

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. № .....	200 60576
Разрешение №	62570
BG/LMA/MP -	22-05-2023
Съхранение № .....	/

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зибор 3500 IU anti Xa/0,2 ml инжекционен разтвор  
Zibor 3500 IU anti Xa/0,2 ml solution for injection

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Бемипарин натрий (бемипарин натрий): 3500 IU (анти-фактор Xa\*) за 0,2 ml предварително напълнена спринцовка (еквивалентно на 17500 IU (анти-фактор Xa\*) за милилитър инжекционен разтвор).

Активността е определена в международни анти-фактор Xa активност единици (IU) на Първия Международен Референтен Стандарт за Нискомолекулен Хепарин.

За пълния списък на помощните вещества вж. т. 6.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.  
(Безцветен или леко жълтенникав, бистър разтвор, без видими частици).

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Профилактика на тромбоемболична болест при пациенти подложени на ортопедична хирургична интервенция.

Профилактика на кръвосъсирване в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** различните нискомолекулни хепарини не са задължително еквивалентни. Ето защо се изиска съответствие с дозовия режим и специфичния метод за употреба за всеки един от тези лекарствени продукти.

#### Дозировка

#### Възрастни

*Ортопедични хирургични интервенции с висок риск за венозна тромбоемболия:*

В деня на хирургичната интервенция, 3500 IU анти-Xa се прилага подкожно (s.c.), 2 часа преди или 6 часа след хирургичната интервенция. През следващите дни, 3500 IU анти-Xa се прилагат подкожно (s.c.) на всеки 24 часа.

Профилактичното лечение трябва да продължи в съответствие с мнението на лекаря по време на рисковия период или докато пациентът се раздвижи. Като общо правило, приема се за



необходимо профилактичното лечение да се поддържа поне 7-10 дни след хирургичната интервенция и докато рисъкът от тромбоемболична болест е намалял.

*Профилактика на кръвосъсирване в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа:*

За пациенти с повторна хемодиализа с продължителност не повече от 4 часа и без риск от кървене, профилактика на кръвосъсирване в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа се получава чрез инжектиране на единична доза под формата на болус в артериалния край в началото на диализната сесия. За пациенти с тегло по-малко от 60 kg, дозата е 2500 IU, докато за пациенти с тегло над 60 kg, дозата е 3500 IU.

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Зибор при деца не са установени поради липса на данни.

*Старческа възраст*

Не се изисква корекция на дозата ако бъбречната функция е нарушена, моля, вижте точка 4.2 Дозировка и начин на приложение, бъбречно увреждане; 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба; 5.2 Фармакокинетични свойства.

*Бъбречно увреждане*

(Вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба; 5.2 Фармакокинетични свойства).

*Профилактика на тромбоемболична болест при пациенти, подлежащи на ортопедична операция*

- при лека или умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-80 ml/min): не е необходима корекция на дозата.
- тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) може да повлияе фармакокинетиката на бемипарин. След индивидуална оценка на кървенето и риска от тромбоемболия, дозата ще бъде необходимо да се коригира. Като основно правило се препоръчва следната корекция на дозата:

Стандартна дозировка	Дозировка при тежко бъбречно увреждане
3500 UI anti-Xa s.c. веднъж дневно	2500 UI anti-Xa s.c. веднъж дневно

*Профилактика на кръвосъсирване в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа*

Не се налага корекция на дозата.

*Чернодробно увреждане*

Прецизиране на дозата на бемипарин при тази група пациенти не може да се препоръча.



## Начин на приложение

### *Техника на подкожно инжектиране:*

Предварително напълнените спринцовки са готови за приложение веднага и не трябва да се обезвъздушават преди подкожното инжектиране. При подкожно приложение на Зибор, инжекцията трябва да се направи в подкожните тъкани на антеролатералната или постлеролатералната абдоминална област, като се редуват лявата и дясната страна. Иглата трябва да се вика до край, перпендикулярно, а не тангенциално, в дебелата част на кожна гънка, захваната между палеца и показалеца; кожната гънка трябва да се задържи по време на цялото инжектиране. Мястото на инжектиране не трябва да се разтрива.

При някои големини на опаковката, предварително напълнената спринцовка може да бъде комбинирана със система за безопасност на устройството.

