

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Trasylol 10 000 KIE/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller: Aprotinin 10 000 KIE (=kallikrein-inaktivator-enheter)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning
Lösningen är klar och färglös.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aprotinin är indicerat för profylaktisk användning för att minska blodförlust och blodtransfusion hos vuxna patienter som löper en hög risk för omfattande blodförlust under en isolerad kranskärlsoperation (d.v.s. kranskärlsoperation som inte kombineras med annan kardiovaskulär kirurgi).

Aprotinin ska endast användas efter en noggrann nytta/risk-bedömning och med hänsyn till att alternativa behandlingar finns tillgängliga (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Ett lämpligt aprotininspecifikt IgG-antikroppstest kan övervägas, om tillgängligt, före administrering av aprotinin (se avsnitt 4.3).

Vuxna:

På grund av risk för allergiska/anafylaktiska reaktioner ska en 1 ml testdos (10 000 KIE) ges till samtliga patienter minst 10 minuter före resterande dos. Om testdosen på 1 ml tolereras kan den terapeutiska dosen ges. En H₁-antagonist och en H₂-antagonist kan ges 15 minuter före testdosen med aprotinin. Standardutrustning för akutbehandling av anafylaktiska och allergiska reaktioner bör alltid finnas lättillgängligt (se avsnitt 4.4).

En bolusdos på 1-2 000 000 KIE administreras som en långsam intravenös injektion eller infusion under 20-30 minuter, efter att induktion av anestesi påbörjats men före sternotomi. Ytterligare 1-2 000 000 KIE ges som tillsats till hjärt-lungmaskinens "prime"-lösning. För att undvika fysikalisk inkompatibilitet mellan aprotinin och heparin när man tillsätter det till "prime"-lösningen, måste varje medel tillsättas under återcirkulering av "prime"-lösningen för att säkerställa en adekvat utspädning innan man tillsätter det andra medlet.

Efter den initiala bolusinfusionen ges 250-500 000 KIE per timme som kontinuerlig infusion tills operationen är klar.

Den totala mängden aprotinin per behandlingsomgång ska i allmänhet inte överskrida 7 000 000 KIE.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för aprotinin hos barn under 18 år har ännu inte fastställts.

Nedsatt njurfunktion

Tillgänglig klinisk erfarenhet tyder på att dosen inte behöver justeras till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga data gällande dosrekommendationer till patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre

Rapporter från klinisk erfarenhet har inte identifierat några skillnader i svar hos äldre patienter.

Administreringssätt

Aprotinin ska infunderas via en central venkateter. Samma lumen ska inte användas för att administrera andra läkemedel. När en central flerlumenkateter används krävs inte en separat kateter.

Aprotinin får endast ges till liggande patienter, och måste ges långsamt (max 5-10 ml/min) som en intravenös injektion eller kort infusion.

Aprotinin bör förskrivas av specialister med erfarenhet av kranskärlsoperation.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med ett positivt resultat från ett aprotininspecifikt IgG-antikroppstest löper en högre risk för att drabbas av anafylaktisk reaktion vid behandling med aprotinin. Därför är aprotinin kontraindicerat hos dessa patienter. Om det inte är möjligt att genomföra ett aprotininspecifikt IgG-antikroppstest före behandling är aprotinin kontraindicerat för de patienter som tros ha fått läkemedlet eller fibrinvävnadslim under de senaste 12 månaderna.

4.4 Varningar och försiktighet

Aprotinin ska inte användas när en kranskärlsoperation kombineras med annan kardiovaskulär kirurgi, på grund av att nytta/risk-balansen inte har fastställts för användning av aprotinin under andra kardiovaskulära procedurer.

Laborativ övervakning av antikoagulation under hjärt-lung-bypass

Aprotinin är inte ett heparinsparande läkemedel och det är viktigt att adekvat antikoagulation med heparin bibehålls under aprotinin-behandlingen.

Partiell tromboplastintid (PTT) och aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) är liknande och blir omätbara med höga doser heparin. APTT och PTT ska därför inte användas för att övervaka antikoagulation med heparin hos patienter som genomgår hjärt-lung-bypassoperation.

