LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

30. januar 2020

PRODUKTRESUMÉ

for

Caverject Dual, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
09243

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Caverject Dual

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

10 mikrogram
Hver 0,5 ml cylinderampul giver en maksimumdosis på 10 mikrogram alprostadil.

20 mikrogram
Hver 0,5 ml cylinderampul giver en maksimumdosis på 20 mikrogram alprostadil.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på
Benzylalkohol 8,9 mg/ml. Natriumcitrat, natriumhydroxid (natrium 0,034 mg/ml).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Tokammer-glascylinderampul indeholdende et hvidt, frysetørret pulver og solvens til rekonstitution.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Caverject Dual er indiceret til symptomatisk behandling af erektil dysfunktion af neurogen, vaskulogen, psykogen eller blandet årsag hos voksne mænd.

Caverject Dual kan være et nyttigt supplement til andre diagnostiske tests ved diagnosticering af erektil dysfunktion.

Caverject er ikke indiceret til pædiatrisk anvendelse (se pkt. 4.4 benzylalkohol).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Der er ikke udført formelle forsøg på patienter yngre end 18 år og på patienter ældre end 75 år.

Administration

Caverject Dual bør administreres ved direkte intrakavernøs injektion med den vedlagte kanyle (29G, 12 mm). Det sædvanlige injektionssted er langs den dorsolaterale side af den proximale trediedel af penis. Synlige vener bør undgås. Der skal både veksles mellem begge sider af penis og skiftes injektionssted mellem injektionerne.

De første injektioner med Caverject Dual skal foretages af medicinsk trænet personale. Efter tilstrækkelig træning kan patienten selv fortage injektionerne hjemme. Det anbefales, at patienten kontrolleres regelmæssigt (f.eks. hver 3. måned), især i begyndelsesfasen med selvinjektioner, hvor det kan blive nødvendigt med dosisjusteringer.

Caverject Dual dosis fastlægges individuelt for hver enkelt patient af en læge ved omhyggelig dosistitrering. Der bør anvendes den lavest effektive dosis, som giver patienten en erektion, der er tilfredsstillende til gennemførelse af samleje. Det anbefales, at den givne dosis giver en erektion, der ikke varer mere end en time. Hvis varigheden er længere, bør dosis reduceres. Størstedelen af patienterne opnår en tilfredsstillende virkning med doser i intervallet 5-20 mikrogram.

Engangssprøjten er beregnet til at indgive en enkelt dosis, som kan justeres trinvis med 25 % af den nominelle dosis ad gangen. Doser på over 40 mikrogram alprostadil er normalt ikke berettiget. Følgende doseringer kan indgives ved hjælp af Caverject Dual:

Styrke	Mulig dosering
Caverject Dual 10 mikrogram	2,5; 5; 7,5; 10 mikrogram
Caverject Dual 20 mikrogram	5; 10; 15; 20 mikrogram

Behandling

Ved erektil dysfunktion af vaskulogen, psykogen eller blandet årsag gives initialt 2,5 mikrogram. Den anden dosis bør være 5 mikrogram, hvis der er delvis effekt, og 7,5 mikrogram, hvis der ingen effekt er. Efterfølgende optitreres med 5-10 mikrogram ad gangen, til den optimale dosis er fundet. Hvis der ikke ses effekt ved den indgivne dosis, kan næste, højere dosis gives indenfor en time. Hvis der ses en effekt, bør der gå en dag, før den næste dosis gives.

Ved erektil dysfunktion af neurogen årsag, som kræver mindre doser end 2,5 mikrogram, bør det overvejes at dosistitrere med Caverject pulver til injektionsvæske, begyndende med en dosis på 1,25 mikrogram. Hvis denne dosis ikke giver effekt, bør næste dosis være 2,5 mikrogram. Bortset fra startdosis er det muligt at dosistitrere med både Caverject Dual og Caverject pulver til injektionsvæske med samme optitrering, som ved behandling af ikke-neurogen erektil dysfunktion.

Anbefalet injektionsfrekvens er højst 1 gang daglig og højst 3 gange på en uge.

Diagnosticering

Patienter uden tegn på neurologisk dysfunktion

10-20 mikrogram alprostadil injiceres i corpus cavernosum og masseres ind i penis. Over 80 % af patienterne kan forventes at reagere på en enkelt 20 mikrogram alprostadildosis.

