

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Zemplar 5 mikrograma/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 5 mikrograma parikalcitola.

Jedna ampula s 1 ml otopine sadrži 5 mikrograma parikalcitola.

Jedna bočica s 1 ml otopine sadrži 5 mikrograma parikalcitola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: etanol (20% v/v) i propilenglikol (30% v/v).
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna vodena otopina bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Parikalcitol je indiciran za sprječavanje i liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega koji su na hemodijalizi.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

1) Početna se doza izračunava na temelju početnih razina paratiroidnog hormona (PTH):

Početna doza parikalcitola izračunava se prema sljedećoj formuli:

$$\text{početna doza (mikrogrami)} = \frac{\text{početna razina intaktnog PTH-a u pmol/l}}{8}$$

ILI

$$\text{početna doza (mikrogrami)} = \frac{\text{početna razina intaktnog PTH-a u pg/ml}}{80}$$

i daje se u obliku intravenske (i.v.) bolus injekcije ne učestalije od svaka dva dana.

Maksimalna doza primijenjena u kliničkim ispitivanjima bez štetnih posljedica bila je 40 mikrograma.

2) Titiranje doze:

Trenutno prihvaćen ciljni raspon razina PTH-a u osoba u završnoj fazi bubrežnog zatajenja na dijalizi maksimalno je 1,5 do 3 puta iznad gornje granice normale u odsutnosti uremije, što iznosi 15,9 do 31,8 pmol/l (150–300 pg/ml) za intaktni PTH (iPTH). Za postizanje primjerenih fizioloških ishoda potrebno je pomno praćenje bolesnika i individualna titracija doze. Ako se razvije hiperkalcijemija ili je umnožak korigirane razine kalcija i fosfora ($\text{Ca} \times \text{P}$) dugotrajno veći od $5,2 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ ($65 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$), potrebno je smanjiti dozu ili privremeno prekinuti primjenu lijeka sve dok se te vrijednosti ne normaliziraju. Nakon toga primjenu parikalcitola potrebno je ponovno započeti, ali u manjim dozama. Doze će se možda morati smanjiti i pri padu razina PTH-a u odgovoru na terapiju.

Preporučuje se dozu titrirati kako je prikazano u tablici:

Preporuke za doziranje (prilagođavanje doze u intervalima od 2 do 4 tjedna)	
Razina iPTH-a u odnosu na početnu razinu	Prilagođavanje doze parikalcitola
jednaka ili povišena	povećati za 2 – 4 mikrograma
snižena za < 30%	
snižena za $\geq 30\%$, $\leq 60\%$	održavati
snižena za > 60%	smanjiti za 2 – 4 mikrograma
iPTH < 15,9 pmol/l (150 pg/ml)	

Nakon utvrđivanja doze, serumske razine kalcija i fosfata potrebno je mjeriti najmanje jedanput mjesečno. Preporučuje se kontrolirati serumske razine intaktnog PTH-a svaka tri mjeseca. Za vrijeme prilagođavanja doze parikalcitola može biti potrebno učestalije provoditi laboratorijske pretrage.

Oštećenje funkcije jetre

Koncentracije nevezanog parikalcitola u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre slične su onima u zdravih osoba pa u toj populaciji bolesnika nije potrebno prilagođivati dozu. Nema iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Zemplara u djece nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka o primjeni kod djece mlađe od 5 godina. Trenutno dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike opisani su u dijelu 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Starije osobe

Ograničeno je iskustvo iz ispitivanja faze III o primjeni parikalcitola u bolesnika u dobi od 65 ili više godina. U tim ispitivanjima nisu zabilježene razlike u djelotvornosti ili sigurnosti između bolesnika u dobi od 65 ili više godina i mlađih bolesnika.

Način primjene

Zemplar otopina za injekciju primjenjuje se kroz pristup za hemodijalizu.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Toksičnost vitamina D.
Hiperkalcijemija.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prekomjerna supresija paratiroidnog hormona može rezultirati povišenjima razina serumskog kalcija i može dovesti do metaboličke bolesti kostiju. Potrebni su praćenje bolesnika i individualizirano titriranje kako bi se

postigli odgovarajući fiziološki ishodi.

Ukoliko se razvije klinički značajna hiperkalcijemija, a bolesnik prima vezač fosfata na bazi kalcija, dozu vezača fosfata na bazi kalcija potrebno je smanjiti ili privremeno prekinuti njegovu primjenu.