При спринцовки със система за безопасност на устройството, иглата трябва да е насочена встрани от този, който я използва и от другите присъстващи. Системата за безопасност се активира чрез силно натискане на запушалката на буталото. Защитният накрайник автоматично покрива иглата и се чува щракване, което потвърждава активирането на системата.

Спринцовката незабавно трябва да се изхвърли в най-близкия контейнер за остро отпадъци (иглата остава вътре). Капакът на контейнера трябва да се затвори пътно, а контейнерът се поставя на места, недостъпни за деца.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към хепарин или неговите производни, включително други нискомолекулни хепарини, или вещества от свински произход.

Анамнеза за доказана или съмнение за имунологично медирана хепарин-индуцирана тромбоцитопения (ХИТ) (вж. т. 4.4).

Активен кръвоизлив или повишен риск от кървене поради нарушена хемостаза.

Тежко нарушена чернодробна или панкреасна функция.

Увреждания или операции на централната нервна система, очите и ушите през последните 2 месеца.

Дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК), която се обяснява с хепарин-индуцираната тромбоцитопения.

Остър бактериален ендокардит и ендокардитис лента.

Всяка органна лезия с висок риск от кървене (напр.: активна пептична язва, хеморагичен инсулт, мозъчна аневризма или мозъчни неоплазии).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**



**Да не се прилага интрамускулно!**

Поради риск от хематом при приложение на бемипарин, интрамускулното инжектиране на други вещества трябва да се избягва.

Кинетиката на бемипарин може да се повлияе при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min). След индивидуална преценка на риска от кървене и риска от тромбоемболия, може да е необходимо корекция на дозата. При леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-80 ml/min) не е необходима корекция на дозата, въпреки това се препоръчва внимателно проследяване. (Вж. точки 4.2 Дозировка и начин на приложение и 5.2 Фармакокинетични свойства.)

Необходимо е внимание при пациенти с чернодробна недостатъчност, неконтролирана артериална хипертония, анамнеза за гастро-дуodenална язвена болест, тромбоцитопения, нефролитиаза и/или уролитиаза, съдови заболявания на хориоидеята и ретината, или която и да е друга органна лезия с повишен риск за усложнение от кървене, или при пациенти със спинална или епидурална анестезия и/или лумбална пункция.

Бемипарин, подобно на други нискомолекулни хепарини, може да подтисне надбъбречната секреция на алдостерон и да доведе до хиперкалиемия, особено при пациенти със захарен диабет, хронична бъбречна недостатъчност, предшестваща метаболитна ацидоза, повишени плазмени нива на калий или приемащи калий-съхраняващи лекарства. Рискът от хиперкалиемия нараства с продължителността на лечението, но обикновено е обратим (вж. т. 4.8). При рискови пациенти серумните електролити трябва да се измерят преди началото на лечението с бемипарин и след това редовно да се проследяват, особено ако лечението продължава повече от 7 дни.

Понякога е наблюдавана лека обратима тромбоцитопения (ХИТ тип I) в началото на лечението с хепарин с брой тромбоцити между 100 000/mm<sup>3</sup> и 150 000/mm<sup>3</sup> поради временно активиране на тромбоцитите (вж. т. 4.8). По принцип не се проявяват усложнения и затова лечението може да се продължи.

В редки случаи се наблюдава антитяло-медирана тежка тромбоцитопения (тип II) с брой тромбоцити под 100 000/mm<sup>3</sup> (вж. 4.8 "Нежелани лекарствени реакции"). Този ефект обикновено се проявява в рамките на 5 до 21 дни след началото на лечението, въпреки че при пациенти с анамнеза за хепарин-индуктурирана тромбоцитопения, това може да се прояви и по-скоро.

Определяне броя на тромбоцитите се препоръчва преди приложението на бемипарин, през първия ден от лечението, след това редовно се проследява на 3-4 дни и в края на лечението с бемипарин. На практика, лечението трябва да се преустанови незабавно и да се започне алтернативно лечение, ако се наблюдава значително намаление в броя на тромбоцитите (30 до 50 %), свързани с положителни или незвестни резултати в *in-vitro* проучвания за антитромбоцитни антитела в присъствието на бемипарин, други нискомолекулни хепарини и/или други хепарини.

Подобно на други хепарини, при бемипарин са докладвани случаи на кожна некроза, понякога предхождана от пурпурна или болезнени еритематозни петна (вж. т. 4.8 "Нежелани лекарствени реакции"). В тези случаи лечението трябва незабавно да се преустанови.



