

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Colistin Xellia 1 miljon internationella enheter (IE), pulver till injektions-/ infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 1 miljon internationella enheter (IE) som motsvarar ungefär 80 mg kolistimetatnatrium.

Hjälpämnen med känd effekt: Inga

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/ infusionsvätska, lösning

Pulvret är vitt till benvitt

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Colistin Xellia är avsett för vuxna och barn, inklusive nyfödda, för behandling av allvarliga infektioner som orsakats av vissa aeroba gramnegativa patogener hos patienter med begränsade behandlingsalternativ (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Den dos och behandlingstid som väljs bör beakta svårighetsgrad och typ av infektion, samt det kliniska svaret. Terapeutiska riktlinjer ska följas.

Dosen uttrycks i internationella enheter (IE) av kolistimetatnatrium (CMS). En omvandlingstabell från CMS i IE till mg CMS, samt till mg kolistinbas (CBA), finns i slutet av detta avsnitt.

Dosering

Följande dosrekommendationer är baserade på begränsade farmakokinetiska data hos svårt sjuka patienter (se avsnitt 4.4):

Vuxna och ungdomar

Underhållsdos 9 miljoner IE/dag. Total dygnsdos delas i 2-3 doser.

Hos allvarligt sjuka patienter bör en laddningsdos på 9 miljoner IE administreras.
Det lämpligaste tidsintervallet för den första underhållsdosen har inte fastställts.

Farmakokinetiska data tyder på att laddningsdoser och underhållsdoser på upp till 12 miljoner IE kan vara nödvändiga i vissa fall för patienter med god njurfunktion. Den kliniska erfarenheten av sådana doser är dock mycket begränsad och säkerheten har inte fastställts.

Laddningsdosen gäller patienter med normal och nedsatt njurfunktion, inklusive patienter under njurersättningsbehandling.

Nedsatt njurfunktion

Dosjusteringar vid nedsatt njurfunktion är nödvändiga. Det finns mycket begränsade data för patienter med nedsatt njurfunktion.

Följande dosjusteringar föreslås som vägledning.

Dosreduktion rekommenderas för patienter med kreatininclearance <50 ml/min:

Dosering två gånger dagligen rekommenderas.

Kreatininclearance (ml/min)	Dygnsdos
< 50-30	5,5- 7,5 MIE
<30-10	4,5-5,5 MIE
<10	3,5 MIE

MIE = miljoner IE

Hemodialys och kontinuerlig hemo(dia)filtration

Kolistin tycks vara dialyserbart genom vanlig hemodialys och kontinuerlig veno-venös hemo(dia)filtration (CVVHF, CVVHDF). Det finns mycket begränsade data från farmakokinetiska populationsstudier som baseras på ett mycket litet antal patienter under njurersättningsbehandling. Någon bestämd dosrekommendation kan inte göras. Följande regimer skulle kunna övervägas.

Hemodialys

Dagar utan HD: 2,25 MIE/dygn (2,2-2,3 miljoner IE/dygn).

Dagar med HD: 3 MIE/dygn på hemodialysdagar, ges efter hemodialys-sessionen.

Dosering två gånger dagligen rekommenderas.

CVVHF/CVVHDF

Som hos patienter med normal njurfunktion. Dosering tre gånger dagligen rekommenderas.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga data från patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet rekommenderas vid administrering av kolistimetatnatrium hos dessa patienter.

Äldre personer

Inga dosjusteringar hos äldre patienter med normal njurfunktion anses nödvändig.

Pediatrik population

Data som stöder doseringen för barn är mycket begränsade. Njurmognad bör beaktas vid val av dos. Dosen bör baseras på fettfri kroppsvikt (lean body weight).

Barn ≤40kg

75 000 till 150 000 IE/kg/dygn uppdelat i 3 doser.

För barn med en kroppsvikt över 40 kg bör användning av doseringsrekommendationen för vuxna övervägas.

Användning av doser >150 000 IE/kg/dygn har rapporterats hos barn med cystisk fibros.

Det finns inga data från användningen eller omfattningen av laddningsdos hos svårt sjuka barn.

Inga dosrekommendationer har fastställts hos barn med nedsatt njurfunktion.

Intratekal och intraventrikulär administrering

Följande dos som är baserad på begränsade data rekommenderas för vuxna:

Intraventrikulär väg

125 000 IE/dygn

Intratekalt administrerade doser bör inte överstiga dem som rekommenderas för intraventrikulär användning.