Kronična hiperkalcijemija može biti povezana s generaliziranom kalcifikacijom krvnih žila i kalcifikacijom drugih mekih tkiva.

Fosfati ili pripravci vitamina D ne smiju se uzimati istodobno s parikalcitonom zbog povećanog rizika od hiperkalcijemije i povećanja umnoška kalcija i fosfora ($\text{Ca} \times \text{P}$) (vidjeti dio 4.5).

Toksičnost digitalisa je povećana uslijed hiperkalcijemije bilo kojeg uzroka, stoga je potreban oprez kada se digitalis propisuje istodobno s parikalcitonom (vidjeti dio 4.5).

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni parikalcitola s ketokonazolom (vidjeti dio 4.5).

Upozorenje o pomoćnim tvarima:

Doza od 40 mikrograma ovog lijeka primijenjenog odrasloj osobi tjelesne težine 70 kg rezultirat će izloženošću etanolu od približno 18 mg/kg što može uzrokovati porast koncentracije alkohola u krvi od oko 3 mg/100 ml.

Za usporedbu, u odrasle osobe koja popije čašu vina ili 500 ml piva, koncentracija alkohola u krvi će vjerojatno biti oko 50 mg/100 ml.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija parikalcitola u injekcijama nisu provedena, no provedeno je ispitivanje interakcije ketokonazola i parikalcitola u kapsulama.

Fosfati ili pripravci vitamina D ne smiju se uzimati istodobno s parikalcitonom zbog povećanog rizika od hiperkalcijemije i povećanja umnoška kalcija i fosfora ($\text{Ca} \times \text{P}$) (vidjeti dio 4.4).

Visoke doze pripravaka koji sadrže kalcij ili tiazidnih diuretika mogu povećati rizik od hiperkalcijemije.

Pripravci koji sadrže aluminij (npr. antacidi, vezači fosfata) ne smiju se davati tijekom dužeg vremena istodobno s pripravcima vitamina D jer to može uzrokovati povišene razine aluminija u krvi i toksične učinke aluminija na kosti.

Pripravci koji sadrže magnezij (npr. antacidi) ne smiju se uzimati istodobno s pripravcima vitamina D jer može nastupiti hipermagnezijemija.

Ketokonazol: Poznato je da je ketokonazol nespecifični inhibitor nekoliko enzima citokroma P450. Dostupni *in vivo* i *in vitro* podaci upućuju na to da ketokonazol može stupiti u interakciju s enzimima koji su odgovorni za metabolizam parikalcitola i ostalih analoga vitamina D. Pri primjeni parikalcitola istodobno s ketokonazolom nužan je oprez (vidjeti dio 4.4). Učinak višekratnih doza ketokonazola od 200 mg primijenjenih dvaput na dan (BID) tijekom 5 dana na farmakokinetiku parikalcitola u kapsulama ispitan je u zdravih osoba. C_{max} parikalcitola minimalno se promijenio, no $\text{AUC}_{0-\infty}$ se gotovo udvostručio u prisutnosti ketokonazola. Srednja vrijednost poluvijeka parikalcitola iznosila je 17,0 sati u prisutnosti ketokonazola, u usporedbi s 9,8 sati, koliko je iznosila kada se parikalcitol primjenjivao u monoterapiji. Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da nije vjerojatno da će maksimalno povećanje AUC_{∞} peroralno primijenjenog parikalcitola biti veće od približno dvostrukog zbog interakcije s ketokonazolom.

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija parikalcitola u injekcijama. Toksičnost digitalisa je povećana uslijed hiperkalcijemije bilo kojeg uzroka, stoga je potreban oprez kada se digitalis propisuje istodobno s parikalcitonom (vidjeti dio 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni parikalcitola u trudnica ili su oni ograničeni. Ispitivanja u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti Zemlar tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se parikalcitol/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se parikalcitol/ njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3 za više informacija). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Mora se donijeti odluka o tome hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti/odgoditi liječenje Zemlarom, vodeći računa o koristi dojenja za dijete i koristi liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na učinke parikalcitola na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nakon primjene parikalcitola može nastupiti omaglica, što može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima faze II/III/IV parikalcitol je primalo oko 600 bolesnika. Nuspojave su prijavljene u ukupno 6% bolesnika liječenih parikalcitolom.

