-butil și din PP, ambalate individual în folie din PVC, conținând 0,3 ml soluție injectabilă.

Cutie cu **2 seringi preumplute**, din sticlă incoloră, cu ac din oțel inox, cu piston din cauciuc clor-butil și din PP, ambalate individual în folie din PVC, conținând 0,4 ml soluție injectabilă.

Cutie cu **10 seringi preumplute**, din sticlă incoloră, cu ac din oțel inox, cu piston din cauciuc clor-butil și din PP, ambalate individual în folie din PVC, conținând 0,4 ml soluție injectabilă.

Cutie cu **30 seringi preumplute**, din sticlă incoloră, cu ac din oțel inox, cu piston din cauciuc clor-butil și din PP, ambalate individual în folie din PVC, conținând 0,4 ml soluție injectabilă.

Cutie cu **100 seringi preumplute**, din sticlă incoloră, cu ac din oțel inox, cu piston din cauciuc clor-butil și din PP, ambalate individual în folie din PVC, conținând 0,4 ml soluție injectabilă.

Nu toate mărimile de ambalaj pot fi comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Recipient cu o singură doză. Nu utilizați medicamentul, dacă ambalajul acestuia este deschis sau deteriorat. Se vor folosi numai soluții incoloro sau ușor gălbui și fără particule vizibile.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ROVI Pharma Industrial Services, S.A.
Via Complutense 140 Alcalá de Henares
28805 Madrid, Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15966/2025/01-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2025.