

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MARCAINE SPINAL 5 mg/ml soluție injectabilă  
MARCAINE SPINAL HEAVY 5 mg/ml soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție injectabilă conține clorhidrat de bupivacaină monohidrat 5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă  
Soluție limpede, incoloră

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Marcaine Spinal și Marcaine Spinal Heavy sunt indicate pentru anestezia intratecală (subarahnoidiană sau spinală) în intervențiile chirurgicale și obstetricale.

Marcaine Spinal este indicat pentru intervenții chirurgicale la nivelul membrului inferior, inclusiv chirurgia șoldului, cu durată de 1,5 – 4 ore.

Marcaine Spinal Heavy este indicată pentru chirurgie la nivelul abdomenului inferior (inclusiv cezariană), chirurgie urologică sau la nivelul membrelor inferioare, inclusiv chirurgia șoldului, cu durată de 1,5 – 3 ore (vezi și pct. 4.2).

Marcaine Spinal și Marcaine Spinal Heavy sunt indicate la adulți și copii de toate vârstele.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Marcaine Spinal și Marcaine Spinal Heavy soluție injectabilă se administrează de către personal medical, în cea mai mică doză posibilă care asigură o anestezie adecvată, sub o atență supraveghere medicală, la adulți și copii de orice vârstă.

#### Adulți și copii cu vârste peste 12 ani

Experiența clinicianului și evaluarea stării clinice a pacientului sunt importante în calcularea dozei necesare. Trebuie folosită cea mai mică doză necesară pentru o anestezie adecvată. Pot exista variații individuale

referitoare la debutul și durata anesteziei, iar măsura difuziei anesteziei poate fi dificil de anticipat, dar va fi afectată de volumul de medicament folosit, în special în cazul soluției izobare (simple).

### **Doze recomandate**

Pentru anestezie intratecală în vederea intervenției chirurgicale:  
2-4 ml (10-20 mg clorhidrat de bupivacaină).

Doza trebuie redusă la vârstnici și la pacientele în ultimele luni de sarcină (vezi pct. 4.4).

### **Nou-născuți, copii și adolescenți cu greutate sub 40 kg**

Marcaine Spinal și Marcaine Spinal Heavy pot fi utilizate la copii.

Una dintre diferențele între copiii mici și adulți este volumul relativ mare de LCR la nou născuți și copii mici, necesitând o doză relativă mare/kg pentru a produce același nivel de bloc, comparativ cu adulții.

Procedurile privind anestezia regională la copii trebuie efectuate de către medici cu experiență care sunt obișnuiți cu această populație și cu tehnica necesară.

Dozele din tabelul de mai jos trebuie privite ca recomandări pentru utilizarea la copii. Pot apărea variații individuale. Ghidurile standard trebuie consultate în privința factorilor ce afectează tehnicile de obținere a blocurilor specifice și pentru necesitățile diferiților pacienți. Trebuie utilizată cea mai mică doză posibilă care asigură o anestezie adecvată.

### **Dozele recomandate la nou-născuți, copii și adolescenți**

<b>Masa corporală (kg)</b>	<b>Doză (mg/kg)</b>
<5	0,40-0,50
5-15	0,30-0,40
15-40	0,25-0,30

Difuzia anesteziei obținută cu Marcaine Spinal Heavy depinde de mai mulți factori, inclusiv de volumul de soluție administrat și de poziția pacientului în timpul și după administrarea injecției.

Atunci când se injectează în spațiul intervertebral L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>, cu pacientul în poziție șezândă, 3 ml de Marcaine Spinal Heavy difuzează până la nivelul segmentelor T<sub>7</sub>-T<sub>10</sub>. Dacă pacientul se află în clinostatism, apoi este ridicat, difuzia anesteziei se face până la nivelul segmentelor spinale T<sub>4</sub>-T<sub>7</sub>. Trebuie înțeles faptul că intensitatea anesteziei obținută cu orice agent anestezic local nu poate fi anticipată pentru niciun pacient. Se recomandă ca administrarea injectabilă să se facă la un nivel situat sub segmentul L<sub>3</sub>.

Efectele administrării a mai mult de 4 ml de Marcaine Spinal Heavy nu au fost încă studiate și, de aceea, aceste cantități nu sunt recomandate.

