

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rextol 5 mikrogramů/ml injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml injekčního roztoku obsahuje 5 mikrogramů paricalcitolum.

2 ml injekčního roztoku obsahují 10 mikrogramů paricalcitolum.

Pomocné látky: bezvodý etanol (11% v/v, 0,110 ml/1ml) a propylenglykol.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý a bezbarvý vodný roztok bez viditelných částic

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Paricalcitol je indikován k prevenci a léčbě sekundárního hyperparathyroidismu u hemodialyzovaných pacientů s chronickým selháním ledvin.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Rextol je podáván žilním katetrem během hemodialýzy.

Dospělí

1) Úvodní dávka se vypočítá podle výchozích hladin parathormonu (PTH):

Úvodní dávka paricalcitolu se vypočítá podle vzorce:

Úvodní dávka (mikrogramy) =  $\frac{\text{výchozí hladina intaktního PTH v pmol/l}}{8}$

nebo

=  $\frac{\text{výchozí hladina intaktního PTH v pg/ml}}{80}$

a podá se intravenózním (i.v.) bolusem ne častěji než obden kdykoliv během dialýzy.

V klinických studiích byla maximální bezpečně podaná dávka až 40 µg.

2) Titrační dávka:

V současné době akceptovaný cílový rozptyl hladin PTH u pacientů na dialýze v konečném stadiu selhání ledvin jsou hladiny maximálně 1,5-3x vyšší než je horní hranice normální hodnoty

u neuremických pacientů, tj. 15,9 až 31,8 pmol/l (150-300 pg/ml) pro intaktní PTH. K dosažení příslušných fyziologických výsledných parametrů je nutné pečlivé sledování a individuální titrace dávek. Pokud je zjištěna hyperkalcemie nebo přetrvává zvýšení upraveného kalcio-fosfátového součinu  $\text{Ca} \times \text{P}$  nad  $5,2 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$  ( $65 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ), je nutné snížit dávku nebo léčbu přípravkem Rextol přerušit do doby, než dojde k normalizaci těchto parametrů. Poté se opět zahájí podávání paricalcitolu, a to nižší dávkou. Může být nezbytné dávky snížit v souladu s poklesem hladin PTH jako odpověď na léčbu.

V tabulce je uveden navrhovaný postup pro titraci dávky:

| <b>Navrhované doporučení dávkování<br/>(Úprava dávkování ve 2 až 4-týdenních intervalech)</b> |                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Hladina iPTH ve vztahu k výchozím hodnotám</b>                                             | <b>Úprava dávky paricalcitolu</b> |
| Stejná nebo zvýšená                                                                           | Zvýšení o 2 až 4 µg               |
| Snížení o < 30%                                                                               |                                   |
| Snížení o > 30%, < 60%                                                                        | Beze změn                         |
| Snížení o > 60%                                                                               | Snížení o 2 až 4 µg               |
| iPTH < 15,9 pmol/l (150 pg/ml)                                                                |                                   |

Jakmile je určena dávka, je nutné stanovovat hladiny kalcia a fosfátů v séru nejméně v měsíčních intervalech. Stanovení intaktního PTH v séru se doporučuje každé 3 měsíce. Během úpravy dávky paricalcitolu může být potřebné provádět častější laboratorní vyšetření.

#### Poškození jater

Koncentrace nevázaného paricalcitolu u pacientů s mírným až středně těžkým jaterním postižením jsou obdobné jako u zdravých osob. U této populace pacientů není zapotřebí provádět úpravu dávky. U pacientů s těžkým jaterním postižením nejsou žádné zkušenosti s dávkováním.

#### Pediatrická populace

Zkušenosti s podáváním u dětí jsou omezené. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u dětí do 5 let věku. Údaje o podávání dětem, které jsou v současnosti dostupné, jsou popsány bod 5.1.

#### Geriatrická populace

U pacientů ve věku 65 let a starších jsou jenom omezené zkušenosti s užíváním paricalcitolu během klinických studií fáze III. V těchto studiích nebyl pozorován žádný celkový rozdíl v účinnosti nebo bezpečnosti mezi pacienty ve věku 65 a staršími a pacienty mladšími.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Intoxikace vitamínem D

Hyperkalcemie

### **4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití**

Nadměrná suprese parathormonu může mít za následek zvýšení hladin kalcia v séru a může vést k metabolickému kostnímu onemocnění. Pro dosažení řádných fyziologických výsledků je nutné monitorování pacienta a individuální titrace dávky.