Patienter med tegn på neurologisk dysfunktion

Disse patienter kan forventes at reagere på lavere doser alprostadil. Hos patienter med mild erektil dysfunktion eller erektil dysfunktion forårsaget af neurologisk sygdom/traumer må dosis ved diagnosticering ikke overskride 10 mikrogram, og en begyndelsesdosis på 5 mikrogram er sandsynligvis tilstrækkelig.
Skulle en efterfølgende erektion vare længere end en time, bør detumescent behandling iværksættes, før patienten forlader behandlingsstedet for at undgå risiko for priapisme (se pkt. 4.9). Erektionen bør være faldet fuldstændig, og penis skal være fuldstændig slap, når patienten forlader behandlingsstedet.

Patienter bør monitoreres for systemiske bivirkninger i tilfælde af manglende erektil respons under titreringsfasen.

4.3 Kontraindikationer

Caverject Dual må ikke bruges til patienter med:

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i listen i pkt. 6.1.
- Tilstande, der kan disponere til priapisme, såsom seglcelleanæmi eller seglcelleanæmilignende tilstand, multipelt myelom eller leukæmi.
- Anatomiske deformationer af penis, såsom vinkling, kavernøs fibrose, forhudsforsnævring eller Peyronies sygdom.
- Implantater i penis.

Caverject Dual må ikke anvendes til mænd, for hvem seksuel aktivitet er kontraindiceret (f.eks. patienter med svær hjertesygdom).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

De underliggende medicinske årsager til erektil dysfunktion, bør diagnosticeres og behandles inden behandling med alprostadil initieres.

Forlænget erektion og/eller priapisme kan forkomme efter intrakavernøs adminsitration af alprostadil. For at mindske risikoen, skal den laveste effektive dosis vælges.

Patienter bør instrueres i straks at søge læge, hvis erektionen varer i en længere periode, f.eks. 4 timer eller mere. Behandling af priapisme bør ikke udskydes mere end 6 timer. Behandling af priapisme bør følge gældende retningslinier for behandling (se pkt 4.9).

Smertefuld erektion forekommer især hos patienter med anatomiske deformationer af penis, f.eks. vinkling, forhudsforsnævring, kavernøs fibrose, Peyronies sygdom eller plaques. Penil fibrose inklusive vinkling, kavernøs fibrose, fibrøse knuder og Peyronies sygdom kan opstå efter intrakavernøs administration af Caverject Dual. Forekomsten af fibrose kan øges ved langvarig brug. Regelmæssig opfølgning af patienter med omhyggelig undersøgelse af penis anbefales kraftigt for at opdage tegn på penil fibrose eller Peyronies sygdom. Behandling med Caverject Dual bør seponeres hos patienter, der udvikler penil vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sygdom.

Patienter i behandling med antikoagulantia f.eks. warfarin eller heparin kan have en øget blødningstendens efter intrakavernøs injektion. Hos nogle patienter kan injektion af Caverject Dual inducere en lille blødning på injektionsstedet. Hos patienter inficeret med blodoverførte sygdomme kan dette øge smitterisikoen for deres partner.

Caverject Dual bør anvendes med forsigtighed til patienter med kardiovaskulære og cerebrovaskulære risikofaktorer.

Caverject Dual bør anvendes med forsigtighed af patienter, som har haft forbigående iskæmiske anfald eller som lider af ustabile kardiovaskulære sygdomme.

Seksuel stimulering og samleje kan føre til hjerte- og lungeproblemer hos patienter med koronar hjertesygdom, hjerteinsufficiens eller lungesygdom. Caverject Dual bør anvendes med forsigtighed af disse patienter, og de bør udvise forsigtighed ved seksuel aktivitet.

Caverject Dual er ikke beregnet til samtidig administration med andre lægemidler til behandling af erektil dysfunktion (se pkt. 4.5).

Potentialet for misbrug af Caverject Dual bør tages i betragtning hos patienter, der har haft psykiske sygdomme eller misbrugsproblemer.

Rekonstitueret opløsning af Caverject Dual er kun beregnet til engangsbrug. Injektionskammersystemet/sprøjten og eventuelle rester i sprøjten skal bortskaffes forsvarligt.

Der anvendes en meget tynd nål ved administration af Caverject Dual, og som ved alle meget tynde nåle, er der risiko for, at nålen knækker.

Der er set tilfælde af knækkede nåle, hvor en del af nålen blev siddende tilbage i penis. Nogle tilfælde krævede hospitalsindlæggelse, og fjernelse af nålen ved operation.

Omhyggelig patientvejledning i korrekt brug og injektionsteknik kan mindske risikoen for, at nålen knækker.

Patienten skal instrueres i, at hvis nålen er bøjet, må den ikke bruges, og man skal ikke forsøge at rette en bøjet nål ud. Patienten skal fjerne nålen fra sprøjten, smide den ud og sætte en ny, ubrugt steril nål på sprøjten.