### **4.3 Contraindicații**

Marcaine Spinal și Marcaine Spinal Heavy sunt contraindicate la pacienții cu hipersensibilitate la anestezice locale cu structură amidică sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Anestezia intratecală, indiferent de anestezicul utilizat, are anumite contraindicații generale, inclusiv:

- Afecțiuni active ale sistemului nervos central, cum ar fi meningită, poliomielită, hemoragie intracraniană, degenerare combinată subacută a măduvei spinării asociată anemiei pernicioase, precum și tumori cerebrale sau spinale.
- Stenoză spinală și boli active ale coloanei vertebrale (de exemplu spondilită, tuberculoză, tumori) sau traumatisme recente (de exemplu fracturi).
- Septicemie.
- Infecție cutanată purulentă la locul puncției lombare sau al zonei învecinate.
- Șoc cardiogen sau hipovolemic.

- Tulburări de coagulare sau tratamente anticoagulante curente.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Administrarea anestezicului trebuie făcută sub supraveghere; la apariția primului semn de toxicitate, administrarea trebuind întreruptă.

Este necesar să fie disponibile echipament medical, medicamente, precum și personal instruit pentru a acorda asistența medicală în situațiile de urgență.

Abordul intravenos, de ex. pentru perfuzia intravenoasă, trebuie realizat înainte de debutul anesteziei intratecale. Medicul specialist responsabil trebuie să își ia toate măsurile de precauție necesare pentru a evita injectarea intravasculară și trebuie să fie instruit corespunzător și familiarizat cu diagnosticul și tratamentul reacțiilor adverse, toxicității sistemice și altor complicații. Administrarea anestezicului local trebuie oprită imediat dacă apar semne de toxicitate acută sau de bloc rahidian total (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Administrarea unor doze mai mari decât cele recomandate sau injectarea intravenoasă accidentală rapidă pot provoca reacții toxice.

Marcaine Spinal și Marcaine Spinal Heavy *soluție injectabilă* se administrează cu precauție la pacienții cu blocuri atrio-ventriculare de grad II sau III, deoarece anestezicele locale determină scăderea capacității de conducere a miocardului.

De asemenea, este necesară precauție specială și la pacienții vârstnici, la cei cu boli hepatice severe, cu afectare severă a funcției renale, când se recomandă doze mai scăzute.

În cadrul anesteziei spinale, mai ales la femeile însărcinate, există riscul apariției unor blocuri neuromusculare majore, cu paralizia mușchilor intercostali și a diafragmului.

Pacienți tratați cu medicamente antiaritmice din clasa a III-a (de exemplu amiodarona) trebuie monitorizați cu atenție și trebuie luată în considerare monitorizarea EKG, deoarece efectele cardiace ale bupivacainei și ale antiaritmicelelor din clasa a III-a pot fi aditive.

Atingerea unor concentrații sanguine mari de bupivacaină, ca majoritatea anestezicelor locale, poate provoca efecte toxice acute cardiovasculare și la nivelul sistemului nervos central. Acest lucru este valabil în special după administrarea intravasculară accidentală. Apariția aritmiilor ventriculare, a fibrilației ventriculare, a colapsului cardiovascular subit și a decesului a fost raportată în asociere cu concentrații sistemice mari de bupivacaină. Totuși, în cazul dozelor utilizate în mod normal pentru anestezia spinală sunt mai puțin frecvente concentrațiile sistemice mari.

Un efect secundar mai puțin frecvent, dar periculos, al anesteziei spinale este blocarea spinală întinsă sau totală, care duce la deprimare cardiovasculară și la deprimare respiratorie. Deprimarea cardiovasculară este determinată de blocarea simpatică extinsă, ce poate duce la hipotensiune arterială și bradicardie sau chiar la stop cardiac. Deprimarea respiratorie poate fi determinată de blocarea inervației mușchilor respiratorii, inclusiv a diafragmului.

Există un risc crescut de blocare spinală întinsă sau totală la pacienții vârstnici și la pacientele aflate în ultimele stadii ale sarcinii. De aceea, la acești pacienți trebuie redusă doza.

La pacienți cu valori scăzute ale tensiunii arteriale sau pacienții aflați în tratament antihipertensiv există riscul scăderii bruște a tensiunii arteriale, în urma anesteziei spinale, care poate duce la o scădere a tensiunii arteriale și la bradicardie. Riscul poate fi redus prin administrarea intravenoasă de soluții coloidale sau de soluții de cristaloi. Scăderea tensiunii arteriale trebuie tratată imediat, de exemplu cu efedrină 5-10 mg intravenos, repetată în funcție de necesități.

Este necesară administrarea cu precauție a medicamentelor Marcaine Spinal soluție injectabilă și Marcaine Spinal Heavy soluție injectabilă la pacienți cu scleroză multiplă, hemiplegie, paraplegie și tulburări neuromusculare, din cauza riscului de agravare a acestor boli în urma anesteziei spinale.

Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență hepatică, hipoxie, hiperpotasiemie sau acidoză, precum și cu antecedente de hipertermie malignă.

Bupivacaina trebuie utilizată cu precauție împreună cu alte anestezice locale sau cu alte medicamente care au o structură asemănătoare cu cea a anestezicelor locale, adică medicamentele antiaritmice din clasa IB, deoarece efectele toxice sunt aditive.

Deoarece anestezicele locale cu structură amidică se excretă în laptele matern în cantități foarte mici, se recomandă prudență la administrarea produsului în perioada de alăptare.

În cazul unui efect anestezic inefficient, o nouă administrare a medicamentului trebuie să se facă prin injectarea la un alt nivel și cu un volum mai mic. O cauză a absenței efectului poate fi distribuția intratecală scăzută a medicamentului, situație ce poate fi ameliorată prin schimbarea poziției pacientului.

Anestezia intratecală poate duce la hipotensiune arterială și bradicardie. Riscul unor astfel de efecte pot fi reduse, de exemplu prin injectarea unui vasopresor. Hipotensiunea arterială trebuie tratată prompt cu un simpatomimetic intravenos, repetat dacă este necesar.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Bupivacaina trebuie utilizată cu prudență la pacienții care primesc alte anestezice locale sau substanțe cu structură asemănătoare, de exemplu anumite antiaritmice cum sunt lidocaina și mexiletina, deoarece efectele lor toxice sistemice sunt aditive.

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile specifice cu anestezicele locale și medicamentele antiaritmice din clasa a III-a (de exemplu cu amiodaronă), dar se recomandă precauție (Vezi pct. 4.4.).

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Bupivacaina traversează placenta însă nu există riscuri cunoscute pentru făt ca urmare a utilizării în timpul sarcinii. Cu toate acestea, trebuie reținut faptul că doza trebuie să fie redusă la pacientele aflate în ultimele stadii ale sarcinii (vezi de asemenea pct. 4.4.).

##### Alăptarea

Bupivacaina se excretă în lapte matern în cantități foarte mici, dar pare improbabil să existe un risc de afectare a copilului în cazul dozelor terapeutice. Totuși, se recomandă prudență la administrarea produsului în perioada de alăptare.

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

Marcaine Spinal și Marcaine Spinal Heavy soluție injectabilă au o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, datorită posibilității bupivacainei de a influența tranzitoriu motricitatea și coordonarea.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Generale

Profilul de siguranță pentru Marcaine Spinal și Marcaine Spinal Heavy este similar cu cel al altor anestezice locale cu durată lungă de acțiune care se administrează pentru anestezia intratecală.

##### Reacții adverse

<b>Foarte frecvente</b> (>1/10)	<i>Tulburări cardiace</i>	Hipotensiune arterială, bradicardie
	<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Greută
<b>Frecvente</b> (>1/100<1/10)	<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Cefalee post-puncție durală
	<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Vărsături
	<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Retenție urinară, incontinență urinară
<b>Mai puțin frecvente</b> (>1/1000<1/100)	<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Parestezii, pareză, disestezie
	<i>Tulburări ale sistemului muscular, țesutului conjunctiv și osos:</i>	Slăbiciune musculară, durere lombară
<b>Rare</b> (<1/1000)	<i>Tulburări cardiace:</i>	Stop cardiac
	<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	Reacții alergice, șoc anafilactic
	<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Bloc total rahidian neintenționat, paraplegie, paralizie, neuropatie, arahnoidită
	<i>Tulburări respiratorii:</i>	Deprimare respiratorie

Este dificil de diferențiat între reacțiile adverse cauzate de medicamentul *per se* și efectele fiziologice ale blocadei nervoase (de exemplu hipotensiune arterială, bradicardie, retenție urinară temporară), rezultatele directe (de exemplu hematom rahidian) sau indirecte (de exemplu meningită, abces epidural) ale puncției și efectele asociate pierderii de lichid cefalorahidian (de exemplu cefalee post-puncție durală).

### **Toxicitate sistemică acută**

Nu este de așteptat ca administrarea de Marcaine Spinal și Marcaine Spinal Heavy conform recomandărilor să fie urmată de niveluri plasmatiche atât de crescute încât să determine reacții toxice sistemice. Cu toate acestea, dacă se administrează concomitent și alți agenți anesteziici locali, efectele toxice sunt aditive și pot determina reacții toxice sistemice.

