

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Cosmofer 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2 ml ampull innehållande 100 mg järn(III) i form av järn(III)hydroxidextran-komplex.

5 ml ampull innehållande 250 mg järn(III) i form av järn(III)hydroxidextran-komplex.

10 ml ampull innehållande 500 mg järn(III) i form av järn(III)hydroxidextran-komplex.

Varje ml innehåller 50 mg järn(III).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

injektions-/infusionsvätska, lösning
Mörkbrun lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Endast för vuxna

Cosmofer används för behandling av järnbrist vid följande indikationer:

- När perorala järnpreparat inte kan användas till exempel på grund av intolerans eller vid påvisad bristande effekt av peroral järnterapi.
- Vid kliniskt behov av att snabbt leverera järn till järndepåer.

Diagnosen järnbrist ska baseras på tillämpliga laboratorieprover (t.ex. serumferritin, serumjärn, transferrinmättnad och hypokroma röda blodkroppar).

4.2 Dosering och administreringssätt

Övervaka patienter noga med avseende på tecken och symptom på överkänslighetsreaktioner under och efter varje administrering av Cosmofer.

Cosmofer ska endast administreras när personal som är utbildad i att bedöma och hantera anafylaktiska reaktioner finns tillhands, i en miljö där lokaler och utrustning för återupplivning garanterat är tillgängliga. Patienten ska observeras med avseende på biverkningar under minst 30 minuter efter varje injektion av Cosmofer (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt:

Cosmofer injektions-/infusionsvätska, lösning kan administreras via intravenös infusion eller långsam intravenös injektion. Intravenös infusion är dock att föredra, eftersom detta kan minska risken för hypotension. Cosmofer kan även ges intramuskulärt som utspädd injektionslösning.

Vuxna och äldre

Total kumulativ dos av Cosmofer bestäms utifrån patientens hemoglobinvärde och kroppsvikt. Dos och doseringsschema för Cosmofer måste anpassas individuellt för varje patient baserat på beräkning av det totala järnunderskottet.

Barn (under 14 år)

Cosmofer ska inte ges till barn då dokumentation gällande effekt och säkerhet saknas.

Dosering:

Normalt rekommenderad dosering är 100-200 mg järn, motsvarande 2-4 ml Cosmofer, två eller tre gånger i veckan beroende på hemoglobinvärde. Om kliniska omständigheter kräver snabb tillförsel av järn till kroppens järndepåer, kan Cosmofer administreras som en totaldosinfusion upp till en total ersättningsdos motsvarande 20 mg järn/kg kroppsvikt.

Cosmofer bör inte administreras tillsammans med perorala järnpreparat, eftersom detta minskar absorptionen av peroralt järn (se avsnitt 4.5).

Intravenös infusion:

Cosmofer skall spädas med 0,9 % natriumkloridlösning (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukoslösning. En dos Cosmofer på 100-200 mg järn (2-4 ml) kan spädas till 100 ml. Vid varje tillfälle bör den första dosen på 25 mg järn ges som en 15 minuters infusion. Om inga biverkningar uppträder under denna tid, kan återstående dos ges med en infusionshastighet på max. 100 ml på 30 min.

Intravenös injektion:

Cosmofer kan administreras i en dos på 100-200 mg järn (2-4 ml) genom långsam intravenös injektion (0,2 ml/min) företrädesvis utspädd i 10-20 ml 0,9 % natriumklorid- eller 5 % glukoslösning. Vid varje tillfälle då långsam intravenös injektion ska ges bör först 25 mg järn injiceras långsamt under en till två minuter. Om inga biverkningar uppträder inom 15 minuter, ges återstående del av injektionen.

Totaldosinfusion:

Omedelbart före administrering av en total dos Cosmofer, fastställd enligt doseringstabellen eller genom beräkning, ska den erforderliga dosen tillsättas aseptiskt till den erforderliga volymen, vanligen 500 ml steril 0,9 % natriumklorid- eller 5 % glukoslösning. Den totala mängden Cosmofer (upp till 20 mg/kg kroppsvikt) ges intravenöst under 4-6 timmar. Den första dosen på 25 mg järn bör infunderas under en period av 15 minuter. Patienten måste hela tiden hållas under noggrann observation. Om inga biverkningar uppträder under denna tid, kan den återstående dosen ges. Infusionshastigheten kan ökas successivt till 45-60 droppar/min. Patienten bör stå under noggrann observation under infusionen och under minst 30 minuter efter det att infusionen avslutats.