Hos patienter som genomgår hjärt-lung-bypassoperation med aprotinin-behandling rekommenderas en av följande metoder för att bibehålla adekvat antikoagulation:

1. Individualiserad heparin- och protaminbehandling ska övervägas för att minska postoperativa koagulationsrubbningar och blödningskomplikationer vid hjärtoperation med hjärt-lung-bypass. Individualiserad heparinbehandling eller -titrering baseras på datorbaserade doseringssystem för heparin, anti-Xa-mätningar eller mätningar av heparin i blodet, utöver aktiverad koagulationstid (Activated Clotting Time, ACT). Anti-Xa-mätningar och mätningar av heparin i blod påverkas inte av aprotinin och ska utföras enligt testtillverkarens anvisningar.
2. I frånvaro av hjälpmedel för individuell heparindosering rekommenderas att ACT-tester utförs med regelbundna intervaller baserat på gällande anvisningar och heparindoser måste sedan ges

i enlighet därmed. Vilket målvärde som krävs för ACT beror på vilken typ av aktivator och utrustning som används. Ökningar av kaolin och celit-ACT förväntas hos aprotinin-behandlade patienter under kirurgi och timmarna efter kirurgi. Hos patienter som genomgår hjärt-lung-bypass med aprotinin-behandling rekommenderas ett celit-ACT på minst 750 sekunder eller ett kaolin-ACT på minst 480 sekunder för att bibehålla antikoagulation, detta oberoende av effekterna av hemodilution och hypotermi. ACT-tester med en blandning av aktivatorer ska utföras enligt testtillverkarens anvisningar.

Protaminbehandling

Eftersom protamintestet inte påverkas av aprotinin hos aprotinin-behandlade patienter ska heparinneutralisering med protamin, efter avslutad hjärt-lung-bypass, utföras enligt testtillverkarens anvisningar.

Konservering av kärltransplantat

Blod som dras från den centrala infusionskatetern med aprotinin bör inte användas för konservering av kärltransplantat.

Återexponering för aprotinin

Administrering av aprotinin kräver noggrann nytta/risk-bedömning, framför allt hos patienter som fått aprotinin (inkluderande aprotininnehållande fibrinvävnadslim) tidigare, för att en allergisk reaktion kan uppkomma (se avsnitt 4.3 och 4.8). Även om majoriteten av anafylaxi-fallen inträffar efter upprepad behandling inom de första 12 månaderna, så har även enstaka fall av anafylaxi rapporterats efter upprepad behandling efter mer än 12 månader.

Standardutrustning för akutbehandling av allergiska/anafylaktiska reaktioner bör finnas lättillgängligt under aprotinin-behandling.

Bedömning av risk för allergiska reaktioner

Alla patienter som behandlas med aprotinin bör först ges en testdos för att bedöma risken för allergiska reaktioner (se avsnitt 4.2). Testdosen med aprotinin bör endast administreras när utrustning för att hantera akuta anafylaktiska reaktioner finns tillgängliga på plats.

Nedsatt njurfunktion

Resultat från tidigare utförda observationsstudier indikerar att aprotinin kan utlösa en njurfunktionsnedsättning, särskilt hos patienter med redan nedsatt njurfunktion. En analys av alla poolade placebokontrollerade studier hos patienter som genomgår kranskärlsoperation har visat förhöjda nivåer av serumkreatinin $>0,5$ mg/dl över baseline, hos patienter behandlade med aprotinin (se avsnitt 5.1).

En ökning av njursvikt och dödlighet jämfört med åldersmatchade historiska kontroller har rapporterats för aprotinin-behandlade patienter som genomgår kranskärlsoperation med svår hypotermisk cirkulationssvikt under operation av aortan.

Noggrann bedömning av nytta/risk-balansen rekommenderas därför före administrering av aprotinin till patienter med underliggande nedsatt njurfunktion, eller med riskfaktorer (som t.ex. samtidig behandling med aminoglykosider).

Dödlighet

Information om dödlighet från randomiserade kliniska prövningar finns i avsnitt 5.1.

Ett samband mellan aprotinin-användning och en ökad dödlighet har rapporterats i några icke-randomiserade observationsstudier (t.ex. Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008) medan andra icke-randomiserade studier inte har visat sådana samband (t.ex. Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). I dessa studier administrerades aprotinin vanligtvis till patienter som hade fler riskfaktorer för ökad dödlighet före kirurgi än patienter i de andra behandlingsarmarna.

