

Sp. zn. sukls183830/2022

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mydrane 0,2 mg/ml + 3,1 mg/ml + 10 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje tropicamidum 0,2 mg, phenylephrini hydrochloridum 3,1 mg a lidocaini hydrochloridum monohydricum 10 mg.

Jedna dávka 0,2 ml roztoku obsahuje tropicamidum 0,04 mg, phenylephrini hydrochloridum 0,62 mg a lidocaini hydrochloridum monohydricum 2 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: sodík (0,59 mg/ 1 dávka, viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, slabě nahnědlý-žlutý roztok, prakticky bez viditelných částic.

pH: 6,9 - 7,5

Osmolarita: 290 - 350 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Mydrane je indikován při operaci šedého zákalu k vyvolání mydriázy a nitrooční anestézie.

Přípravek Mydrane je určen pouze pro dospělé pacienty.

4.2. Dávkování a způsob podání

Podání do přední oční komory. Jedna ampule je určena k jednorázovému podání do oka.

Přípravek Mydrane musí být aplikován očním chirurgem.

Dávkování

Přípravek Mydrane lze použít pouze u pacientů, u kterých byla již v rámci předoperačního vyšetření prokázána dostatečná dilatace pupily po použití lokální mydriatické terapie.

Dospělí:

Do přední oční komory se pomalu aplikuje 0,2 ml přípravku Mydrane pouze jednou injekcí při zahájení chirurgického zákroku.

Zvláštní populace

Starší pacienti:

Úprava dávkování není nutná.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku Mydrane u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena.

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

Vzhledem k nízké dávce a velmi malé systémové expozici (viz bod 5.2) není úprava dávkování nutná (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater:

Vzhledem k nízké dávce a velmi malé systémové expozici (viz bod 5.2) není úprava dávkování nutná.

Způsob podání

Podání do přední oční komory.

Musí být dodržen následující postup:

1. Pět minut před provedením předoperační antiseptické přípravy a první incizí se do oka vkápnou 1 až 2 kapky anestetických očních kapek.
2. Na začátku chirurgického zákroku oční chirurg pomalu aplikuje do přední oční komory pouze jednou injekcí 0,2 ml přípravku Mydrane, postranním nebo hlavním portem.

Pokyny k zacházení s přípravkem před použitím, viz bod 6.6.

4.3. Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky (tropikamid, fenylefrin-hydrochlorid a monohydrát lidokain-hydrochlorid) nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Známá hypersenzitivita na anestetika amidového typu.
- Známá hypersenzitivita na atropinové deriváty.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění:

Doporučená dávka přípravku Mydrane je 0,2 ml, žádná další dávka se nemá aplikovat, jelikož nebyl prokázán žádný další signifikantní účinek a byla pozorována zvýšená ztráta endoteliálních buněk (viz také bod 4.9).

Při doporučeném dávkování přípravku Mydrane nebyla hlášena korneální endoteliální toxicita, přesto, vzhledem k omezeným údajům, nelze toto riziko vyloučit.

S přípravkem Mydrane nejsou žádné klinické zkušenosti u:

- pacientů léčených inzulinem nebo s nekontrolovaným diabetem,
- pacientů s onemocněním rohovky, zejména těch s koexistujícím endoteliálním buněčným poškozením,

- pacientů s uveitidou v anamnéze,
- pacientů s abnormalitami pupily nebo přítomným očním poraněním,
- pacientů s velmi tmavými duhovkami,
- pacientů, u kterých je operace šedého zákalu kombinována s transplantací rohovky.

S přípravkem Mydrane nejsou zkušenosti u pacientů s rizikem syndromu plovoucí duhovky. U těchto pacientů může být vhodnější postupná dilatace pupily zahájená podáváním mydriatických očních kapek.

Během operace šedého zákalu nejsou klinické zkušenosti s přípravkem Mydrane u pacientů léčených lokálními mydriatiky a u kterých se během operace objeví konstriktce pupily (nebo dokonce mióza).

Přípravek Mydrane není, vzhledem k vasokontrikčnímu účinku fenylefrinu, doporučen u pacientů, u kterých je operace šedého zákalu kombinována s vitrektomií.

Přípravek Mydrane není doporučen u pacientů s mělkou přední komorou nebo s anamnézou akutního záchvatu glaukomu s úzkým úhlem.

Použití přípravku Mydrane u pacientů s mělkou přední komorou, anamnézou akutního záchvatu glaukomu s úzkým úhlem a/nebo nedostatečnou dilatací zornice může zvýšit riziko iridokély a syndromu vlající duhovky.