Det finns ingen särskild doseringsrekommendation till barn vid intratekal och intraventrikulär administreringsväg.

Administreringssätt

Colistin Xellia administreras intravenöst som en långsam infusion under 30-60 minuter.

Kolistimetatnatrium undergår hydrolys till den aktiva substansen kolistin i vattenlösning. Vid dosberedning, och särskilt när det krävs en kombination av flera flaskor, måste beredningen av den nödvändiga dosen utföras med strikt aseptisk teknik (se avsnitt 6.6).

Dosomvandlingstabell:

Följande omvandlingstabell är endast för information och värdena ska betraktas som nominella och ungefärliga.

CMS-omvandlingstabell

Styrka		≈ massan av CMS (mg)*
IE	≈ mg CBA	
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80
4 500 000	150	360
9 000 000	300	720

* Nominell styrka i läkemedelssubstansen = 12 500 IE/mg

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (kolistimetatnatrium) eller andra polymyxiner.

4.4 Varningar och försiktighet

Överväg att kombinera intravenöst kolistimetatnatrium med ett annat antibakteriellt medel när så är möjligt, med hänsyn taget till resistensmönstret hos bakterierna under pågående behandling. Eftersom en utveckling av resistens mot intravenöst kolistin har rapporterats, framför allt vid monoterapi, bör en kombination med andra antibakteriella medel också övervägas för att undvika resistens.

Det finns begränsade kliniska data om effekten och säkerheten i intravenöst kolistimetatnatrium. De rekommenderade doserna i alla subpopulationer är också baserade på begränsade data (kliniska och farmakokinetiska/farmakodynamiska data). Framför allt finns det begränsade säkerhetsdata för användning av höga doser (>6 MIE/dygn) och användning av en laddningsdos, samt för särskilda populationer (patienter med nedsatt njurfunktion och den pediatrika populationen). Kolistimetatnatrium bör endast användas när andra, mer vanliga förskrivna antibiotika inte är effektiva eller inte är lämpliga.

Njurfunktionen bör övervakas i början av behandlingen och regelbundet under behandling hos alla patienter. Dosen av kolistimetatnatrium bör justeras enligt kreatininclearance (se avsnitt 4.2). Patienter som är hypovolemiska eller som får andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel löper ökad risk för njurtoxicitet från kolistin (se avsnitt 4.5 och 4.8). Nefrotoxicitet har rapporterats ha ett samband med kumulativ dos och

behandlingstid i vissa studier. Fördelen med förlängd behandlingstid bör vägas mot den potentiellt ökade risken för njurtoxicitet.

Försiktighet ska iakttas vid administrering av kolistimetatnatrium till spädbarn <1 års ålder eftersom njurfunktionen inte är helt mogen i denna åldersgrupp. Vidare är effekten av omogen njur- och metabolisk funktion vid omvandling av kolistimetatnatrium till kolistin inte känd.

I händelse av en allergisk reaktion måste behandlingen med kolistimetatnatrium avbrytas och lämpliga åtgärder genomföras.

Höga serumkoncentrationer av kolistimetatnatrium, som kan associeras med överdosering eller misslyckad dosreduktion hos patienter med nedsatt njurfunktion, har rapporterats leda till neurotoxiska effekter såsom ansiktsparestesier, muskelsvaghet, vertigo, sluddrigt tal, vasomotorisk instabilitet, synstörningar, förvirring, psykos och apné. Följ upp med kontroll av perioral parestesi och parestesier i extremiteterna eftersom dessa är tecken på överdosering (se avsnitt 4.9).

Kolistimetatnatrium är känt för att minska den presynaptiska frisättningen av acetylkolin i neuromuskulära forbindelsen och ska ges försiktigt till patienter med myasthenia gravis, endast om det är absolut nödvändigt.

Andningsstillestånd har rapporterats efter intramuskulär administrering av kolistimetatnatrium. Nedsatt njurfunktion ökar risken för apné och neuromuskulär blockad efter administrering av kolistimetatnatrium.

Kolistimetatnatrium bör användas ytterst försiktigt hos patienter med porfyri.