Totaldosinfusion (TDI) har associerats med en ökad frekvens av biverkningar, speciellt fördröjda överkänslighetsliknande reaktioner. Intravenös administrering av Cosmofer i form av infusion av total dos bör endast utföras på sjukhus.

Injektion vid dialys:

Cosmofer kan administreras under en hemodialysbehandling direkt i blodslangen på vensidan av dialysatorn på samma sätt som beskrivs för intravenös administrering.

Intramuskulär injektion:

Den totala mängd Cosmofer som erfordras fastställs antingen enligt doseringstabellen eller genom beräkning. Cosmofer ges som en serie utspädda injektioner av upp till 100 mg järn (2,0 ml) vardera och beräknas efter patientens kroppsvikt. Om patienten är någorlunda aktiv kan injektionerna ges dagligen, omväxlande i höger och vänster skinka. För inaktiva eller sängliggande patienter bör injektionsfrekvensen minskas till en eller två gånger per vecka.

Cosmofer ska ges som djup intramuskulär injektion för att minimera risken för subkutan missfärgning. Preparatet får bara injiceras i yttre övre kvadranten av skinkan – aldrig i armen eller andra utsatta områden. Till normalstora vuxna används en 20-21 gauge nål, minst 50 mm lång. Till kraftigt överviktiga patienter ska längden vara 80-100 mm, medan en kortare och mindre nål (23 gauge x 32 mm) används till mindre vuxna. Patienten ska ligga på sidan med injektionsstället uppåt eller stå upp med vikten på motsatt ben i förhållande till injektionsstället (om injektionen görs i vänster skinka ska vikten vila på höger ben och vice versa). För att undvika injektion eller läckage i den subkutana vävnaden rekommenderas att Z-kanal teknik används, (där huden förskjuts åt sidan strax före injektionen). Cosmofer injiceras långsamt och i jämn takt. Det är viktigt att vänta några sekunder innan nålen dras ut för att låta muskeln anpassa sig till den injicerade volymen. För att minimera läckage längs stickkanalen, ska patienten uppmanas att inte gnida på injektionsstället.

Dosberäkning:

a) Järmsubstitution hos patienter med järnbristanemi:

Faktorer som ska ingå i uträkningen visas nedan. Den erforderliga dosen måste anpassas individuellt i enlighet med det totala järnunderskottet som beräknas med följande formel – hemoglobin uttrycks i g/l.

Total dos (mg Fe) – Hemoglobin i g/l:

$(\text{Kroppsvikt (kg)} \times (\text{mål-Hb} - \text{nuvarande Hb})(\text{g/l}) \times 0,24) + \text{mg järn för järndepå}$

Faktorn 0,24 är härledd ur följande antaganden:

a) Blodvolym 70 ml/kg kroppsvikt dvs cirka 7 % av kroppsvikten

b) Järnhalt i hemoglobin 0,34 %

Faktorn 0,24 = $0,0034 \times 0,07 \times 1000$ (omräkning från g till mg)

Tabellen nedan visar hur stor mängd Cosmofer som bör användas vid olika grader av järnbristanemi.

Siffrorna i tabellen nedan baseras på ett mål för hemoglobinvärdet på 150 g/l och en järndepå på 500 mg, vilket gäller för en kroppsvikt överstigande 35 kg.

Trots att det finns avgörande skillnader i kroppsbyggnad och viktfordelning mellan män och kvinnor, utgör den nedanstående tabellen och formeln ett behändigt sätt att beräkna den totala mängd järn som erfordras. Den totala mängden erforderligt järn återspeglar den mängd järn som behövs för att återställa hemoglobinkoncentrationen till normala eller nästan normala nivåer, plus ett tillägg för att fylla på kroppens järndepåer, för de flesta personer med måttligt eller allvarligt reducerat hemoglobinvärde. Man bör ha i åtanke att järnbristanemi inte framträder förrän i stort sett alla järndepåer är uttömda. Behandlingen ska således inte enbart sträva till att fylla på järn i form av hemoglobin utan även i järndepåerna.

Om den erforderliga totaldosen överskrider maximalt tillåten daglig dos, ska administreringen delas upp. Bevis på terapeutisk respons märks inom några dagar efter administrering av Cosmofer genom en ökning av antalet retikulocyter. Serumferritin-värdet är i allmänhet en god indikator för påfyllningen av järndepåerna. Detta samband behöver dock inte nödvändigtvis gälla för njurdialyspatienter som får Cosmofer.