Zvláštní opatření pro použití:

U přípravku Mydrane nebyly detekovány nebo byly prokázány velmi nízké systémové koncentrace léčivých látek (viz bod 5.2). Jelikož systémové účinky fenylefrinu a lidokainu jsou závislé na dávce, je jejich výskyt při použití přípravku Mydrane nepravděpodobný. Přesto jejich riziko nelze vyloučit a je třeba mít na paměti, že:

- Fenylefrin má sympatomimetický účinek, který může mít vliv na pacienty s hypertenzí, srdečním onemocněním, hypertyreózou, aterosklerózou nebo onemocněním prostaty a na všechny pacienty, u kterých je kontraindikováno systémové podání presorických aminů.
- Lidokain je třeba používat s opatrností u pacientů s epilepsií, myastenii gravis, s poruchami srdečního vedení, městnavým srdečním selháním, bradykardií, těžkým šokem, poruchou dýchání nebo poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu nižší než 10 ml/min.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S přípravkem Mydrane nebyly provedeny žádné studie interakcí. Jelikož se očekává velmi nízká systémová expozice (viz bod 5.2), systémové interakce jsou nepravděpodobné.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici nejsou dostatečné údaje o podávání fenylefrinu a tropikamidu u těhotných žen. Studie na zvířatech jsou s ohledem na účinek na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj nedostatečné.

Ačkoli studie na zvířatech neprokázaly škodlivý vliv na plod, lidokain prochází placentou a nemá se během těhotenství podávat.

Přestože je očekávaná systémová expozice zanedbatelná, nelze ji vyloučit. Proto nemá být přípravek Mydrane během těhotenství používán.

Kojení

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se vylučování fenylefrinu a tropikamidu do mateřského mléka. Fenylefrin je však při perorálním podání špatně vstřebatelný, absorpce u kojence by tak byla zanedbatelná. Na druhé straně, kojenci mohou být velmi citliví na anticholinergika, a i přes nepatrnou systémovou expozici se použití tropikamidu u kojících žen nedoporučuje.

Malé množství lidokainu je vylučováno do mateřského mléka a existuje proto možnost alergické reakce u kojence.

Proto nemá být přípravek Mydrane během kojení používán.

Fertilita

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se vlivu přípravku Mydrane na mužskou a ženskou fertilitu.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Mydrane má, vzhledem k svému mydriatickému působení, mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Proto po operaci šedého zákalu za použití injekce přípravku Mydrane musí být pacient poučen, aby neřídil ani neobsluhoval stroje, dokud porucha vidění přetrvává.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky byly hlášeny při použití přípravku Mydrane v klinických studiích (viz bod 5.1). Většinou šlo o poruchy oka s mírnou až středně závažnou intenzitou.

Souhrn bezpečnostního profilu:

Ruptura zadního pouzdra čočky a cystoidní makulární edém jsou dobře známé komplikace objevující se během a po operaci šedého zákalu. Mohou se vyskytnout méně často (méně než u 1 ze 100 pacientů).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků:

Nežádoucí účinky jsou rozříděny podle četnosti výskytu následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky, hlášené v klinických studiích, jsou seřazeny v následující tabulce podle tříd orgánových systémů, v každé skupině četností pak podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému	Méně časté	Bolest hlavy

<i>Poruchy oka</i>	Méně časté	Keratitida, cystoidní makulární edém, zvýšení nitroočního tlaku, ruptura zadního pouzdra čočky, překrvení oka
<i>Cévní poruchy</i>	Méně časté	Hypertenze

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
 Šrobárova 48
 100 41 Praha 10
 Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Systemový účinek

Vzhledem k jednorázovému použití a předpokládané nízké systémové expozici přípravku Mydrane, se riziko systémových účinků v důsledku předávkování neočekává.

Příznaky předávkování fenylefrinem při očním podání budou pravděpodobně příznaky vyplývající ze systémové absorpce, včetně extrémní únavy, pocení, závratí, zpomalení srdečního rytmu a kómatu.

Jelikož závažná toxická reakce na fenylefrin má rychlý nástup a krátké trvání, léčba je v první řadě symptomatická. Doporučuje se okamžitá injekce rychle účinkujícího alfa-adrenergního blokátoru, např. fentolaminu (dávka 2 až 5 mg i.v.).

Příznaky předávkování tropikamidem při očním podání zahrnují bolest hlavy, zrychlený tep, sucho v ústech, suchou kůži, neobvyklou ospalost a návaly horka.