Пациенти, подлежащи на епидурална или спинална анестезия или лумбална пункция, профилактичната употреба на хепарин може много рядко да бъде свързана с епидурален или спинален хематом, което да доведе до пролонгирана или permanentna парализа (вж. т. 4.8). Рискът се повишава при употреба на епидурален или спинален катетър за анестезия, при едновременно приложение на лекарства, повлияващи хемостазата, като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), тромбоцитни инхибитори или антикоагуланти (вж. т. 4.5) и при травматични или повтарящи се пункции.

При вземане на решение за интервала между последното приложение на хепарин в профилактични дози и поставяне или отстраняване на епидурален или спинален катетър, трябва да се вземат предвид характеристиката на продукта и профилът на пациента. Не трябва да се дава следваща доза бемипарин докато не изминат поне четири часа след отстраняването на катетъра. Следващите дози бемипарин трябва да се отложат докато не завърши хирургичната интервенция.

Ако лекарят реши да приложи антикоагулантно лечение при епидурална или спинална анестезия, се налагат изключително внимание и често проследяване, за да се забележи всеки признак или симптом на неврологично увреждане, като болка в гърба, сетивен и моторен дефицит (скованост и слабост в долните крайници) и дисфункция на червата или пикочния мехур. Медицинските сестри трябва да бъдат обучени да търсят такива признания и симптоми. Пациентите трябва да се инструктират да информират медицинската сестра или клинициста веднага след като забележат някой от гореизброените симптоми.

Ако има съмнение за признания или симптоми при епидурална или спинална анестезия, трябва да се започне спешно диагностициране и лечение, включително декомпресия на костния мозък.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Взаимодействията на бемипарин с други лекарствени продукти не са проучени до момента и последващата информация в този раздел се основава на данните, налични за други нискомолекулни хепарини.

Не се препоръчва едновременното приложение на бемипарин със следните лекарствени продукти:

Антагонисти на витамин K и други антикоагуланти, ацетилсалицилова киселина и други салицилати и НСПВС, тиклопидин, клопидогрел и други тромбоцитни инхибитори, системни глюкокортикоиди и дексстран.

Всички тези лекарства повишават фармакологичния ефект на бемипарин, повлиявайки въздействието му върху коагулацията и/или тромбоцитната функция и повишават риска от кървене.

Ако обаче тази комбинация е наложителна, то едновременното приложение трябва да се извършва при внимателно клинично и лабораторно проследяване.

Лекарствените продукти, които повишават серумните концентрации на хепарин, могат да се прилагат едновременно само при особено внимателно медицинско проследяване.



Взаимодействието на хепарин с интравенозно приложен нитроглицерин (което може да доведе до намаление на ефективността) не може да се изключи и за бемипарин.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Проучванията при животни не показват никакви данни за тератогенен ефект при употреба на бемипарин (вж. т. 5.3). Клиничните данни за бемипарин за експозиция по време на бременност са ограничени. Въпреки това е необходимо внимание при назначаването му на бременни жени. Не е известно дали бемипарин преминава плацентарната бариера.

##### Кърмене

Няма достатъчно информация дали бемипарин преминава в кърмата. Пероралната абсорбция на бемипарин е малко вероятна. Въпреки това, ако е необходимо майки кърмачки да приемат Зибор, като предпазна мярка трябва да се посъветват да преустановят кърменето.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Зибор не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране или работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е хематом и/или екхимоза на мястото на инжектиране, което възниква при около 15 % от пациентите, на които се прилага Зибор.

Остеопорозата се свързва с продължително лечение с хепарин.

Нежеланите реакции са изброени, класифицирани по системо-органни класове и са подредени според тяхната честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и неизвестни (не могат да се определят от наличните данни).