Total dos Cosmofer i milliliter att administreras vid järnbristanemi

Hemoglobin	60 g/l	75 g/l	90 g/l	105 g/l	120 g/l	135 g/l
Kroppsvikt (kg)						
35	25	23	20	18	15	12,5

40	27	24	22	19	16	13
45	29	26	23	20	16,5	13
50	32	28	24	21	17	13,5
55	34	30	26	22	18	14
60	36	32	27	23	18,5	14,5
65	38	33	29	24	19,5	14,5
70	40	35	30	25	20	15
75	42	37	32	26	21	15,5
80	45	39	33	27	21,5	16
85	47	41	34	28	22	16
90	49	42	36	29	23	16,5

Observera: Tabellen och den tillhörande formeln ska bara tillämpas för att fastställa doseringen för patienter med järnbristanemi. De ska inte användas för att fastställa dosering för patienter som behöver järntillskott på grund av blodförlust.

b) Järnsubstitution vid blodförlust:

Järnbehandling för patienter med blodförlust bör inriktas på att kompensera järnmängden som gått förlorad i samband med blodförlusten. Den återgivna tabellen och formeln ovan ska inte tillämpas, när det enbart gäller att kompensera förlorad järnnivå. En kvantitativ bedömning av personens blodförlust och hematokrit under blödningen utgör en lämplig metod för att beräkna erforderlig järndosering.

Erforderlig Cosmofer-dos för att kompensera järnbristen beräknas enligt följande schema:

- Om blödningens volym är känd: Intravenös administrering av 200 mg järn (4 ml Cosmofer) ökar hemoglobinvärdet lika mycket som en enhet helblod (= 400 ml med Hb 150 g/l – motsvarande 0,34 % av 0,4 x 150 dvs 204 mg järn).
Järn som ska ersättas [mg] = antal förlorade enheter blod x 200.
Erforderlig mängd Cosmofer (ml) = antal förlorade enheter blod x 4.
- Om hemoglobinvärdet är reducerat: Använd föregående formel, men tänk på att järndepåerna inte behöver fyllas på.

Järnmängd som ska kompenseras (mg) = kroppsvikt (kg) x 0,24 x (mål-Hb i g/l – nuvarande Hb i g/l).

T.ex.: kroppsvikt 60 kg, Hb-underskott = 10 g/l:

Järn som ska kompenseras = 60 x 0,24 x 10 = 60 x 3,84 x 0,62 = 143 mg (≈ 3 milliliter Cosmofer)

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, Cosmofer eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Konstaterad allvarlig överkänslighet mot andra parenterala järnprodukter.
- anemi som inte orsakas av järnbrist (t.ex. hemolytisk anemi).
- järnöverbelastning eller rubbning i kroppens användning av järn (t.ex. hemokromatos, hemosideros).

- dekompenenserad levercirrhos och hepatit.
- akut eller kronisk infektion, eftersom parenteral administrering av järn kan förvärra bakterie- och virusinfektioner.
- akut njursvikt.

4.4 Varningar och försiktighet

Parenteralt administrerade järnpreparat kan ge upphov till överkänslighetsreaktioner inklusive allvarliga och potentiellt dödliga anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner. Överkänslighetsreaktioner har även rapporterats när tidigare doser av parenterala järnkomplex inte har resulterat i några oönskade effekter. Det har förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner som har utvecklats till Kounis syndrom (akut allergisk koronar artärspasm som kan leda till hjärtinfarkt, se avsnitt 4.8).

Risken är större för patienter med konstaterade allergier inklusive läkemedelsallergier, däribland patienter med svår astma, eksem eller andra atopiska allergier i anamnesen.

Det finns även en ökad risk för överkänslighetsreaktioner mot parenterala järnkomplex hos patienter med immunologiska eller inflammatoriska tillstånd (t.ex. systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit).

Cosmofer ska endast administreras när personal som är utbildad i att bedöma och hantera anafylaktiska reaktioner finns tillhands, i en miljö där lokaler och utrustning för återupplivning garanterat finns tillgängliga. Varje patient ska observeras avseende biverkningar under minst 30 minuter efter varje injektion av Cosmofer. Om överkänslighetsreaktioner eller tecken på intolerans uppkommer under administrering måste behandlingen stoppas omedelbart. Lokaler för hjärt-lungräddning och utrustning för hantering av akuta överkänslighetsreaktioner ska finnas tillgängliga, inklusive en injicerbar 1:1 000 adrenalinlösning. Ytterligare behandling med antihistaminer och/eller kortikosteroider ges efter behov.