Najčešća nuspojava povezana s primjenom parikalcitola bila je hiperkalcijemija, koja se javila u 4,7% bolesnika. Hiperkalcijemija ovisi o stupnju prekomjerne supresije PTH-a i može se svesti na minimum pravilnom titracijom doze.

Tablični prikaz nuspojava

Štetni događaji, klinički i laboratorijski, koji su barem moguće bili povezani s parikalcitolom, navedeni su prema organskom sustavu, nuspojavi i učestalosti. Prema učestalosti razvrstane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $<1/10$); manje često ($\geq 1/1000$, $<1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$); vrlo rijetko ($<1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	Sepsa, pneumonija, infekcija, faringitis, vaginalna infekcija, gripa	Manje često
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Rak dojke	Manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Anemija, leukopenija, limfadenopatija	Manje često
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Manje često
	Edem grkljana, angioedem, urtikarija	Nepoznato*
Endokrini poremećaji	Hipoparatiroidizam	Često
	Hiperparatiroidizam	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperkalcijemija, hiperfosfatemija	Često
	Hipokalcijemija, hipokalcijemija, anoreksija	Manje često

Psihijatrijski poremećaji	Stanje konfuzije, delirij, depersonalizacija, agitacija, nesanica, nervoza	Manje često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja, disgeuzija	Često
	Koma, cerebrovaskularni infarkt, tranzitorni ishemijski napadaj, sinkopa, mioklonus, hipoestezija, parestezija, omaglica	Manje često
Poremećaji oka	Glaukom, konjunktivitis	Manje često
Poremećaji uha i labirinta	Poremećaj uha	Manje često
Srčani poremećaji	Zastoj srca, aritmija, undulacija atrijske fibrilacije	Manje često
Krvožilni poremećaji	Hipertenzija, hipotenzija	Manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Plućni edem, astma, dispneja, epistaksa, kašalj	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	Rektalno krvarenje, kolitis, proljev, gastritis, dispepsija, disfagija, bol u abdomenu, konstipacija, mučnina, povraćanje, suha usta, poremećaj probavnog sustava	Manje često
	Krvarenje u probavnom sustavu	Nepoznato*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Često
	Bulozni dermatitis, alopecija, hirsutizam, osip, hiperhidroza	Manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgijska, ukočenost zglobova, bol u leđima, trzanje mišića, mialgija	Manje često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Bol u dojčkama, erektilna disfunkcija	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Poremećaj hoda, edem, periferni edem, bol, bol na mjestu injiciranja, pireksija, bol u prsištu, pogoršanje stanja, astenija, opće loše osjećanje, žeđ	Manje često
Pretrage	Produženo vrijeme krvarenja, povišena vrijednost aspartat-aminotransferaze, odstupanja u nalazima laboratorijskih pretraga, smanjena tjelesna težina	Manje često

*Učestalosti nuspojava prijavljenih nakon stavljanja lijeka u promet ne mogu se procijeniti i stoga se za njih kao učestalost navodi „nepoznato“.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja.

Predoziranje parikalcitolom može dovesti do hiperkalcijemije, hiperkalciurije, hiperfosfatemije i prekomjerne supresije PTH-a (vidjeti dio 4.4).

U slučaju predoziranja potrebno je pratiti moguću pojavu znakova i simptoma hiperkalcijemije (serumske razine kalcija) i prijaviti ih liječniku. Liječenje je potrebno započeti prema potrebi.

Parikalcitol se ne uklanja značajnije dijalizom. Liječenje bolesnika s klinički značajnom hiperkalcijemijom sastoji se od trenutnog smanjivanja doze parikalcitola ili privremenog prekida njegove primjene te po potrebi uključuje prehranu s niskim udjelom kalcija, prekid primjene nadomjestaka kalcija, mobilizaciju bolesnika, ispravljanje moguće neravnoteže tekućine i elektrolita, procjenu odstupanja na elektrokardiogramu (kritično u bolesnika koji primaju digitalis) i hemodijalizu ili peritonejsku dijalizu dijalizatom bez kalcija.