Toxicitatea sistemică se asociază rareori cu rahianestezia, dar poate să apară după administrări accidentale intravasculare. Reacțiile adverse sistemice sunt caracterizate de parestezii la nivelul limbii, senzație de confuzie, amețeli și tremor, urmate de convulsii și afectare cardiovasculară.

### **Tratamentul toxicității sistemice acute**

Nu este necesar niciun tratament în cazul simptomelor ușoare de toxicitate sistemică, dar dacă apar convulsii este important să se asigure o ventilație adecvată cu oxigen și oprirea convulsiilor, dacă acestea durează mai mult de 15-30 secunde. Se administrează oxigen pe mască și se realizează respirație asistată sau controlată, dacă este necesar. Convulsiile pot fi oprite prin administrarea în injecție intravenoasă a 100-150 mg de tiopental sau 5-10 mg diazepam. Altă opțiune de tratament este administrarea intravenoasă a 50-100 mg de succinilcolină, dar numai dacă medicul specialist are abilitatea de a efectua o intubație endotraheală și de a controla un pacient complet paralizat.

Blocul rahidian înalt sau total urmat de paralizie respiratorie trebuie tratat prin asigurarea și menținerea permeabilității căilor aeriene și oxigenoterapie prin ventilație asistată sau controlată.

Pentru tratamentul hipotensiunii arteriale trebuie utilizate medicamente vasopresoare, de exemplu 10-15 mg de efedrină administrată intravenos, în mod repetat până la atingerea valorii adecvate a tensiunii arteriale. Administrarea intravenoasă cu ritm rapid de soluții, atât de electroliți cât și coloidale, poate să refacă nivelul tensiunii arteriale.

### **Copii și adolescenți**

Reacțiile adverse la copii și adolescenți sunt similare cu cele prezentate de adulți, însă la copii semnele precoce ale toxicității anesteziei locale pot fi dificil de detectat în cazurile în care blocul este atins în timpul sedării sau anesteziei generale.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478 - RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

La doza utilizată în anestezia spinală, care este mică ( $\leq 20\%$  din doza utilizată pentru anestezia epidurală), este improbabil riscul de supradozaj, însă *MARCAINE SPINAL soluție injectabilă* poate provoca efecte toxice acute cardiovasculare și la nivelul sistemului nervos central, dacă este administrat în doze mari și mai ales dacă se administrează intravascular accidental.

În cazul administrării concomitente cu alte anestezice locale, pot apărea efecte toxice sistemice, deoarece efectele toxice sunt aditive.

Nu există un antidot specific pentru bupivacaină; tratamentul supradozajului este de susținere a funcțiilor vitale și simptomatic.

În cazurile de blocare spinală totală, trebuie asigurată ventilarea adecvată (căi aeriene libere, oxigenoterapie, intubație și ventilație controlată dacă este necesar). Dacă se înregistrează o scădere a tensiunii arteriale trebuie administrat un vasopresor (de preferat cu efect inotrop pozitiv), de ex. efedrină 5-10 mg intravenos. Dacă apar semne de toxicitate sistemică acută, administrarea de anestezice locale trebuie întreruptă imediat. Tratamentul trebuie să mențină o bună ventilație, oxigenare și circulație. Întotdeauna trebuie să se administreze oxigen, cu asistare ventilatorie, dacă este necesar.

În cazul în care convulsiile nu încetează spontan în 15-20 secunde, trebuie administrat intravenos tiopentonă sodică 1-3 mg/kg pentru ameliorarea ventilației sau diazepam 0,1 mg/kg intravenos (are o acțiune mai lentă). Convulsiile prelungite constituie un pericol pentru respirația și oxigenarea pacientului. Injectarea de miorelaxante (de exemplu suxametoniu 1 mg/kg) creează condiții mai favorabile pentru ventilația și oxigenarea pacientului, dar necesită experiență cu intubația traheală și ventilația controlată. În caz de scădere a tensiunii arteriale/bradicardie, trebuie administrat un vasopresor (de exemplu efedrină 5-10 mg intravenos, care poate fi repetată după 2-3 minute).

În caz de stop circulator, trebuie efectuată imediat resuscitarea cardio-pulmonară. Este importantă menținerea unei bune oxigenări, respirații și circulații și tratarea acidozei.

La copii, dozele administrate pentru tratamentul toxicității sistemice trebuie să fie proporționale cu vârsta și cu greutatea corporală.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: anestezice locale, amide, codul ATC: N01BB01.

Mecanism de acțiune

Clorhidratul de bupivacaină monohidrat este un anestezic local de tip amidă, asemănător lidocainei, dar cu acțiune mai lungă.