Systemové účinky se u tropikamidu neočekávají. Pokud by se při předávkování vyskytly lokální účinky, např. přetrvávající mydriáza, je třeba aplikovat pilokarpin nebo 0,25% w/v fysostigmin.

V případě nadměrné absorpce lidokainu do krevního oběhu mohou příznaky zahrnovat účinky na CNC (např. křeče, bezvědomí a možnou zástavu dýchání) a kardiovaskulární účinky (např. hypotenzi, útlum srdeční činnosti, bradykardii a možnou srdeční zástavu).

Léčba pacientů, u kterých se projevila systémová toxicita lidokainu, zahrnuje zástavu křečí a zajištění adekvátní ventilace kyslíkem, v případě potřeby asistovanou nebo kontrolovanou ventilací (respirací).

Lokální účinky

Předávkování může způsobit ztrátu endotelových buněk (viz body 4.4 a 5.1).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Mydriatika a cykloplegika, tropikamid, kombinace
ATC kód: S01FA56

Mydrane je injekční roztok určený k podání do přední oční komory, který obsahuje kombinaci dvou syntetických mydriatik (tropikamid - anticholinergikum a fenylefrin - alfa-sympatomimetikum) a jednoho lokálního anestetika (monohydrát lidokain-hydrochlorid).

Mechanismus účinku:

Fenylefrin je přímo působící sympatomimetikum. Vyvolává mydriázu stimulací alfa-adrenergických receptorů m. dilatator pupillae (kontrakce m. dilatator pupillae vede k dilataci zornice). Nemá téměř žádný cykloplegický účinek.

Tropikamid je parasympatolytikum, které po navázání blokuje M4 muskarinové receptory v očních svalech. To brání m. sphincter pupillae a m. ciliaris odpovídat na cholinergní stimulaci. Tak dochází k dilataci pupily a paralýze m. ciliaris (cykloplegii).

Lidokain je lokální anestetikum amidového typu. Inhibuje reflux iontů, nutný k iniciaci a vedení impulzů, čímž stabilizuje neuronální membránu.

Farmakodynamické účinky

Ačkoli tropikamid v monoterapii vyvolá mydriázu i cykloplegii, při současném použití sympatomimetika, jako je fenylefrin, dochází k dalšímu mydriatickému účinku. Tato synergická kombinace je často předepisována k dosažení maximální dilatace pupily při operaci katarakty.

Během fáze II klinické studie bylo dosaženo před injekcí viskoelastické látky průměrně 95% dilatace během 30 sekund po aplikaci 200 mikrolitrů přípravku Mydrane do přední oční komory. Pozorovaná velikost pupily během fáze II a III klinických studií je uvedena v následující tabulce (pacienti, kterým byla podána jedna injekce přípravku Mydrane v dávce 200 mikrolitrů do přední oční komory):

	Fáze studie II, n=24		Fáze studie III, n=181	
	Během 30 sekund po injekci přípravku Mydrane	Po aplikaci přípravku Mydrane a následné injekci viskoelastické látky	Po aplikaci přípravku Mydrane a následné injekci viskoelastické látky	Těsně před IOL injekcí
Velikost pupily (mm)				
Průměr (SD)	6,7 (0,7)	7,7 (0,7)	7,8 (0,8)	7,9 (0,9)
Medián	6,7	7,7	7,8	7,9

Ve studii fáze III, po jedné injekci 200 mikrolitrů přípravku Mydrane a injekci viskoelastické látky (těsně před kapsulorexi), byla u 86,7 % pacientů velikost pupily nejméně 7 mm. V těchto klinických studiích fáze II a III byla mydriáza po použití přípravku Mydrane prokázána jako stabilní až do konce chirurgického zákroku. Návrat k normální velikosti pupily nastal po 5-7 hodinách.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost:

Mydriatický a anestetický účinek přípravku Mydrane byl hodnocen ve fázi III multicentrické randomizované otevřené studie ve srovnání se standardní topickou léčbou (fenylefrin a tropikamid) u 555 pacientů podstupujících operaci katarakty. Průměr pupily byl po lokální mydriatické aplikaci ≥ 7 mm. 5 minut a 1 minutu před operací byl u obou skupin podán tetrakain 1% oční kapky.