Pokud dojde k rozvoji klinicky významné hyperkalcémie u pacientů užívajících vazače fosfátů na bázi vápníku, je vhodné dávku kalciového vazače fosfátů snížit nebo jeho podávání přerušit.

Fosfát nebo léčivé přípravky příbuzné vitaminu D se nesmí podávat společně s parikalcitolem vzhledem ke zvýšenému riziku hyperkalcemie a zvýšení součinu Ca x P (viz bod 4.5).

Toxicita digitalisu je potencována hyperkalcemií jakékoliv příčiny, proto je při podávání digitalisu souběžně s parikalcitolem nutná opatrnost (viz bod 4.5).

Opatrnosti je zapotřebí při současném užívání parikalcitolu spolu s ketokonazolem (viz bod 4.5).

Tento léčivý přípravek obsahuje 11% v/v etanolu (alkoholu). Každá dávka může obsahovat až 1,3 g etanolu. Etanol je škodlivý u pacientů s alkoholismem.

Obsah ethanolu je nutné vzít v úvahu u těhotných nebo kojících žen, dětí a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním nebo epilepsií.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Žádné studie interakcí nebyly s parikalcitolem v injekční formě provedeny. Nicméně interakční studie zaměřená na současné užívání ketokonazolu a parikalcitolu byla provedena u lékové formy tobolek.

Fosfát nebo léčivé přípravky příbuzné vitaminu D se nesmí podávat společně s parikalcitolem vzhledem ke zvýšenému riziku hyperkalcemie a zvýšení součinu Ca x P (viz bod 4.4).

Vysoké dávky přípravků s obsahem kalcia nebo thiazidová diuretika mohou zvyšovat riziko hyperkalcémie.

Přípravky s obsahem hliníku (např. antacida, léky vázající fosfáty) se nesmí dlouhodobě podávat s léčivými přípravky s obsahem vitaminu D, protože se mohou vyskytovat zvýšené hladiny hliníku v krvi a může dojít k hliníkové kostní toxicitě.

Přípravky s obsahem hořčíku (např. antacida) se nesmí používat současně s přípravky s obsahem vitaminu D, protože se může vyskytnout hypermagnezémie.

Ketokonazol je známý nespecifický inhibitor několika enzymů cytochromu P450. Dostupné údaje ze zkoumání in vitro a in vivo naznačují, že ketokonazol může reagovat s enzymy, které jsou odpovědné za metabolismus parikalcitolu a jiných analogů vitaminu D. Pokud je parikalcitol podáván s ketokonazolem, je zapotřebí opatrnosti (viz bod 4.4). U zdravých jedinců byl sledován vliv opakovaného podání ketokonazolu, podávaného v dávce 200 mg dvakrát denně po dobu 5 dní na farmakokinetiku parikalcitolu ve formě tobolek. V přítomnosti ketokonazolu byla C<sub>max</sub> parikalcitolu ovlivněna jen minimálně, zato AUC<sub>0-∞</sub> se přibližně zdvojnásobila. Průměrný poločas parikalcitolu v přítomnosti ketokonazolu byl 17,0 hodin, v porovnání s 9,8 hodinami, kdy byl parikalcitol podáván samostatně. Výsledky této studie naznačují, že po perorálním podáním parikalcitolu pravděpodobně není maximální zvýšení AUC<sub>∞</sub> parikalcitolu, pramenící z jeho interakce s ketokonazolem větší, než přibližně dvojnásobné.

Toxicita digitalisu je znásobena při hyperkalcémii jakéhokoliv původu, proto je třeba opatrnosti, je-li digitalis předepsán současně s parikalcitolem (viz bod 4.4).

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství:

Neexistují adekvátní údaje o použití parikalcitolu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko při použití u lidí není známo. Z tohoto důvodu by přípravek Rextol neměl být v průběhu těhotenství užíván, pokud to není zcela nezbytné nutné.

##### Kojení:

Studie na zvířatech ukázaly, že parikalcitol nebo jeho metabolity jsou v malém množství vylučovány do mateřského mléka. Při rozhodování, zda pokračovat/přerušit kojení nebo pokračovat/přerušit léčbu parikalcitolem, je třeba vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby parikalcitolem pro ženu.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Parikalcitolem bylo ve fázi II/III/IV klinických studií léčeno přibližně 600 pacientů. Celkově hlásilo nežádoucí účinky 6% pacientů léčených parikalcitolem.

Nejčastější nežádoucí reakcí související s léčbou parikalcitolem byla hyperkalcemie u 4,7% pacientů. Hyperkalcemie je závislá na nadměrném snížení hladiny PTH a lze ji minimalizovat správnou titrací dávky.