Djurförsök med intramuskulära och subkutana injektioner av järn-kolhydratkomplex i mycket stora doser ledde till sarkom hos råttor, möss, kaniner och möjligen hamstrar, men inte hos marsvin. Kumulativ information och oberoende bedömningar tyder på att risken för att sarkom ska bildas hos människor är minimal.

Hypotensiva reaktioner kan uppträda, om intravenös injektion ges för snabbt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Cosmofer bör inte administreras tillsammans med perorala järnpreparat, eftersom detta minskar absorptionen av peroralt järn. Därför bör peroral järnbehandling inte påbörjas förrän tidigast fem dagar efter den sista Cosmofer-injektionen.

Stora doser av järndextran (5 ml eller mer) har rapporterats ge brun färg åt serum från blodprov som tagits fyra timmar efter administrering.

Läkemedlet kan även orsaka falskt förhöjda värden av serumbilirubin och falskt sänkta värden av serumkalcium.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier av Cosmofer på gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Därför krävs en noggrann risk/nytta-bedömning före användning under graviditet. Cosmofer skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt (se avsnitt 4.4).

Järnbristanemi som uppträder under graviditetens första trimester kan i många fall behandlas med peroralt järn. Behandling med Cosmofer ska begränsas till andra och tredje trimestern om nyttan bedöms uppväga den potentiella risken för både modern och fostret.

Bradykardi hos fostret kan förekomma efter administrering av parenterala järnpreparat. Tillståndet är vanligen övergående och en följd av en överkänslighetsreaktion hos modern. Fostret bör övervakas noga när parenteralt järn ges intravenöst till gravid kvinna.

Det är okänt om järndextran-komplexet utsöndras i bröstmjolk hos människa eller djur. Det är därför att föredra att inte använda Cosmofer under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

Cirka 5 % av patienterna kan förväntas uppleva biverkningar. Dessa är huvudsakligen dosberoende.

Överkänslighetsreaktioner är mindre vanliga och omfattar urtikaria, hudutslag, klåda, illamående och frossa. Administreringen måste avbrytas omedelbart vid tecken på en överkänslighetsreaktion. Akuta, allvarliga överkänslighetsreaktioner är mycket sällsynta. De uppträder vanligen inom några minuter efter det att administreringen påbörjats och kännetecknas i allmänhet av plötsliga andningssvårigheter och/eller kardiovaskulär kollaps. Dödsfall har rapporterats. Fördröjda reaktioner är väl beskrivna och kan vara allvarliga. De kännetecknas av artralgi, myalgi och ibland feber. När de inträder varierar från några timmar upp till fyra dagar efter administrering. Symptomen varar vanligen i två till fyra dagar och försvinner av sig själva eller efter användning av vanliga analgetika.

Förvärrade ledsmärtor vid reumatoid artrit kan uppträda. Lokala reaktioner som rapporterats är ömhet och inflammation i eller nära injektionsstället samt ytliga flebiter.

Lokala komplikationer vid injektionsstället efter intramuskulär injektion såsom missfärgning av huden, blödning, sterila abscesser, vävnadsnekros eller -atrofi och smärta har iakttagits.

Organsystem	Mindre vanliga (>1/1,000, <1/100)	Sällsynta (>1/10,000, <1/1,000)	Mycket sällsynta (<1/10,000)	Inte känd
Blodet och lymfsystemet			Hemolys	
Hjärta och blodkärlet		Arytmi, takykardi	Fetal bradykardi, hjärtklappning	Kounis syndrom
Öron och balansorgan			Övergående dövhet	
Mag-tarmkanalen	Illamående, kräkning, buksmärta	Diarré		
Allmänna symtom och/eller symptom vid	Värmekänsla	Trötthet		Influensaliknande sjukdom som kan uppträda inom några

administrerings- stället		Smärta och brun missfärgning på injektionsstället		timmar upp till flera dagar efter injektion
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner inklusive andnöd, urtikaria, hudutslag, klåda, illamående och frossa.		Akuta, allvarliga överkänslighetsreaktioner (plötsliga andningssvårigheter och/eller kardiovaskulär kollaps)	
Muskuloskeletalsystemet och bindväv	Kramp	Myalgi		
Centrala och perifera nervsystemet	Suddig syn, domning	Medvetslöshet, krampanfall, yrsel, rastlöshet, tremor	Huvudvärk, myrkrypningar	
Andningsorgan, bröstkorg och mediastinum	Andnöd	Bröstsmärta		
Psykiska störningar		Förändrad mental status		
Hud och subkutan vävnad	Blodvallning, klåda, hudutslag	Angioödem, svettning		
Hjärta och blodkärl		Hypotension	Hypertension	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet har godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Järn(III)hydroxiddextran-komplexet i Cosmofer har mycket låg toxicitet. Preparatet är väl tolererat och risken för oavsiktlig överdosering minimal.