Mydriáza:

Neinferiorita přípravku Mydrane vůči referenční léčbě (tropikamid 0,5% oční kapky a fenylefrin 10% oční kapky, aplikace jedné kapky každého přípravku 3x před operací) byla prokázána pro primární a koprimary kritéria účinnosti v mITT populaci (viz tabulka níže):

mITT populace	Mydrane	Referenční léčba	Rozdíl (%) mezi skupinami (Mydrane - Referenční) [95% CI]
Primární kritéria účinnosti	N=268	N=281	4,2
Počet (%) responderů*	265 (98,9)	266 (94,7)	[-4,2 ; 12,6]
95% CI	[96,8 ; 99,8]	[91,3 ; 97,0]	
Koprimary kritéria účinnosti	N=250	N=261	4,1
Počet (%) responderů **	246 (98,4)	246 (94,3)	[-4,5 ; 12,8]
95% CI	[96,0 ; 99,6]	[90,7 ; 96,7]	

* Responder byl definován jako pacient, u kterého byla kapsulorexe provedena bez použití další mydriatické léčby

** Responder byl definován jako pacient, u kterého byla kapsulorexe provedena bez použití další mydriatické léčby a u kterého byla velikost pupily těsně před kapsulorexi $\geq 5,5$ mm.

Během fáze III byl aplikován přípravek Mydrane 268 pacientům, 197 pacientům byla aplikována jedna injekce 200 mikrolitrů do přední oční komory, 71 pacientům byla aplikována ještě další injekce 100 mikrolitrů do přední oční komory, která ale neměla žádný významný další účinek a po které byla pozorována zvýšená ztráta endotelových buněk (viz také bod 4.9).

Analýza údajů pacientů, kterým byla aplikována jedna injekce 200 mikrolitrů do přední oční komory, u kterých byla kapsulorexe provedena bez použití další mydriatické léčby a u nichž velikost pupily před kapsulorexi byla více než 6 mm, je uvedena v následující tabulce.

	Mydrane 200 mikrolitrů	Referenční léčba	Rozdíl (%) mezi skupinami (Mydrane 200 mikrolitrů - Referenční) [95% CI]
N	N=181	N=261	
Počet (%) pacientů bez další mydriatické léčby a s velikostí pupily těsně před kaspulorexí > 6 mm 95% CI	180 (99,4) [97,0; 100,0]	246 (94,3) [90,7; 96,7]	5,2 [-4,3; 14,6]

Anestézie:

Před intraokulární injekcí byl komfort pacienta statisticky významně lepší při použití přípravku Mydrane ($p=0,034$) a nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi skupinami v dalších úsecích operace (před injekcí viskoelastické látky, kaspulorexí a injekcí cefuroximu).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Pro přípravek Mydrane nejsou dostupné žádné oční farmakokinetické údaje.

Po injekci přípravku Mydrane do přední oční komory patnácti pacientům podrobujícím se operaci katarakty byly koncentrace léčivých látek v plazmě 2, 12 a 30 minut po aplikaci srovnány se standardní topickou léčbou (fenylefrin 10% oční kapky a tropikamid 0,5% oční kapky). Pokud jde o tropikamid, byli všichni pacienti ve skupině s přípravkem Mydrane pod limitem detekce ($< 0,1$ ng/ml), zatímco v referenční skupině byla hladina u všech pacientů nad limitem. Hladina fenylefrinu (hladina detekce $< 0,1$ ng/ml) byla nedetekovatelná u všech pacientů ve skupině s přípravkem Mydrane s výjimkou 2 (maximum 0,59 ng/ml), zatímco u referenční skupiny byla u všech pacientů nad limitem detekce (maximum 1,42 ng/ml). Plazmatické koncentrace lidokainu byly naměřeny u všech pacientů ve skupině s přípravkem Mydrane s nejvyšší koncentrací 1,45 ng/ml (pod hladinou vyvolávající systémové účinky: mezi 1 500 a 5 000 mikrogramů/ml).

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U králíků byla oční snášenlivost po jedné aplikaci 200 mikrolitrů přípravku Mydrane do přední oční komory s výplachem nebo bez něho (šterbinová lampa, Tyndallův jev, tloušťka rohovky, hustota buněk v endotelu, elektoretinografie a histologie) velmi dobrá po dobu 7 dnů po podání.

Známky oční nesnášenlivosti byly pozorovány pouze u složení s vyšší koncentrací 3 léčivých látek (5násobná a vyšší koncentrace než v přípravku Mydrane). Nejvyšší testovaná koncentrace (10x vyšší) zvýšila tloušťku rohovky a vyvolala závažné oční změny, kvůli kterým bylo jedno zvíře 3. den utraceno.