Antibiotikarelaterad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats med nästan alla antibakteriella medel och kan förekomma med kolistimetatnatrium. De kan variera från milda till livshotande i svårighetsgrad. Det är viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som utvecklar diarré, under eller efter användning av kolistimetatnatrium (se avsnitt 4.8). Utsättande av behandling och administrering av specifik behandling mot *Clostridium difficile* ska övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

Intravenöst kolistimetatnatrium passerar inte blod-hjärnbarriären i någon kliniskt relevant utsträckning. Användningen av intratekal eller intraventrikulär administrering av kolistimetatnatrium vid behandling av meningit har inte undersökts systematiskt i kliniska prövningar utan stöds endast av fallrapporter. Data som stöder doseringen är mycket begränsade. Den vanligast observerade negativa effekten av CMS-administreringen var aseptisk meningit (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av intravenöst kolistimetatnatrium med andra läkemedel som är potentiellt nefrotoxiska eller neurotoxiska bör ske med stor försiktighet.

Iakta försiktighet vid samtidig användning med andra formuleringar av kolistimetatnatrium då det finns begränsad erfarenhet och eventuell risk för kumulativ toxicitet.

Inga interaktionsstudier har utförts *in vivo*. Mekanismen för omvandling av kolistimetatnatrium till den aktiva substansen, kolistin, är inte känd. Mekanismen för clearance av kolistin, inklusive njurhantering, är också okänd. Kolistimetatnatrium eller kolistin inducerade inte aktiviteten i något P 450 (CYP)-enzym som testades (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 och 3A4 /5) i studier i humana hepatocyter *in vitro*.

Risken för läkemedelsinteraktioner bör hållas i åtanke när Colistin Xellia ges tillsammans med läkemedel som är kända för att hämma eller inducera läkemedelsmetaboliserande enzymer eller renala transportprotein.

På grund av kolistins effekter på frisättningen av acetylkolin bör icke-depolariserande muskelrelaxantia användas med försiktighet hos patienter som får kolistimetatnatrium eftersom deras effekt kan förlängas (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med kolistimetatnatrium och makrolider såsom azitromycin och klaritromycin, eller fluorokinoloner såsom norfloxacin och ciprofloxacin, bör ske med försiktighet till patienter med myasthenia gravis (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av kolistimetatnatrium på fertiliteten hos människa. Djurstudier visar inga effekter vad gäller fertilitet (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Säkerheten hos gravida kvinnor har inte fastställts. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på reproduktion och utveckling (se avsnitt 5.3). Det finns bevis för att kolistimetatnatrium passerar placenta och följaktligen finns det risk för fostertoxicitet om det administreras under graviditet. Colistin Xellia bör därför endast ges under graviditet om nyttan överväger eventuella risker.

Amning

Kolistimetatnatrium utsöndras i bröstmjolk och därför rekommenderas inte amning under behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Neurotoxicitet, som kännetecknas av yrsel, förvirring eller synstörningar, har rapporterats efter parenteral administrering av kolistimetatnatrium. Om dessa effekter förekommer bör patienten varnas för att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Den vanligaste rapporterade biverkningen är nedsatt njurfunktion, och mer sällsynt njursvikt, i regel efter användning av högre doser än rekommenderat hos patienter med normal njurfunktion, eller underlåtenhet att minska dosen hos patienter med nedsatt njurfunktion eller vid samtidig användning av andra nefrotoxiska antibiotika. Effekten är i regel reversibel vid utsättning av behandlingen, men i sällsynta fall kan det vara nödvändigt med intervention (njurersättningsbehandling).

Höga serumkoncentrationer av kolistimetatnatrium, som kan associeras med överdosering eller misslyckad dosreduktion hos patienter med nedsatt njurfunktion, har rapporterats leda till neurotoxiska effekter såsom ansiktsparestesier, muskelsvaghet, vertigo, sluddrigt tal, vasomotorisk instabilitet, synstörningar, förvirring, psykos och apné. Samtidig användning med antingen icke-depolariserande muskelrelaxantia eller antibiotika med liknande neurotoxiska effekter kan också leda till neurotoxicitet. Dosreduktion av kolistimetatnatrium kan lindra symtomen:

Överkänslighetsreaktioner som hudutslag och angioödem är kända biverkningar. Om sådana reaktioner inträffar bör behandling med kolistimetatnatrium utsättas.

Biverkningarna är angivna i tabellen nedan enligt klassificeringen av organsystem och frekvens.

Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Rapporterade biverkningar
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktioner som hudutslag och angioödem
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Neurotoxicitet som parestesi i ansikte, mun och perioralt, huvudvärk och muskelsvaghet
	Ingen känd frekvens	Yrsel Ataxi
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Pruritus

Organsystem	Frekvens	Rapporterade biverkningar
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Nedsatt njurfunktion som påvisats genom förhöjt blodkreatinin och/eller blodurea och/eller minskad kreatininclearance
	Sällsynta	Njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens	Reaktioner från injektionsstället

4.9 Överdoser

Överdoser kan orsaka njurinsufficiens, njursvikt, apné, muskelsvaghet, vertigo, sluddrigt tal, vasomotorisk instabilitet, synstörningar, förvirring och psykos.

Det finns inget motgift.

Överdoser hanteras med hjälp av stödjande behandling och åtgärder för att öka clearance av kolistimetatnatrium t.ex. genom framkallad osmotisk diures med hjälp av mannitol, peritonealdialys eller förlängd hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemisk användning, övriga antibakteriella medel, polymyxiner.

ATC-kod: J01XB01

Verkningsmekanism

Kolistin är ett cykliskt antibakteriellt polypeptidmedel som tillhör polymyxingruppen. Polymyxiner verkar genom att binda till och ändra permeabiliteten i bakteriers cellmembran och orsaka bakteriell celledöd. Polymyxiner är selektiva för aeroba gramnegativa bakterier med ett hydrofobt yttre membran.

Resistens

Resistenta bakterier kännetecknas av modifiering av lipopolysackaridfosfatgrupper i cellväggen som blir substituerade med etanolamin eller aminoarabinos. Naturligt resistenta gramnegativa bakterier, till exempel *Proteus mirabilis* och *Burkholderia cepacia*, uppvisar fullständig substitution av deras lipopolysackaridgrupper.

Korsresistens mellan kolistin (polymyxin E) och polymyxin B förväntas. Eftersom verkningsmekanismen för polymyxiner skiljer sig från andra antibakteriella medel förväntas inte resistens mot kolistin och polymyxin av enbart ovanstående mekanism medföra resistens mot andra läkemedelsklasser.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Polymyxiner har rapporterats ha en koncentrationsberoende baktericid effekt på känsliga bakterier. fAUC/MIC anses korreleras med klinisk effekt

EUCAST-brytpunkter

	Känslig (K)	Resistent (R) ^a
<i>Acinetobacter</i>	S≤2	R>2 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	S≤2	R>2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp	S≤4	R>4 mg/l

^a Brytpunkterna gäller doser på 2-3 MIE x 3. En laddningsdos (9 MIE) kan behövas.

Känslighet

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, speciellt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov ska expertråd sökas, när det lokala resistensläget är sådant att nyttan av substansen är diskutabel för åtminstone vissa infektionstyper.

Vanligen känsliga arter
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Arter där förvärvad resistens kan vara ett problem
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (tidigare <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Naturligt resistent organismer
<i>Burkholderia cepacia</i> och besläktade arter
<i>Proteus</i> spp
<i>Providencia</i> spp
<i>Serratia</i> spp

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Informationen om farmakokinetiken för kolistimetatnatrium (CMS) och kolistin är begränsad. Det finns indikationer på att farmakokinetiken hos kritiskt sjuka patienter skiljer sig från dem hos patienter med mindre allvarliga fysiologisk störning och från den hos friska frivilliga. Följande data är baserade på studier med HPLC för att bestämma plasmakoncentrationer hos CMS/kolistin.

Efter infusion av kolistimetatnatrium omvandlas det inaktiva proläkemedlet till aktivt kolistin. Maximala plasmakoncentrationer av kolistin har visat sig förekomma med en fördröjning på upp till 7 timmar efter administrering av kolistimetatnatrium hos svårt sjuka patienter.

Distribution

Distributionsvolymen av kolistin hos friska försökspersoner är låg och motsvarar ungefär extracellulär vätska (ECF). Distributionsvolymen ökar hos svårt sjuka individer. Proteinbindningen är måttlig och minskar vid högre koncentrationer. Om det inte förekommer meningeal inflammation är penetrationen i cerebrospinalvätskan (CSF) minimal, men den ökar i närvaro av meningeal inflammation. Både CMS och kolistin har linjär farmakokinetik i det kliniskt relevanta dosintervallet.