Klinické a laboratorní nežádoucí účinky, jejichž výskyt v souvislosti s parikalcitolem je přinejmenším možný, jsou uvedeny dle tříd orgánových systémů MedDRA, upřednostňovaného názvu a frekvence. Jsou používány tyto kategorie četnosti: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (nelze z dostupných údajů určit).

| Třídy orgánových systémů                                            | Preferované označení                                                      | Četnost    |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------|
| Infekce a infestace                                                 | Sepse, pneumonie, infekce, faryngitida, vaginální infekce, chřipka        | Méně časté |
| Novotvary benigní, maligní a nespecifikované (včetně cyst a polypů) | Karcinom prsu                                                             | Méně časté |
| Poruchy krve a lymfatického systému                                 | Anémie, leukopenie, lymfadenopatie                                        | Méně časté |
| Poruchy imunitního systému                                          | Hypersensitivita                                                          | Méně časté |
|                                                                     | Angioedém, laryngální edém, urtikarie                                     | Není známo |
| Endokrinní poruchy                                                  | Hypoparathyroidismus                                                      | Časté      |
|                                                                     | Hyperparathyroidismus                                                     | Méně časté |
| Poruchy metabolismu a výživy                                        | Hyperkalcémie, Hyperfosfatémie                                            | Časté      |
|                                                                     | Hyperkalémie, hypokalcémie, anorexie,                                     | Méně časté |
| Psychiatrické poruchy                                               | Stavy zmatenosti, delirium, depersonalizace, agitace, insomnie, nervozita | Méně časté |

|                                                      |                                                                                                                                                             |            |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Poruchy nervového systému                            | Bolest hlavy, dysgeusie,                                                                                                                                    | Časté      |
|                                                      | kóma, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, synkopa, myoklonus, hypestezie, parestezie, závratě                                              | Méně časté |
| Poruchy oka                                          | Glaukom, konjunktivitida                                                                                                                                    | Méně časté |
| Poruchy ucha a labyrintu                             | Poruchy ucha                                                                                                                                                | Méně časté |
| Srdeční poruchy                                      | Srdeční zástava, arytmie, flutter                                                                                                                           | Méně časté |
| Cévní poruchy                                        | Hypertenze, hypotenze                                                                                                                                       | Méně časté |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy           | Plicní edém, astma, dyspnoe, epistaxe, kašel                                                                                                                | Méně časté |
| Gastrointestinální poruchy                           | Krvácení z rekta, kolitida, průjem, gastritida, dyspepsie, dysfagie, bolesti břicha, zácpa, nausea, zvracení, sucho v ústech, gastrointestinální obtíže     | Méně časté |
|                                                      | gastrointestinální krvácení                                                                                                                                 | Není známo |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně                        | Pruritus                                                                                                                                                    | Časté      |
|                                                      | Bulózní dermatitida, alopecie, hirsutismus, vyrážka, hyperhidróza                                                                                           | Méně časté |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Artralgie, ztuhlost kloubů bodání ve svazech, myalgie                                                                                                       | Méně časté |
| Poruchy reprodukčního systému a poruchy prsů         | Bolesti prsou, erektilní dysfunkce                                                                                                                          | Méně časté |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Poruchy chůze, periferní edém, bolest, bolest v místě injekčního vpichu, horečnaté stavy, bolest na hrudi, celkové zhoršení stavu astenie, malátnost, žízeň | Méně časté |
| Vyšetření                                            | Prodloužená doba krvácivosti, zvýšení aspartataminotransferázy, abnormality v laboratorních výsledcích, úbytek hmotnosti                                    | Méně časté |

#### 4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

Předávkování parikalcitolem může vést k hyperkalcemii.

V případě předávkování je třeba příznaky a symptomy hyperkalcémie (hladiny sérového kalcia) monitorovat a hlásit lékaři. Je třeba zahájit vhodnou léčbu.

Parikalcitol není při dialýze významně eliminován. Léčba pacientů s klinicky významnou hyperkalcémií zahrnuje okamžitou redukci dávek nebo přerušení léčby parikalcitolem a dále dietu s nízkým obsahem kalcia, vysazení kalciových suplementů, zvýšení pohybové aktivity pacienta, pozorné sledování vodních či elektrolytových dysbalancí, analýzu kardiografických abnormalit (především u pacientů užívajících digitalis) a hemodialýzu nebo peritoneální dialýzu s využitím dialyzátu bez obsahu kalcia, jak je doporučováno.