Systémová toxicita fixní kombinace fenylefrinu, tropikamidu a lidokainu nebyla studována.

Přesto, vzhledem k prokázané oftalmologické bezpečnosti tří individuálních substancí a použití přípravku Mydrane pouze v jedné injekci do přední oční komory, se žádné zvláštní riziko kombinace neočekává.

Podobně nebyla hodnocena farmakologická bezpečnost, genotoxicita a reprodukční toxicita jednotlivých substancí fixní kombinace. U králíků podání fenylefrinu (12,5 mg/kg, s.c.) způsobilo snížený průtok krve uterem (86,8% snížení asi za 15 minut), a tak byl prokázán fetotoxický a teratogenní účinek. U lidokainu nebyl ve studiích embryonálního/fetálního vývoje u potkanů a králíků žádný teratogenní účinek pozorován. Embryotoxicita a snížení postnatálního přežití byly pozorovány pouze u dávek toxických pro matku. Lidokain rovněž nebyl genotoxický.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Chlorid sodný, dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dinatrium-edetátu, voda na injekci.

6.2. Inkompatibility

V literatuře a v klinických studiích nebyly hlášeny žádné inkompability léčivých látek přípravku s nejčastěji užívanými přípravky při operaci katarakty. Kompatibilita s viskoelastickými látkami byla potvrzena farmaceutickým testem interakce.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Jeden blistr z papíru/PVC obsahující 1ml sterilní ampulku z hnědého skla (třída I) naplněnou 0,6 ml injekčního roztoku. Druhý blistr obsahující 5mikronovou sterilní jehlu s filtrem. Krabička s 1, 20 a 100 sterilními ampulkami spolu s 1, 20 a 100 5mikronovými sterilními jehlami s filtrem.

Souprava obsahující jeden blistr z papíru/PVC s 1ml sterilní ampulkou z hnědého skla (třída I) naplněnou 0,6 ml injekčního roztoku a 5mikronovou sterilní jehlou s filtrem. Krabička s 1, 20 a 100 soupravami (tj. blistr se sterilní ampulkou a sterilní jehlou s filtrem).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému podání do oka.

Použijte okamžitě po prvním otevření ampulky.

Pouze pro soupravu (blistr obsahující ampulku i jehlu): štítek z blistru nalepte do pacientovy zdravotní dokumentace.

Varování: Nepoužívejte, pokud je blistr nebo odlupovací vrstva zničena nebo zlomena. Otvírejte pouze v aseptickém prostředí. Obsah blistru je sterilní.

Roztok musí být vizuálně zkontrolován a může být použit pouze, pokud je čirý, slabě nahnědlý-žlutý, prakticky bez viditelných částic.

Přípravek Mydrane musí být aplikován injekcí do přední komory oční, očním chirurgem v doporučeném aseptickém prostředí pro operaci katarakty.

Při přípravě injekce do přední komory oční dodržujte následující pokyny:

1. Zkontrolujte neotevřený blistr, zda je neporušený. Odloupnutím blistr otevřete v aseptických podmínkách, aby byla zaručena sterilita obsahu.
 2. Rozlomením otevřete sterilní ampulku obsahující přípravek. Při otvírání OPC ampulky (one-point-cut) v označeném zářezu postupujte následovně: Držte dolní část ampulky s palcem směřujícím k barevně označenému bodu. Uchopte vrchní část ampulky druhou rukou, opět palcem směrem k barevnému bodu, a zatlačte dozadu. Tak se ampulka v označeném zářezu rozlomí.
 3. Upevněte sterilní jehlu s 5-mikronovým filtrem (součástí balení) na sterilní stříkačku. Sejměte kryt z jehly a natáhněte nejméně 0,2 ml injekčního roztoku z ampulky do stříkačky.
 4. Odpojte jehlu od stříkačky a nahrad'te ji kanylou vhodnou k aplikaci do přední komory oka.
 5. Opatrně odstraňte vzduch ze stříkačky. Objem upravte na 0,2 ml. Stříkačka je připravená k použití.
 6. Pomalu aplikujte 0,2 ml roztoku do přední komory oka, pouze jednou injekcí, postranním nebo hlavním portem.
 7. Po použití zlikvidujte zbylý injekční roztok. Neponechávejte jej k možnému dalšímu použití.
- Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Použité jehly zlikvidujte v kontejneru pro ostré předměty.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Laboratoires THEA,
12, rue Louis Blériot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
Francie

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

64/399/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 8. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 15. 10. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 9. 2023