Bupivacaina blochează reversibil conducerea impulsurilor nervoase, prin blocarea canalelor rapide ale ionilor de sodiu de la nivelul membranelor nervilor. Crește pragul de excitabilitate și inhibă procesul de depolarizare, până la împiedicarea dezvoltării potențialului de acțiune cu blocarea impulsului nervos.

Propagarea anesteziei se realizează în funcție de tipul fibrei nervoase, diametru, mielinizare, astfel primele sunt fibrele simpatice, apoi cele termice și dureroase, apoi cele tactile și propioceptive, iar ultimele fiind abolite fibrele somatice motorii.

Debutul abolirii senzoriale este foarte rapid, în mai puțin de un minut, blocarea fibrelor motorii și nivelul maxim al anesteziei spinale este atins în 15 minute. Durata blocării senzoriale este în medie de 2 ore, iar a funcției motorii de 3 ore jumătate.

Marcaine Spinal este conceput pentru anestezia spinală. Marcaine Spinal soluție injectabilă are o densitate relativă de 1,004 la 20°C (echivalent cu 1,000 la 37°C), iar distribuția este influențată de gravitație doar în mică măsură.

Pentru administrare la nivel spinal, se utilizează o doză mică, care duce la o concentrație relativ scăzută și la o durată scurtă a efectului. Marcaine Spinal soluție injectabilă (nu conține glucoză) produce o blocare mai puțin predictibilă, dar cu o durată mai mare a efectului comparativ cu Marcaine Spinal Heavy soluție injectabilă (care conține glucoză).

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Distribuție

Bupivacaina, datorită grupării amidice, este insolubilă în apă, fiind foarte lipofilă, cu un coeficient de distribuție ulei/apă de 27,5. Întrucât în terapeutică se folosesc cu precădere soluții apoase injectabile, substanța se folosește sub formă de clorhidrat, care este hidrosolubil.

Bupivacaina prezintă o absorbție din spațiul subarahnoidian completă și bifazică, cu timp de înjumătățire pentru cele două faze de aproximativ 50, respectiv aproximativ 400 minute, cu variații mari. Faza de absorbție lentă reprezintă factorul de care depinde rata de eliminare a bupivacainei, fapt ce explică de ce timpul de înjumătățire aparent este mai lung decât cel al administrării intravenoase.

Absorbția din spațiul subarahnoidian este relativ lentă, fapt ce, combinat cu doza scăzută necesară pentru anestezia spinală, determină o concentrație plasmatică relativ scăzută (de aproximativ 0,4 mg/ml la 100 mg injectate).

Metabolizare și eliminare

După administrare intravenoasă, clearance-ul plasmatic total este de aproximativ 0,58 l/min, volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 73 l, timpul de înjumătățire plasmatică este de 2,7 ore, iar rata de extracție hepatică este de aproximativ 0,40. Bupivacaina este metabolizată aproape complet la nivel hepatic, în principal prin hidroxilare aromatică cu formare de 4-hidroxibupivacaină și N-dezalchilare cu formare de pipecolixilidină, ambele procese fiind mediate de către citocromul P4503A4. Astfel, clearance-ul este dependent de perfuzia hepatică și de activitatea enzimelor de metabolizare.

Bupivacaina traversează ușor bariera hematoencefalică și bariera feto-placentară. Se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche.

Bupivacaina străbate placenta, prin difuziune pasivă. Rata și gradul difuziei depind de legarea de proteine, gradul de ionizare și gradul de liposolubilitate, fiind invers proporționale cu gradul de legare de proteinele plasmatiche, numai fracția nelegată de proteinele plasmatiche străbătând placenta. Totuși, concentrația plasmatică totală este mai mică la făt, care prezintă un grad mai redus de legare de proteine.

Farmacocinetica la copii este similară celei la adulți.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale referitor la potențialul mutagen, carcinogen și asupra funcției de reproducere al majorității anestezicelor locale, inclusiv bupivacaina. Au fost observate însă scăderea supraviețuirii nou-născuților la șobolani și efecte embriotoxice la iepuri atunci când clorhidratul de bupivacaină a fost administrat la aceștia în doze de 130-230 de ori mai mari decât dozele maxime recomandate la om în anestezia spinală.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Marcaine Spinal

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu

Acid clorhidric

Apă pentru preparate injectabile

#### Marcaine Spinal Heavy

Glucoză monohidrat

Hidroxid de sodiu

Acid clorhidric

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

A nu se congela.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră, cu punct de rupere a câte 4 ml soluție injectabilă.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ASPEN PHARMA TRADING LIMITED  
3016 Lake Drive, Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

6019/2013/01  
6020/2013/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2013

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.