<u>Benzylalkohol</u>
Caverject Dual Chamber indeholder benzylalkohol, der kan give overfølsomhedsreaktioner.

Den samlede daglige metaboliske indvirkning af benzylalkohol fra alle kilder bør overvejes særligt hos patienter med nedsat lever- og nyrefunktion pga. risikoen for akkumulation og toksicitet (metabolisk acidose).

Denne medicin er kun indiceret til intrakavernøs injektion. Intravenøs administration af konserveringsmidlet benzylalkohol er blevet forbundet med alvorlige bivirkninger og død hos pædiatriske patienter, herunder nyfødte ("gasping syndrom"). Den mindste mængde benzylalkohol, der resulterer i toksicitet, er ukendt. Præmature spædbørn og spædbørn med for lav vægt ved fødslen udvikler muligvis lettere toksicitet. Caverject Dual er ikke indiceret til pædiatrisk brug.

Natrium
Medicinen indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. i det væsentlige 'natriumfrit'.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Sympatomimetika kan reducere alprostadils effekt.

Alprostadil kan forstærke effekten af antihypertensiva, vasodilaterende stoffer, antikoagulantia og trombocytaggregationshæmmere.

Virkningen af samtidig behandling med alprostadil og anden behandling for erektil dysfunktion (f.eks. sildenafil) eller med andre lægemidler, som inducerer erektion (f.eks. papaverin), er ikke formelt undersøgt. Sådanne lægemiddelstoffer bør ikke anvendes sammen med Caverject Dual på grund af potentialet for forlænget varighed af erektionerne.

4.6 Graviditet og amning

Ikke relevant.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.
Alprostadil forventes ikke at have indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen
Den hyppigst forekommende bivirkning efter intrakavernøs injektion var smerte i penis. 30 % af patienterne oplevede smerte mindst en gang. 11 % af de administrerede injektioner var forbundet med smerter. I de fleste tilfælde blev smerten vurderet som mild eller moderat. 3 % af patienterne stoppede behandlingen på grund af smerter.

Penil fibrose inklusive vinkling, fibrøse knuder og Peyronies sygdom blev rapporteret af 3 % af patienterne i de kliniske forsøg. I et selvinjektionsforsøg med behandlingsvarighed på op til 18 måneder var hyppigheden af penil fibrose højere, ca. 8 %.

Hæmatom og blodudtrækninger på injektionsstedet, som er mere relateret til injektionsteknikken end til alprostadils effekt, blev rapporteret af henholdsvis 3 % og 2 % af patienterne.

Forlænget varighed af erektionen (4-6 timer) forekom hos 4 % af patienterne. Priapisme (smertefuld erektion i mere end 6 timer) forekom hos 0,4 %. I de fleste tilfælde forsvandt den spontant.

Liste over bivirkninger
Nedenstående tabel viser bivirkningerne, som blev rapporteret under kliniske forsøg og efter markedsføringen. Frekvenserne er meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥ 1/100, <1/10), ikke almindelig (≥1/1000, <1/100), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighed og organklasse er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er.

Systemorganklasser	**Meget almindelig** (≥1/10)	**Almindelig** (≥ 1/100, <1/10)	**Ikke almindelig** (≥1/1000, <1/100)	**Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).**
Infektioner og parasitære sygdomme			Svampeinfektion, forkølelse	
Nervesystemet			Præsynkope hypoæsthesi, hyperæsthesi	Cerebrovaskulære tilfælde
Øjne			Mydriasis	
Hjerte			Supraventrikulære ekstrasystoler	Myokardieiskæmi
Vaskulære sygdomme			Venøs blødning, hypotension, vasodilatation, perifer vaskulær sygdom, venelidelse	
Mave-tarm-kanalen			Kvalme, mundtørhed	
Hud og subkutane væv			Udslæt, hyperhidrose, pruritus, erythem	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Muskelspasmer		
Nyrer og urinveje			Urethral blødning, hæmaturi, dysuri, øget vandladningsfrekvens, vandladningstrang	
Det reproduktive system og mammae	Smerter i penis	Peyronies sygdom, penile lidelser (herunder penil fibrose, vinkling og fibrotiske knuder), forlænget varighed af erektion	Priapisme, bækkensmerter, knude i testiklerne, spermatocele, hævede testikler, ødem i testiklerne, testikelsygdomme, smerter i skrotum, skrotumerytem, ødem i skrotum, smerter i testiklerne, skrotumlidelse, smertefuld erektion, balanitis, forhudsforsnævring, erektil dysfunktion, unormal ejakulation	
Almene symptomer og reaktioner på		Hæmatom på injektionsstedet,	Blødning, blødning på injektionsstedet,	

administrationsstedet		ekkymose	inflammation, inflammation på injektionsstedet, varmefornemmelse på injektionsstedet, ødem på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, irritation på injektionsstedet, asteni, følelsesløshed på injektionsstedet, ødem perifere ødemer, kløe på injektionsstedet	
Undersøgelser			Øget serumkreatinin blodtryksfald, øget hjertefrekvens	

Benzylalkohol kan forårsage overfølsomhedsreaktioner.