Överdoser kan orsaka akut järnöverbelastning, vilket kan visa sig som hemosideros. Järnkellerande medel kan användas för behandling av överdosering.

Vid långtidsbehandling med upprepade höga järndoser ackumuleras överskottet i levern och kan inducera en inflammatorisk process, vilken kan leda till fibros.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: järn, parenterala preparat, ATC-kod: B03AC.

Cosmofer injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller järn i form av ett stabilt järn(III)hydroxiddextran-komplex som är jämförbart med den fysiologiska formen av järn, ferritin (ferrihydroxidfosfat-proteinkomplex). Järnet är tillgängligt i en icke-jonisk vattenlöslig form. Det har en mycket låg toxicitet och kan ges i höga doser.

Serumferritin når sin höjdpunkt ungefär sju till nio dagar efter en intravenös dos av Cosmofer och återgår långsamt till ursprungsläget efter cirka tre veckor.

Undersökning av benmärg för mätning av järndepåer kan vara meningslös under en lång period efter järndextranbehandling, eftersom rester av järndextran kan förekomma i retikuloendoteliala celler.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös infusion tas järndextranet snabbt upp av cellerna i det retikuloendoteliala systemet (RES), speciellt i levern och mjälten, varifrån järnet långsamt frigörs och binds till proteiner. Efter administrering kan en ökad hematopoes iaktas under sex till åtta veckor. Halveringstiden i plasma är 5 timmar för cirkulerande järn och 20 timmar för järn totalt (såväl bundet som cirkulerande).

Cirkulerande järn elimineras ur plasma av cellerna i det retikuloendoteliala systemet som sönderdelar komplexet i järn och dextran. Järnet binds omedelbart till tillgängliga proteiner och bildar därmed hemosiderin eller ferritin, vilka är de fysiologiska formerna av järn, samt i mindre omfattning transferrin. Denna järnform som regleras fysiologiskt fyller på hemoglobin och förbrukade järndepåer.

Järn elimineras inte så lätt från kroppen och ackumuleringen kan vara toxisk. På grund av komplexets storlek (165 000 Dalton) elimineras det inte via njurarna. Små mängder järn elimineras via urin och avföring.

Efter intramuskulär injektion absorberas järndextranet från injektionsstället in i kapillärerna och lymfsystemet. Större delen av det intramuskulärt administrerade järndextranet absorberas inom 72 timmar och majoriteten av det resterande under de följande tre till fyra veckorna.

Dextranet antingen metaboliseras eller utsöndras.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Cosmofer har rapporterats vara teratogent och embryodödande hos icke-anemiska dräktiga djur vid höga engångsdoser över 125 mg/kg. Den högsta rekommenderade dosen vid klinisk användning är 20 mg/kg. Emellertid finns ingen detaljerad information tillgänglig från dessa studier.

Genotoxicitetsstudier *in vitro* och *in vivo* har visat mutagen aktivitet efter administrering av höga doser av järndextran-komplex. Signifikansen av dessa studier är dock inte säkerställd. Järndextran var inte mutagen vid sub-toxiska doser.

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor
Natriumhydroxid (pH-reglerare)
Saltsyra (pH-reglerare)

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

24 månader för ampuller om 2 ml, 5 ml och 10 ml

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart efter öppnandet.

Efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 24 timmar vid 25°C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart, är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2 - 8°C, såvida inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Får ej frysas.

För förvaring av utspädd produkt se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ofärgad glasampull av typ 1-glas. Endosbehållare.

Förpackningsstorlekar 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 10 x 5 ml, 2 x 10 ml och 5 x 10 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kontrollera ampullen för fällning eller skador innan användning. Använd endast ampuller med en homogen lösning och utan fällning.

Cosmofer är endast avsedd för engångsadministrering. Oanvänd lösning och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Cosmofer får bara blandas med antingen 0,9% natriumklorid- eller 5% glukoslösning.

Inga andra intravenösa spädningslösningar eller läkemedel får användas.

Rekonstituerad injektionslösning ska kontrolleras visuellt före användning.

Använd endast lösning som är homogen och utan partiklar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmacosmos A/S
Roervangsvej 30
DK-4300 Holbaek
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23462

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 05 juli 2006

Datum för den senaste förnyelsen: 23 september 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-03-30