Rextol obsahuje pomocnou látku propylenglykol 39% v/v. Byly hlášeny ojedinělé případy toxických účinků spojených s podáváním vyšších dávek propylenglykolu jako je deprese CNS, hemolýza a laktátová acidóza. Ačkoli se při podávání parikalcitolu tyto účinky neočekávají, jelikož je propylenglykol eliminován během dialýzy, je nutné vzít v úvahu riziko toxického účinku v případě předávkování.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiparathyroidální léčiva - ATC kód: H05BX02

#### Mechanismus účinku:

Parikalcitol je syntetický, biologicky aktivní analog vitamínu D kalcitriolu s úpravou na postranním řetězci (D2) a kruhu A (19-nor), který umožňuje aktivaci selektivního receptoru vitamínu D (VDR). Parikalcitol selektivně zvyšuje aktivaci VDR v příštinných těliscích, aniž by zvyšoval VDR ve střevě a je méně účinný na kostní resorpci. Parikalcitol rovněž zvyšuje regulaci receptoru citlivého na kalcium (CaSR) v příštinných těliscích. Výsledkem této regulace je snížení hladin parathormonu (PTH) parikalcitolem inhibicí proliferace příštinných tělísek a snížením syntézy a sekrece PTH s minimálním dopadem na hladiny kalcia a fosforu. Parikalcitol může účinkovat přímo na kostní buňky s cílem zachovat kostní objem a zlepšit mineralizační povrchy. Úprava patologických hladin PTH s normalizací homeostázy kalcia a fosforu může zabránit vzniku metabolického kostního onemocnění při chronickém renálním onemocnění nebo ho léčit.

Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost parikalcitolu byla zkoumána ve 12-týdenní randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii s pediatrickými pacienty ve věku 5-19 let v posledním stadiu onemocnění ledvin na dialýze. Šest nejmladších pacientů léčených parikalcitolem bylo ve věku 5-12 let. Dávkování bylo odvozeno z výchozích hladin intaktního PTH (iPTH). Počáteční dávkování při hodnotách iPTH pod 500 pg/ml činilo 0,04 mikrogramů/kg parikalcitolu 3x týdně a při hodnotách iPTH  $\geq$  500 pg/ml činilo dávkování 0,08 mikrogramů/kg 3x týdně. Dávky přípravku byly zvyšovány po přírůstcích 0,04 mikrogramů/kg v závislosti na sérových hladinách iPTH, vápníku a poměru Ca x P v séru. Studii dokončilo 67% pacientů, léčených parikalcitolem a 14% pacientů, léčených placebem. Ve skupině léčené parikalcitolem byly u 60% pacientů zaznamenány 2 po sobě jdoucí poklesy hladin iPTH o 30% oproti výchozím hladinám iPTH, ve srovnání s 21% pacientů ve skupině léčené placebem. 71% pacientů ze skupiny léčené placebem léčbu přerušilo z důvodu excesivní elevace hladin iPTH. Jak skupině léčené parikalcitolem, tak i ve skupině, léčené placebem, se nevyskytl žádný případ rozvoje hyperkalcémie. Údaje o podávání pacientům mladším než 5 let nejsou k dispozici.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### *Distribuce*

Farmakokinetika parikalcitolu byla studována u pacientů s chronickou renální insuficiencí (ChRI),

u kterých byla nutná hemodialýza. Parikalцитol se podává jako intravenózní bolus. Za dvě hodiny po podání dávek v rozmezí od 0,04 do 0,24 µg/kg koncentrace parikalцитolu výrazně poklesly a poté klesaly logaritmicko-lineárně s průměrným poločasem asi 15 hodin. Při opakovaném podání parikalцитolu nebyla pozorována jeho akumulace.

#### *Vylučování*

V klinické studii u zdravých osob se plazmatická radioaktivita po jednorázovém intravenózním podání 0,16 µg/kg bolusové dávky <sup>3</sup>H-parikalцитolu (n=4) přičítala mateřské látce. Parikalцитol byl vylučován primárně hepatobiliárně, protože 74% podané radioaktivní dávky bylo vylučováno stolicí a pouze 16% bylo zjištěno v moči.