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke set tilfælde af overdosering i de kliniske forsøg med alprostadil. Hvis der sker intrakavernøs overdosering med Caverject Dual bør patienten observeres af en læge indtil eventuelle systemiske virkninger er aftaget og/eller penil detumescens er indtruffet. Eventuelle systemiske symptomer kan behandles symptomatisk.

Behandlingen af priapisme (forlænget erektion) bør ikke udsættes mere end 6 timer. Initial behandling bør være penil aspiration. Indfør ved aseptisk teknik en 19-21 G butterflynål i corpus cavernosum og aspirer 20-50 ml blod. Dette kan få penis til at falde. Proceduren kan om nødvendigt gentages på den modsatte side af penis til en totalmængde blod på 100 ml er aspireret. Hvis dette er uden virkning anbefales intrakavernøs injektion af alfa-adrenerg medicin. Selvom den sædvanlige kontraindikation ved intrapenil administration af en vasokonstriktor ikke gælder for behandling af priapisme, bør der udvises forsigtighed, hvis denne udvej vælges. Blodtryk og puls bør måles kontinuerligt under denne procedure. Der skal udvises stor forsigtighed hos patienter med koronar hjertesygdom, ukontrolleret hypertension, cerebral iskæmi, og hos patienter i behandling med monoaminooxidasehæmmere. I sidstnævnte tilfælde bør der være faciliteter til stede til behandling af en eventuel hypertensiv krise. Der bør forberedes en 200 µg/ml opløsning af noradrenalin og 0,5-1,0 ml af opløs-

ningen injiceres hvert 5.-10. minut. Alternativt kan en 20 µg/ml adrenalinopløsning anvendes. Om nødvendigt kan dette følges af yderligere aspiration af blod gennem den samme butterflynål. Maksimal dosis er noradrenalin 1 mg eller adrenalin 100 µg (5 ml opløsning). Som alternativ kan metaraminol anvendes, men det bør understreges, at der er rapporteret fatale hypertensive kriser. Hvis dette heller ikke virker mod priapismen, er det nødvendigt med hastehenvisning til kirurg til yderligere behandling, hvilket kan omfatte en shuntprocedure.

4.10 Udlevering
B

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.0 Terapeutisk klassifikation
ATC-kode: G 04 BE 01. Lægemidler til erektil dysfunktion.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber
Alprostadil er den naturligt forekommende form af prostagladin E_1 (PGE_1). Alprostadil har en lang række farmakologiske virkninger, hvoraf vasodilatation og hæmning af trombocyt-aggregation er de mest markante. Hos de fleste dyrearter afslapper alprostadil retractor penis-musklen og corpus cavernosum urethrae *in vitro*. Alprostadil afslapper også human corpus cavernosum og spongiosum *in vitro* såvel som kavernøse arterielle dele kontraheret af enten noradrenalin eller $PGF_{2\alpha}$ *in vitro*. Hos svinehale aber (Macaca nemestrina) øger alprostadil den kavernøse arterielle blodcirkulation in vivo. Graden og varigheden af afslappelse af den kavernøse glatte muskulatur er dosisafhængig hos denne dyreart.

Alprostadil forårsager erektion ved afslapning af trabekulær glat muskulatur og ved dilatation af kavernøse arterier. Dette fører til ekspansion af lakunære rum og afklemning af blod ved kompression af venolerne mod tunica albuginea, en proces kaldet corporal veno-okklusiv mekanisme. Erektion forekommer sædvanligvis 5-15 minutter efter injektion. Varigheden er dosisafhængig.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber
Caverject Dual indeholder alprostadil som den aktive substans i et kompleks med alfadex. Ved rekonstitution dissocieres komplekset straks til alprostadil og alfadex. Alprostradils farmakokinetik er derfor uændret i Caverject Dual sammenlignet med Caverject pulver til injektionsvæske.

<u>Absorption</u>
Ved behandling af erektil dysfunktion administreres alprostadil ved injektion i corpora cavernosa.