Kada se serumske razine kalcija vrate unutar normalnih granica, parikalcitol se može ponovno uvesti u nižoj dozi. Ako dođe do dugotrajne i značajno povećane serumske razine kalcija, može se razmotriti zamjensko liječenje što obuhvaća primjenu lijekova kao što su fosfati i kortikosteroidi, kao i mjere za indukciju diureze.

Zemlar otopina za injekciju sadrži 30% v/v propilenglikola kao pomoćne tvari. Kod primjene visokih doza propilenglikola prijavljeni su izolirani slučajevi depresije središnjeg živčanog sustava, hemolize i laktacidoze kao toksični učinci povezani s primjenom. Premda se pri primjeni Zemlара ti učinci ne očekuju jer se propilenglikol tijekom dijalize odstranjuje, valja imati na umu rizik od toksičnog učinka pri predoziranju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiparatireoidni agensi, ATK oznaka: H05BX02

Mehanizam djelovanja

Parikalcitol je sintetski, biološki aktivan analog kalcitriola sa svojstvima vitamina D, koji sadrži modifikacije u postranom lancu (D_2) i u prstenu A (19-nor). Za razliku od kalcitriola, parikalcitol je selektivni aktivator receptora vitamina D (VDR). Parikalcitol selektivno pojačava ekspresiju VDR-a u paratireoidnim žlijezdama, pri čemu ne povisuje VDR u crijevu i slabije djeluje na resorpciju kosti. Parikalcitol pojačava i ekspresiju receptora osjetljivog na kalcij (CaSR) u paratireoidnim žlijezdama. Na taj način parikalcitol, inhibicijom proliferacije u paratireoidnim žlijezdama i smanjenjem sinteze i lučenja PTH-a, snižuje razinu PTH-a uz minimalni utjecaj na razinu kalcija i fosfora. Može djelovati i izravno na koštane stanice te održavati volumen kosti i poboljšavati mineralizaciju njene površine. Ispravljanjem odstupanja u razinama PTH-a, uz normalizaciju homeostaze kalcija i fosfora, može se spriječiti ili liječiti metabolička bolest kosti povezana s kroničnom bolesti bubrega.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost injekcija parikalcitola ispitivale su se u 12-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom u 29 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 5 do 19 godina s bubrežnom bolesti u završnoj fazi koji su bili na hemodijalizi. Šestoro najmlađih bolesnika liječenih parikalcitolom imalo je između 5 i 12 godina. Početna doza parikalcitola bila je 0,04 mikrograma/kg 3 puta na tjedan ako je početna vrijednost iPTH-a bila manja od 500 pg/ml ili 0,08 mikrograma/kg 3 puta na tjedan ako je početna vrijednost iPTH-a iznosila ≥ 500 pg/ml. Doza parikalcitola povećavala se u koracima od 0,04 mikrograma/kg ovisno o serumskoj razini iPTH-a, kalcija te umnoška kalcija i fosfora. Ispitivanje je dovršilo 67% bolesnika liječenih parikalcitolom i 14% onih koji su primali placebo. Smanjenje početne vrijednosti iPTH za 30% prilikom dva uzastopna mjerenja opaženo je u 60% ispitanika u skupini koja je primala parikalcitol, u usporedbi s 21% bolesnika iz skupine koja je dobivala placebo. 71% bolesnika iz skupine koja je dobivala placebo isključeno je iz ispitivanja zbog pretjeranog porasta razine iPTH-a. Niti jedan bolesnik u skupini koja je primala parikalcitol ili placebo nije razvio hiperkalcijemiju. Nema dostupnih podataka za bolesnike mlađe od 5 godina.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Farmakokinetika parikalcitola ispitivana je u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega (kronična bolest bubrega stadija 5) u kojih je potrebna primjena hemodijalize. Parikalcitol se primjenjuje u obliku intravenske bolus injekcije. Unutar dva sata nakon primjene doza od 0,04 do 0,24 mikrograma/kg koncentracije

parikalcitola brzo opadaju, a zatim se dalje snižavaju logaritamski linearno uz srednju vrijednost poluvijeka od približno 15 sati. Nije zapažena akumulacija parikalcitola nakon višekratne primjene.

U *in vitro* uvjetima parikalcitol se u velikoj mjeri veže za proteine plazme (> 99,9%), ali ih ne zasićuje u rasponu doza od 1 do 100 ng/ml.