#### *Metabolismus*

V moči a ve stolici bylo detekováno několik neznámých metabolitů, přičemž v moči nebyl detekován žádný parikalцитol. Nebyla prováděna charakterizace a identifikace těchto metabolitů. Tyto metabolity představovaly dohromady 51% radioaktivity v moči a 59% radioaktivity ve stolici. Plazmatická vazba parikalцитolu na bílkoviny *in vitro* byla velmi výrazná (>99,9%) a nesaturovatelná v koncentračním rozmezí 1-100 ng/ml.

| <b>Farmakokinetická charakteristika parikalцитolu u pacientů s ChRI (dávka 0,24 µg/kg)</b> |          |                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------------|
| <b>Parametr</b>                                                                            | <b>N</b> | <b>Hodnoty (průměr ± SD)</b> |
| C <sub>max</sub> (5 minut po bolusu)                                                       | 6        | 1850±664 (pg/ml)             |
| AUC <sub>0-∞</sub>                                                                         | 5        | 27382 ± 8230 (pg · hr/ml)    |
| CL                                                                                         | 5        | 0,72 ± 0,24 (l/hod.)         |
| V <sub>ss</sub>                                                                            | 5        | 6 ± 2 (l)                    |

#### Speciální populace

*Pohlaví, rasa a věk:* U dospělých sledovaných pacientů nebyly pozorovány žádné farmakokinetické rozdíly z hlediska věku nebo pohlaví. Nebyly zjištěny farmakokinetické rozdíly z hlediska rasy.

*Poškození jater:* Koncentrace nevázaného parikalцитolu u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením jater jsou obdobné jako u zdravých osob. U těchto pacientů není tedy zapotřebí žádná úprava dávek. U pacientů s těžkým poškozením jater nejsou s léčbou parikalцитolem žádné zkušenosti.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Charakteristické nálezy u studií toxicity s opakovanými dávkami u hlodavců a psů se obecně připisovaly kalcemické aktivitě parikalцитolu. K účinkům nejednoznačně souvisejícím s hyperkalcemií patřilo snížení počtu leukocytů a atrofie thymu u psů a změny hodnot APTT (zvýšení u psů a snížení u potkanů). Změny bílého krevního obrazu nebyly pozorovány v klinických studiích s parikalцитolem.

Parikalцитol neovlivňoval fertilitu u potkanů a nebyly zjištěny důkazy jeho teratogenní aktivity u potkanů nebo králíků. Vysoké dávky jiných přípravků s vitaminem D podávaných během březosti u zvířat vedly k teratogenezi. Bylo prokázáno, že parikalцитol při podání v dávkách toxických pro matku ovlivňuje životaschopnost plodů a podporuje významný vzestup perinatální a postnatální mortality novorozeneckých potkanů.

V souboru analýz genotoxicity *in vitro* a *in vivo* nebyl zjištěn genotoxický potenciál parikalцитolu.

Studie kancerogenity u hlodavců neukázaly na žádná speciální rizika při používání u lidí. Podávané dávky parikalцитolu nebo jeho systémová expozice byly mírně vyšší než terapeutické dávky

nebo systémová expozice parikalcitolu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Bezvodý etanol (11% v/v)  
propylenglykol  
voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

Mezi propylenglykolem a heparinem dochází k interakci, přičemž se neutralizuje účinek heparinu. Rextol obsahuje jako pomocnou látku propylenglykol, a proto se má podávat jiným injekčním portem než heparin.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.  
Po otevření ihned spotřebujte.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Ampule z čirého skla typu I s objemovou kapacitou 2 ml.  
Lahvička z čirého skla typu I s objemovou kapacitou 3 ml uzavřená zátkou (brombutylová pryž potažená látkou Flurotec) a zajištěná ochrannou hliníkovou čepičkou s flipp-off uzávěrem.

Typy balení přípravku Rextol jsou:

Balení obsahující 1 ampuli po 1 ml injekčního roztoku  
Balení obsahující 5 ampulí po 1 ml injekčního roztoku  
Balení obsahující 1 ampuli po 2 ml injekčního roztoku  
Balení obsahující 5 ampulí po 2 ml injekčního roztoku  
Balení obsahující 1 lahvičku po 1 ml injekčního roztoku  
Balení obsahující 5 lahviček po 1 ml injekčního roztoku  
Balení obsahující 1 lahvičku po 2 ml injekčního roztoku  
Balení obsahující 5 lahviček po 2 ml injekčního roztoku

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Parenterální léčivé přípravky je zapotřebí před podáním vizuálně zkontrolovat na obsah cizorodých látek a změnu barvy. Roztok je čirý a bezbarvý.  
Pro jednorázové použití. Nepoužitý roztok zlikvidujte.

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

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

HEATON k.s.  
Na Pankráci 332/14  
140 00 Praha  
Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

56/538/11-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

07.12.2011/ 11. 4. 2018

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

5. 3. 2022