<u>Distribution</u>
Ca. 5 minutter efter intrakavernøs injektion af 20 mikrogram alprostadil er de gennem-snitlige plasmakoncentrationer øget 22 gange i forhold til baseline-niveauer af endogen alprostadil. Alprostadilkoncentrationen falder til endogent niveau indenfor 2 timer efter injektion. Alprostadil bindes primært til albumin i plasma (81 %) og i mindre grad til α-globulin IV-4 fraktion (55 %). Der sker ingen signifikant binding til erytrocytter eller leukocytter.

Biotransformation
Alprostadil omdannes hurtigt til forbindelser, der metaboliseres yderligere før udskillelse. Efter intravenøs administration metaboliseres ca. 80 % alprostadil ved første passage gennem lungerne, primært ved beta- og omega-oxidation. Alprostadil metaboliseres således meget hurtigt i den systemiske cirkulation efter intrakavernøs injektion. Hoved-metabolitterne er 15-keto-PGE_1, 15-keto-13,14-dihydro-PGE_1 og 13,14-dihydro-PGE_1. I modsætning til 15-keto-PGE_1 og 15-keto-13,14-dihydro-PGE_1, som næsten mangler biologisk aktivitet, er det vist, at 13,14-dihydro-PGE_1 sænker blodtrykket og hæmmer trombocytaggregationen. 10 minutter efter injektion øges plasmakoncentrationen af hovedmetabolitten (15-keto-13,14-dihydro-PGE_1) 34 gange i forhold til baseline-niveauer af endogen alprostadil og falder til baseline-niveauer 2 timer efter injektionen. Plasmakoncentrationer af 13,14-dihydro-PGE_1 øges 7 gange 20 minutter efter injektion.

Elimination
Alprostadils metabolitter udskilles primært via nyrerne. Næsten 90 % af intravenøs indgivet dosis udskilles via urinen indenfor 24 timer. Resten udskilles i fæces. Der er ikke tegn på, at alprostadil eller dets metabolitter tilbageholdes i vævet efter intravenøs administration. Hos raske frivillige forsøgspersoner omdannes 70-90 % af den indgivne dosis ved førstegangspassage i lungerne. Den metaboliske halveringstid er således mindre end 1 minut.

Nedsat nyre- eller leverfunktion
Førstegangspassage i lungerne er den primære faktor, der påvirker alprostadils systemiske clearance. Selvom alprostadils farmakokinetik ikke er blevet formelt undersøgt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, burde ændringer i nyre- eller leverfunktionen ikke have den store virkning på alprostadils farmakokinetik.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata
Prækliniske virkninger ses kun ved eksponeringer, der ligger tilstrækkeligt over den maksimale humane eksponering. Dette tyder på ringe betydning ved klinisk brug.

Subkutane alprostadildoser på op til 0,2 mg/kg/dag havde ingen uønsket effekt på reproduktionsfunktionen hos hanrotter.

Et standardprogram af genotoksiske forsøg viser intet mutagent potentiale for alprostadil eller alprostadil/alfadex.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Caverject Dual pulver:	Lactosemonohydrat
	Natriumcitrat
	Alfadex
	Saltsyre (til pH-justering)
	Natriumhydroxid (til pH-justering)
Solvens:	Benzylalkohol
	Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Ingen

6.3 Opbevaringstid
3 år.

Rekonstitueret opløsning: Kemisk og fysisk stabilitet er vist i 24 timer ved 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold
Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser
2 eller 10 type I Ph. Eur. klare, borosilikatglasampuller inddelt i 2 kamre og lukket med en bromobutyl gummiprop. Ampullen er forseglet med en aluminiumskapsel indeholdende en bromobutyl gummiskive.

2 eller 10 29G injektionsnåle.
4 eller 20 små poser med isopropylrenseservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Brugsanvisning
For at rekonstituere opløsningen, sættes nålen på engangssprøjten ved at presse nålen fast på enden af sprøjten og dreje med uret indtil den stopper. Fjern den ydre beskyttelseshætte på nålen. Drej stemplet med uret indtil det stopper for at opløse pulveret. Vend engangssprøjten 2 gange for at sikre, at opløsningen er ensartet blandet. Opløsningen skal være klar. Fjern forsigtigt den indre beskyttelseshætte fra nålen. Hold engangssprøjten opad og tryk stemplet så langt ind, som det kan komme. Der vil komme nogle få dråber fra nålespidsen. Drej enden af stemplet med uret for at vælge den ønskede dosis.

Indlægssedlen giver fyldestgørende instruktioner vedrørende rekonstitution, rengøring af injektionsstedet og også om, hvordan injektionen gives.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER
10 mikrogram: 32220
20 mikrogram: 32221

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE
16. august 2001

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

30. januar 2020