Biotransformacija

Nekoliko nepoznatih metabolita otkriveno je u mokraći i fecesu, pri čemu u mokraći nije bilo mjerljivih koncentracija parikalcitola. Ti metaboliti nisu bili analizirani niti identificirani. Sveukupno na te metabolite otpada 51% radioaktivnosti pronađene u mokraći i 59% radioaktivnosti pronađene u fecesu.

Farmakokinetika parikalcitola u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem (pri dozi od 0,24 µg/kg)		
Parametar	N	Vrijednosti (srednje ± SD)
C _{max} (5 minuta nakon bolus injekcije)	6	1850 ± 664 (pg/ml)
AUC _{0-∞}	5	27 382 ± 8230 (pg•h/ml)
CL	5	0,72 ± 0,24 (l/h)
V _{ss}	5	6 ± 2 (l)

Eliminacija

Zdravim ispitanicima (n=4) ubrizgana je jednokratna intravenska bolus injekcija radioaktivno obilježenog parikalcitola (³H-parikalcitol) u dozi od 0,16 mikrograma/kg. Radioaktivnost u plazmi pripisala se ishodišnom spoju. Parikalcitol se izlučio pretežito hepatobilijarnim putem jer je u fecesu otkriveno 74% radioaktivno obilježene doze, a u mokraći samo 16%.

Posebne populacije

Spol, rasna pripadnost i dob

U ispitivanih odraslih bolesnika nisu zabilježene farmakokinetičke razlike ovisne o spolu ili dobi. Također nisu zapažene farmakokinetičke razlike kao posljedica različite rasne pripadnosti.

Oštećenje funkcije jetre

Koncentracije nevezanog parikalcitola u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre slične su onima u zdravih osoba pa u toj populaciji bolesnika nije potrebno prilagođivati dozu. Nema iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ključni nalazi dobiveni u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u glodavaca i pasa u načelu su pripisani kalcijemijском djelovanju parikalcitola. Učinci koji nisu bili jasno povezani s hiperkalcijemijom uključivali su smanjenje broja leukocita i atrofiju timusa u pasa te promijenjene vrijednosti APTT-a (povišene u pasa, a snižene u štakora). Promjene broja leukocita nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima parikalcitola.

Parikalcitol nije utjecao na plodnost mužjaka ni ženki štakora, a teratogeni učinci nisu zabilježeni ni u štakora ni u kunića. Visoke doze drugih pripravaka vitamina D davane za vrijeme trudnoće u životinja su dovodile do teratogeneze. Primijećeno je da parikalcitol primijenjen u dozama toksičnim za ženku štakora utječe na sposobnost preživljavanja fetusa i značajno povećava perinatalnu i postnatalnu smrtnost mladunčadi.

U nizu *in vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti, parikalcitol se nije pokazao genotoksičnim.

Ispitivanja kancerogenosti u glodavaca nisu pokazala nikakav posebni rizik za uporabu kod ljudi.

Primijenjene doze i/ili razine sistemske izloženosti parikalcitolu bile su tek neznatno veće od terapijskih doza/sistemske izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

etanol (20% v/v)
propilenglikol (30% v/v)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Propilenglikol stupa u interakciju s heparinom i neutralizira njegovo djelovanje. Zemljorotopina za injekciju sadrži propilenglikol kao pomoćnu tvar i ne smije se injicirati kroz istu liniju kao heparin.

6.3. Rok valjanosti

Ampula
Neotvoreno: 2 godine

Bočica
Neotvoreno: 3 godine

Nakon otvaranja, upotrijebiti odmah.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna staklena ampula (tip 1) sadrži 1 ml otopine za injekciju.
Jedna staklena bočica (tip 1) sadrži 1 ml otopine za injekciju.

Pakiranje od 5 ampula s 1 ml otopine za injekciju.
Pakiranje od 5 bočica s 1 ml otopine za injekciju. Bočica je zatvorena gumenim čepom s aluminijskim prstenom i zaštitnom *flip off* kapicom.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije uporabe vizualno pregledati, kako bi se provjerilo da ne sadrže krute čestice i da nisu promijenili boju. Otopina je bistra i bezbojna.

Samo za jednokratnu uporabu. Neuporabljenu otopinu potrebno je ukloniti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie d.o.o.

Strojarska cesta 20
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-799965648

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. rujna 2005.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. rujna 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07.01.2021.