De flesta av dessa studier har inte tagit hänsyn till skillnaderna i riskfaktorer vid baseline, och dessa riskfaktors påverkan på resultatet är inte känd. Därför är tolkningen av dessa observationsstudier begränsad, och ett samband mellan aprotinin och en ökad dödlighet kan varken påvisas eller motbevisas. Därför bör aprotinin endast användas som det är godkänt, d.v.s. vid isolerad kranskärlsoperation efter noggrann bedömning av de potentiella riskerna och fördelarna.

En publikation av Fergusson et al år 2008 analyserade data från en randomiserad, kontrollerad prövning, BART (Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial), och rapporterade om en högre dödlighet för aprotinin-behandlade patienter jämfört med patienter som behandlats med tranexamsyra eller aminokapronsyra. Men på grund av flera metodologiska brister kan ingen tydlig slutsats gällande kardiovaskulära risker dras från BART-studiens resultat.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aprotinin ger en dosberoende hämning av effekten av trombolytika (t.ex. streptokinas, urokinas och alteplas/rTPA). Koagulation ska tas i särskilt beaktande hos patienter som får aktiva trombolytika som är kända mål för aprotinin.

Aprotinin kan utlösa en nedsättning av njurfunktionen, särskilt hos patienter med underliggande nedsättning av njurfunktionen. Läkemedel med potent nefrotoxisk profil (som t.ex. aminoglykosider och hämmare av renin-angiotensin-aldosteronsystemet) är en riskfaktor för nedsättning av njurfunktionen. Njurskyddande åtgärder ska tas i särskilt beaktande när patienter exponeras för både aprotinin och andra läkemedel som kan utlösa en njurfunktionsnedsättning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inte på teratogena eller embryotoxiska effekter av Trasylol.

Trasylol bör endast användas under graviditet om den potentiella fördelen överväger den potentiella risken. I händelse av allvarliga biverkningar (som anafylaktisk reaktion, hjärtstopp etc.) och behandling av dessa biverkningar, måste skada på fostret tas med i nytta/risk-bedömningen.

Amning

Uppgift saknas om aprotinin passerar över i modersmjölk. Men eftersom aprotinin inte är biotillgängligt efter oral administrering, förväntas inte läkemedel i mjölken ge någon systemisk effekt på det ammade barnet.

Fertilitet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier gällande fertilitet hos män eller kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos Trasylol har utvärderats i mer än 45 fas II- och fas III-studier inkluderande mer än 3800 patienter som exponerats för aprotinin. Totalt upplevde ca 11 % av aprotinin-behandlade patienter biverkningar. Den allvarligaste biverkan var hjärtinfarkt. Säkerheten för aprotinin har monitorerats i Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR) mellan februari 2016 och november 2020. Av de 6 682 registrerade patienterna var biverkningsfrekvensen 1,1 %. Biverkningsprofilen bör tolkas med hänsyn till de kirurgiska omständigheterna.

Sammanfattning av biverkningarna i tabellformat

Biverkningar baserade på alla placebokontrollerade kliniska studier med aprotinin sorterade efter CIOMS III frekvenskategorier (aprotinin n=3817 och placebo n=2682; status: april 2005) och baserade på NAPaR är listade nedan:

Frekvenserna definieras enligt följande:

Vanliga: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Sällsynta: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

MedDRA Standard- klassificering av organsystem	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$
Immunsystemet		Allergisk reaktion Anafylaktisk/anafyl- aktoid reaktion		Anafylaktisk chock (potentiellt livshotande)
Blodet och lymfsystemet				Disseminerad intravaskulär koagulation Koagulopati
Hjärtat		Myokardischemi Koronarkärls- ocklusion/trombos Hjärtinfarkt Perikardiell effusion		
Blodkärl		Trombos, embolisk stroke	Arteriell trombos (och dess organspecifika effekter som kan uppkomma i vitala organ, som t.ex. njurar, lungor och hjärna), Lungemboli	
Njurar och urinvägar		Oliguri, akut njurskada, renal tubulär nekros		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsst ället				Reaktioner vid injektions- och infusionsstället (Trombo-)flebit vid infusionsstället
Utredningar	Ökat blodkreatinin			

*Biverkningar rapporterade efter lansering är skrivna med **fet och kursiv stil**

Beskrivning av utvalda biverkningar

Allergiska/anafylaktiska reaktioner är sällsynta hos patienter som inte exponerats för aprotinin tidigare. Vid händelse av upprepad behandling kan incidensen av allergiska/anafylaktiska reaktioner nå 5 %. En retrospektiv granskning visade att incidensen av allergiska/anafylaktiska reaktioner efter upprepad behandling ökar om den upprepade behandlingen sker inom 6 månader efter första administreringen (5,0 % för upprepad behandling inom 6 månader och 0,9 % för upprepad behandling efter mer än 6 månader). En retrospektiv genomgång antyder att incidensen av svåra anafylaktiska reaktioner mot aprotinin kan öka ytterligare om patienter återexponeras fler än två gånger under 6 månader. Även om en andra exponering för aprotinin har tolererats utan symtom, så kan en ytterligare administrering orsaka en svår allergisk reaktion eller anafylaktisk chock med, i mycket sällsynta fall, dödlig utgång.