Eliminering

Cirka 30 % av kolistimetatnatrium beräknas omvandlas till kolistin hos friska försökspersoner. Dess clearance är beroende av kreatininclearance och när njurfunktionen försämras, omvandlas en större del av CMS till kolistin. Hos patienter med mycket dålig njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min), kan omvandlingen vara så hög som 60-70 %. CMS elimineras huvudsakligen av njurarna genom glomerulär filtration. Hos friska personer utsöndras 60 % till 70 % av CMS oförändrat i urinen inom 24 timmar.

Elimineringen av aktivt kolistin är inte fullständigt känd. Kolistin genomgår en omfattande renal tubulär reabsorption och kan antingen rensas ut icke-renalt eller genomgå renal metabolism med potential för ackumulation i njurarna. Kolistinclearance minskar vid nedsatt njurfunktion, möjligen beroende på en ökad omvandling av CMS.

Halveringstiden för kolistin hos friska personer och hos patienter med cystisk fibros rapporteras vara cirka 3 till 4 timmar, med en total clearance på cirka 3L/h. Hos kritiskt sjuka patienter har halveringstiden rapporterats förlängas till omkring 9-18 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Data om möjlig gentoxicitet är begränsade och data om karcinogenicitet för kolistimetatnatrium saknas. Kolistimetatnatrium har visat sig inducera kromosomskador i humana lymfocyter *in vitro*. Denna effekt kan bero på en minskning av mitotiskt index, som också observerades.

Studier avseende reproduktionstoxicitet hos råttor och möss visar en potential för teratogenicitet. Men hos kanin resulterade kolistimetatnatrium givet intramuskulärt under organogenesen i 4,15 och 9,3 mg/kg i talipes varus hos 2,6 respektive 2,9 % av fostren. Dessa doser är 0,5 och 1,2 gånger den maximala dygnsdosen för människa. Dessutom förekom en ökad resorption vid 9,3 mg/kg.

Inga effekter sågs avseende fertiliteten hos möss eller råttor vid intravenösa doser på upp till 25 mg/kg/dygn.

Det finns inga andra prekliniska säkerhetsuppgifter som är relevanta för forskrivaren utöver de säkerhetsuppgifter som härletts från patientexponering och som redan ingår i andra avsnitt i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad:

2 år

Efter beredning:

Hydrolys av kolistimetat är signifikant förhöjd när det bereds och späds till under den kritiska micellkoncentrationen på cirka 80 000 IE per ml.

Lösningar under denna koncentration ska användas omedelbart.

För lösningar för bolusinjektion har kemisk och fysisk stabilitet för beredd lösning i originalflaskan, med en koncentration $\geq 80\,000$ IE/ml, visats i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart, såvida inte metoden för öppnande/beredning/spädning utesluter risken för mikrobiologisk kontaminering.

Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

Infusionslösningar som har späts till mer än originalflaskans volym och/eller med en koncentration $< 80\,000$ IE/ml ska användas omedelbart.

Vid intratekalt och intraventrikulärt administreringssätt ska den beredda produkten användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning/spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Produkten levereras i en klar injektionsflaska av glas typ I, 10 ml. Injektionsflaskan är förseglad med en silikoniserad gummipropp som skyddas av ett 20 mm avrivningsbart lock av aluminium med ett rött snäpplock av plast i mitten. Produkten levereras i förpackningsstorlekar om 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Eventuell oanvänd lösning ska kasseras.

Colistin Xellia måste beredas under aseptiska förhållanden med högst 10 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller vatten till injektionsvätskor, för att ge en klar, färglös till svagt gul lösning. Under beredningen ska flaskan med lösning snurras försiktigt för att undvika skumbildning.

Om den används för infusion ska lösningen, efter beredning, spädas till lämplig volym för infusion under 30 minuter med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för infusion (normalt 50 ml 0,9 % natriumklorid). Lösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar eller missfärgning före administrering. Lösningen ska endast användas om den är klar och fri från partiklar.

Vid intratekal och intraventrikulär administrering ska den administrerade volymen inte överstiga 10 ml (beredd koncentration 125 000 IE/ml). Den beredda produkten ska användas omedelbart.

Lösningarna bör användas omedelbart efter beredning (se avsnitt 4.2).

Information om den beredda produktens stabilitet finns i avsnitt 6.3.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

47927

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-06-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2015-12-29