Честотата на нежеланите ефекти, съобщавани при бемипарин, е еднаква с тази, съобщавана при други нискомолекулни хепарини и е както следва:

Системо-органен клас и честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
Чести	Кървене (кожа, лигавици, рани, stomashno-chrevens trakt, pikocho-polova sistema, което може да причини хеморагична анемия)
Нечести	Лека и преходна тромбоцитопения (ХИТ тип I) (вж. т. 4.4)
Редки	Тежка тромбоцитопения (тип II) (вж. т. 4.4)
<i>Нарушения на имунната система</i>	



Нечести	Кожни алергични реакции (уртикария, пруритус)
Редки	Анафилактични реакции (гадене, повръщане, втискане, задух, бронхоспазъм, оток на глотика, хипотония, уртикария, сърбеж)
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
С неизвестна честота (не могат да се определят от наличните данни)	Хиперкалиемия (вж. т. 4.4)
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Чести	Леко и преходно повишение на трансаминазите (ASAT, ALAT) и нивата на гама-ГТ
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Редки	Кожна некроза на мястото на инжектиране (вж. т. 4.4)
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Много чести	Екхимоза на мястото на инжектиране Хематом и болка на мястото на инжектиране
Редки	Епидурален и спинален хематом след епидурална или спинална анестезия и лумбална пункция. Тези хематоми причиняват различна степен на неврологично увреждане, включително пролонгирана или постоянна парализа (вж. т. 4.4)

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 28903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### 4.9 Предозиране

Основният симптом при предозиране е кървенето. Ако се получи кървоизлив, беминарин трябва да се преустанови в зависимост от тежестта на хеморагията и риска от тромбоза.



Леките хеморагии рядко налагат специфично лечение. В случай на тежка хеморагия, може да се наложи приложение на протамин сулфат.

Неутрализацията на бемипарин с протамин сулфат е проучена в *in-vitro* и *in-vivo* системи, с цел наблюдение намалението на анти-Ха активността и ефектът върху активираното парциално тромбопластиново време (APTT). Протамин сулфат води до частично намаление на анти-Ха активността за 2 часа след интравенозното му приложение в дози от 1,4 mg протамин сулфат на всеки приложени 100 IU анти-Ха.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромботичен агент, група на хепарина.

ATC код: B01AB12

Бемипарин натрий е нискомолекулен хепарин, получен чрез деполимеризация на хепарин натрий от свинска интестинална лигавица. Средното му молекулно тегло (МТ) е около 3 600 далтона. Процентът вериги с МТ по-малко от 2000 далтона, е по-малко от 35%. Процентът вериги с МТ от 2000 до 6000 далтона е между 50-75%. Процентът вериги с МТ по-високо от 6000 далтона е по-малко от 15%.

Анти-Ха активността варира между 80 и 120 анти-Ха IU за милиграм, а анти-На активността варира между 5 и 20 анти-На IU за милиграм, изчислени според сухо вещество. Съотношението анти-Ха/анти-На е около 8.

В експериментални модели с животни, бемипарин показва антитромботична активност и умерен хеморагичен ефект.

При хора бемипарин потвърждава антитромботичната си активност и, в препоръчителни дози, не удължава значително общите изследвания за кръвосъсирване.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на бемипарин са определени чрез измерване на плазмената анти-Ха активност посредством амидолитичен метод; той се основава на референт към W.H.O. Първия Международен Референтен Стандарт за Нискомолекулярен Хепарин (National Institute for Biological Standards and Control, (NIBSC)).

Абсорбцията и процесите на елиминиране следват линейна кинетика от първи порядък.

#### Абсорбция

Бемипарин натрий се резорбира бързо след подкожно приложение и бионаличността възлиза на 96%. Максимален плазмен анти-Ха ефект в профилактични дози от 2500 IU и 3500 IU настъпва 2 до 3 часа след подкожно приложение на бемипарин, достигайки съответни пикови активности в порядъка  $0,34 \pm (0,08)$  и  $0,45 \pm (0,07)$  IU анти-Ха/ml. При тези дози не се отчита анти-На активност. Максимален плазмен анти-Ха ефект при лечебни дози от 5000 IU, 7500 IU, 10000 IU и 12500 IU настъпват 3 до 4 часа след подкожно приложение на бемипарин, достигайки съответна пикова активност от порядъка на  $0,54 \pm (0,06)$ ,  $1,22 \pm (0,27)$ ,  $1,42 \pm (0,19)$  и  $2,03 \pm (0,25)$  IU анти-Ха/ml. Анти-На активност от 0,01 IU/ml се отчита при дози 500 IU, 10000 IU и 12500 IU.



### Елиминиране

Бемипарин, приложен в дози от 2500 IU до 12500 IU, има приблизително време на полуживот между 5 и 6 часа и поради това трябва да се прилага един път дневно.