Symtomen på allergisk/anafylaktisk reaktion kan inkludera:

Andningsvägar:	astma (bronkospasm)
Kardiovaskulära systemet:	hypotension
Hud:	pruritus, utslag, urtikaria
Magtarmkanalen:	illamående

Om allergiska reaktioner uppkommer under injektion eller infusion ska administreringen avbrytas omedelbart. Akutbehandling kan krävas, d.v.s. adrenalin, volymsubstitution och kortikosteroider.

Kardiovaskulära systemet

I en poolad analys av alla placebo-kontrollerade studier var incidensen av hjärtinfarkt som rapporterats av prövare för aprotinin-behandlade patienter 5,8 % jämfört med 4,8 % hos placebo-behandlade patienter. Skillnaden mellan grupperna var 0,98 % (aprotinin n=3817 och placebo n=2682; status: april 2005).

En tendens till ökad incidens av hjärtinfarkt i samband med aprotinin observerades i några studier, medan andra studier visade en lägre incidens jämfört med placebo.

Dödlighet

Se avsnitt 4.4 angående risk för dödlighet vid användning av aprotinin.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta/risk-förhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: Begränsad erfarenhet av överdosering.

Symtom: Illamående, kräkningar, diarré, muskelsmärtor, instabilt blodtryck.

Behandling: Symtomatisk. Det finns ingen specifik antidot.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hemostatika, proteinashämmande medel
ATC-kod: B02AB01

Aprotinin är en bredspektrum-proteashämmare som har fibrinolyshämmande egenskaper. Genom att bilda reversibla, stökiometriskt komplex med enzym, hämmar aprotinin humant trypsin, plasmin, plasmakallikrein och vävnadskallikrein, och hämmar därmed fibrinolys.

Det hämmar även kontaktfasaktivering som initierar koagulationen och främjar fibrinolys.

Aprotinin är en basisk polypeptid med en molekylvikt på ca 6 500. Den är uppbyggd av en kedja med 58 aminosyror. Substansens isoelektriska punkt ligger vid ca pH 10. En KIE (kallikrein-inaktivator-enhet) motsvarar 0,14 mikrogram kristallin substans. Trasylol standardiseras biologiskt.

Data från Bayers globala pool av placebokontrollerade studier på patienter som genomgår kranskärlsoperation (CABG) visade att incidensen av serumkreatinin-nivåer >0,5 mg/dl högre än baseline var statistiskt högre för 9,0 % (185/2 047) i gruppen som fick fulldos aprotinin, jämfört med 6,6 % (129/1 957) i placebogruppen, med en oddskvot på 1,41 (1,12-1,79). I en majoritet av fallen var postoperativt nedsatt njurfunktion inte allvarlig och reversibel. Incidensen av serumkreatinin-nivåer >2,0 mg/dl högre än baseline var likartad (1,1 % vs. 0,8 %) både i gruppen som fick fulldos aprotinin och placebogruppen, med en oddskvot på 1,16 (0,73-1,85) (se avsnitt 4.4).

Dödlighet på sjukhus i Bayers randomiserade kliniska prövningar sammanfattas i tabellen nedan:

Dödlighet på sjukhus i Bayers randomiserade kliniska prövningar (population: alla patienter globalt som genomgår kranskärlsoperation (CABG), validerade för säkerhet)					
Population	Fulldos aprotinin		Placebo		Oddskvot (95 % KI)
	n/N	%	n/N	%	
Alla CABG	65/2249	2,9	55/2164	2,5	1,09 (0,78; 1,52)
Primär CABG	36/1819	2,0	39/1785	2,2	0,92 (0,62; 1,38)
Upprepad CABG	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75; 2,87)

Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR), en multicenter, icke-interventionell studie utförd efter lansering, med aktiv övervakning och målet att, bland andra utfall, mäta incidensen av säkerhetsutfall. En undergrupp på 1 384 patienter som genomgick en isolerad kranskärlsoperation (iCABG) behandlades med aprotinin. Dödlighet på sjukhus var 1,3 % (95 % KI: 0,73 %, 1,96 %). Incidensen för hjärtinfarkt och tromboemboliska händelser (TEE) var 0,9 % (95 % KI: 0,39 %, 1,39 %) respektive 2,5 % (95 % KI: 1,63 %, 3,28 %). Nedsatt njurfunktion (postoperativ ökning av kreatininnivå >0,5 mg/dl) och njursvikt (postoperativ ökning av serumkreatininnivå >2,0 mg/dl) observerades med incidenser på 2,7 % (95 % KI: 1,82 %, 3,55 %) respektive 0,15 % (95 % KI: 0,02 %, 0,54 %). Inom 24 timmar efter proceduren genomgick 1,3 % (95 % KI: 0,73 %, 1,96 %) av patienterna återundersökning avseende blödning. Vid jämförelse med en historisk kontroll från litteraturen var fynden i NAPaR i stort sett samstämmiga med den kända säkerhetsprofilen för aprotinin vid godkänd indikation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös injektion distribueras aprotinin snabbt i det extracellulära utrymmet, vilket leder till en initial minskning i aprotinins plasmakoncentration, med en halveringstid på 0,3-0,7 timmar. Vid

senare tidpunkter (d.v.s. mer än 5 timmar efter administrering) är det en terminal eliminationsfas med en halveringstid på ca 5-10 timmar.

Genomsnittlig plasmakoncentration (steady-state) vid behandling med aprotinin vid hjärtkirurgi är 175-280 KIE/ml (vid hel dos). Vid den alternativa doseringsrekommendationen (halv dos) är motsvarande plasmakoncentration 110 164 KIE/ml. Plasmaproteinbindningen är ca 80 % och distributionsvolymen är ca 20 liter.

Placentan är antagligen inte helt ogenomtränglig för aprotinin, men genomträngningen verkar gå mycket långsamt.

Metabolism, eliminering och utsöndring

Aprotininmolekylen metaboliseras till kortare peptider eller aminosyror genom lysosomal aktivitet i njurarna. I människa utsöndras mindre än 5 % av dosen oförändrat via urinen. Efter injektion av ¹³¹I-aprotinin i friska frivilliga utsöndrades 25-40 % av märkt substans inom 48 timmar i form av metaboliter i urinen. Dessa metaboliter saknade enzymhämmande aktivitet. Total clearance är 40 ml/minut.

Inga farmakokinetiska studier på patienter med terminal njursvikt finns tillgängliga. Studier på patienter med njursvikt visade inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska variationer eller uppenbara biverkningar. En särskild dosjustering är inte nödvändig.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Hos råtta, marsvin, kanin och hund orsakade en högdosinjektion (>150 000 KIE/kg) snabbt en minskning av blodtrycket i olika omfattning, vilken snabbt avtog.

Reproduktionstoxikologi

I studier på råtta med intravenös administrering orsakade dagliga doser på upp till 80 000 KIE/kg ingen mödra-, embryo- eller fostertoxicitet. Dagliga doser upp till 100 000 KIE/kg påverkade inte tillväxt eller utveckling av unga djur, och doser på 200 000 KIE/kg/dag var inte teratogena. I kanin orsakade dagliga intravenösa doser på 100 000 KIE/kg inga bevis för mödra-, embryo-, fostertoxicitet eller teratogenicitet.

Mutagen potential

Aprotinin gav ett negativt mutagent svar i Salmonella/mikrosom och *B. subtilis* DNA-skadesystemet.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 ml injektions-/infusionsvätska i injektionsflaska (typ I-glas) med gummipropp (bromobutyl).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och färgförändring före administrering. Överbliven lösning bör inte sparas för senare användning.

Trasylol är blandbart med glukoslösning 20 %, hydroxietylstärkelselösning eller Ringer laktatlösning. Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för utspädd lösning i 6 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart om inte beredningen skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Om produkten inte används omedelbart är förvaring under användande och förhållande före användandet användarens ansvar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Nordic Group BV, Siriusdreef 41, 2132WT Hoofddorp, Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8177

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännande: 1967-12-13

Förnyat godkännande: 2005-01-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-13