Понастоящем няма данни по отношение свързването с плазмените белъци, биотрансформацията и екскрецията на bemiparin у хора.

Пациенти в старческа възраст: резултатите от фармакокинетичния анализ от клинично проучване, проведени при здрави млади доброволци и при лица в старческа възрастни ( $> 65$  години) показват, че няма статистически значима разлика в кинетичния профил на bemiparin между млади лица и лица в старческа възраст, когато бъбречната функция е нормална.

Бъбречно увреждане: (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение и 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба) резултатите от фармакокинетичните анализи от клиничното проучване, проведено при млади лица, при лица в старческа възраст и при лица с различна степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 80$  ml/min), получаващи многократни профилактични дози (3500 IU/24 h) и единични терапевтични дози (115 IU/kg) bemiparin, показват връзката между креатининовия клирънс и повечето фармакологични параметри на анти-Xa активността. В допълнение е показано, че експозицията на bemiparin (въз основа на AUC на анти-Xa активността) е значително по-висока в групата на доброволците с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 30$  ml/min) в сравнение с останалите групи доброволци.

От друга страна, фармакокинетични симулации са били проведени, за да се оцени профила на bemiparin след приложението на десет последователни дневни дози. Средната максимална анти-Xa активност ( $A_{max}$ ), симулирана след 10 профилактични дози (3500 IU/24 h) е била във всички групи между 0,35 и 0,60 IU анти-Xa/ml; въпреки това обаче в групите с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 30$  ml/min) един пациент е показал стойност на  $A_{max}=0,81$  IU анти-Xa/ml след десетата доза. Симулирайки намаляване на дозата до 2500 IU/24 ч, моделът предвижда стойности  $A_{max}$  по-ниски от 0,60 IU анти-Xa/ml (средна стойност на  $A_{max}=0,42$  IU анти-Xa/ml) за всички доброволци от групата с тежко бъбречно увреждане. В допълнение, предсказуемата средна стойност на  $A_{max}$  след 10 терапевтична доза (115 IU/kg/24 ч) е била между 0,89 и 1,22 IU анти-Xa/ml във всички групи; също така доброволец от групата с тежко бъбречно увреждане е показал стойност на  $A_{max}=2,09$  IU анти-Xa/ml след последното приложение. Когато е било симулирано корекция на дозата до 75 % от терапевтичната доза (86,25 IU/kg/24 h), е била предсказана  $A_{max}$  от 1,60 IU анти-Xa/ml за гореспоменатия доброволец, а в същото време средна  $A_{max}$  (0,91 IU анти-Xa/ml) от групата с тежко бъбречно увреждане остава в обхвата на останалите наблюдавани групи без корекция на дозата.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

Проучвания за остра и хронична токсичност след подкожно приложение на bemiparin у животни показват промени, които се състоят най-вече от обратими, дозо-зависими хеморагични лезии в мястото на приложението. Счита се, че те са резултат от прекомерна фармакологична активност.



При проучванията за репродуктивна токсичност, провеждани с бемипарин при бременни плъхове и зайци, между 6-ти и 18-ти ден от бременността, не се отчита смъртност сред женските животни, лекувани с бемипарин. Основните отчетени клинични белези са подкожни хематоми, които се обясняват с фармакологичния ефект на изследваното вещество. При преглед на фетусите не се наблюдават лекарствено-обусловени ембриотоксични ефекти, нито външни, скелетни и/или висцерални промени.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трява да се смесва с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

2 години

Зибор трябва да се използва веднага след първо отваряне.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °C! Да не се замразява!

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,2 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с гумено тяло на буталото (полипропилен), гума запушалка на буталото (хлоробутил) и инжекционна игла (неръждаема стомана). Опаковки от 2, 10, 30 и 100 спринцовки.

Не всички видове опаковките могат да бъдат пуснати в продажба.

### 6.5 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнена спринцовка с еднократна доза. Неизползваното количество да се унищожи! Да не се използва ако защитната опаковка е скъсана или увредена. Трябва да се използват само бистри прозрачни или леко жълтеникави разтвори, без видими частици.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ROVI Pharma Industrial Services, S.A.  
Via Complutense, 140  
28805 Alcala de Henares, Madrid, Испания

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060576



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО  
ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 23.10.2006 г.  
Дата на последно подновяване: 12.10.2011 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

05/2023

