

4. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Penicryl, pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32607

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Penicryl

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 3,1 g benzylpenicillinkalium (5 millioner IE benzylpenicillin), svarende til 2,8 g benzylpenicillin.

Penicryl indeholder 8,42 mmol (329,07 mg) kalium pr. hætteglas.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hvidt eller næsten hvidt, krystallinsk pulver.

Den rekonstituerede opløsning er farveløs.

Den klargjorte opløsning har en pH på 5,5-7,5.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Penicryl er indiceret til behandling af følgende infektioner hos voksne, unge og børn (se pkt. 5.1):

* Samfundserhvervet pneumoni.
* Infektioner i hud og bløddele (herunder gasgangræn og inficerede dyrebid).
* Akut bakteriel meningitis.
* Alvorlige infektioner, der er forårsaget af pneumokokker, streptokokker, meningokokker eller gonokokker, herunder septikæmi, empyem, hjerneabsces, knogle- og ledinfektioner.
* Endocarditis.
* Neuroborreliose.
* Syfilis.

Der skal tages hensyn til de officielle retningslinjer vedrørende passende brug af antibiotika.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosis skal tilpasses i henhold til patientens nyrefunktion, alder og legemsvægt.

*Voksne og unge over 12 år:*

*Intramuskulært*: 1,67 millioner IE (svarende til 0,9 g benzylpenicillin) 4-6 gange om dagen(hver 4.-6. time)

*Intravenøst*:5-20 millioner IE (svarende til 2,8-11,2 g benzylpenicillin) i døgnet.

Om nødvendigt øges den daglige dosis til højst 50 millioner IE (svarende til 28,1 g benzylpenicillin).

*Børn på 1-12 år:*

250 000 IE (svarende til 140,5 mg benzylpenicillin) pr. kg legemsvægt i døgnet.

*Børn på 1 måned -1 år:*

167 000 IE (svarende til 93,9 mg benzylpenicillin) pr. kg legemsvægt i døgnet.

Hos nyfødte bør dosis og administrationshyppighed reduceres, eftersom nyrefunktionen ikke er fuldt udviklet hos nyfødte, hvilket kan forsinke eliminationen af penicillin.

*Nyfødte og præmature spædbørn:*

50 000 IE (svarende til 28,1 mg benzylpenicillin) pr. kg legemsvægt i døgnet. Den daglige dosis fordeles på 3-4 intravenøse injektioner (hver 8.-6. time) eller intermitterende infusioner. Alternativet kan præparatet gives som en intramuskulær injektion eller som en kontinuerlig intravenøs infusion ved hjælp af en infusionspumpe. Hos præmature spædbørn og spædbørn, der er under én uge gamle, fordeles den daglige dosis på to injektioner (hver 12. time) på baggrund af den forlængede halveringstid hos disse patienter. Hos nyfødte bør dosis og administrationshyppighed reduceres, eftersom nyrefunktionen ikke er fuldt udviklet hos nyfødte, hvilket kan forsinke eliminationen af penicillin.

Ved *endocarditis* bør benzylpenicillin kombineres med et aminoglykosid.

Ældre patienter

På grund af den øgede risiko for hyperkaliæmi skal benzylpenicillinkalium gives med forsigtighed og under hyppig monitorering af serumkalium.

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Uræmiske patienter med CrCl over 10 ml/min/1,73 m2: Der indgives en fuld initialdosis (se dosisanbefalingerne ovenfor), efterfulgt af doser, der er halvt så store som initialdosen, hver 4. til 5. time.

CrCl under 10 ml/min/1,73 m2: Der indgives en fuld initialdosis (se dosisanbefalingerne ovenfor), efterfulgt af doser, der er halvt så store som initialdosen, hver 8. til 10. time.

Hos patienter med nedsat nyre- og leverfunktion bør dosis reduceres.

Det bør overvejes at reducere den totale dosis ved indtræden af eller formodning om nedsat organfunktion (herunder elektrolytforstyrrelser, hepatisk, renalt og hæmatopoietisk system samt kardiel og vaskulær status).

På grund af den øgede risiko for hyperkaliæmi bør benzylpenicillinkalium gives med forsigtighed og under hyppig monitorering af serumkaliumniveauet.

Administration

Benzylpenicillin kan administreres intramuskulært (ikke mere end 1,67 millioner IE [svarende til 0,9 g benzylpenicillin] på ét sted) eller intravenøst (via en injektion, der gives over 3 til 5 minutter eller via intravenøs infusion).

Lægemidlet bør injiceres i en stor muskelgruppe.

For daglige doser på 10 millioner enheder eller mere kan lægemidlet fortyndes med infusionsopløsning og administreres i en 24-timers periode.

Ved intermitterende intravenøs infusion kan en fjerdedel eller en sjettedel af den daglige dosis gives over 1 til 2 timer og gentages hver 6. til 4. time.

Opdelte doser infunderes generelt over 15 til 30 minutter til børn og nyfødte. Hos disse patienter er den intravenøse vej den foretrukne indgivelsesvej. Intramuskulær administration bør kun anvendes i nødsituationer, i mangel af intravenøs adgang.

Doseringen på 20 000 000 IE (20 millioner IE) må kun administreres ved intravenøs infusion.

For instruktioner om klargøring af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof (benzylpenicillinkalium) eller over for andre penicilliner.

Svær overfølsomhedsreaktion (f.eks. anafylaksi) over for et andet betalaktam-antibiotikum (f.eks. cefalosporiner, carbapanemer eller monobactamer) i anamnesen.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Krydsallergi mellem penicilliner og cefalosporiner forekommer.

Der er rapporteret om svære kutane bivirkninger (SCARs), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) samt akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), i forbindelse med behandling med betalaktam-antibiotika (herunder penicilliner).

Benzylpenicillin er kontraindiceret hos patienter, der er overfølsomme over for penicilliner. Patienter med overfølsomhed over for cefalosporiner, penicilliner eller andre betalaktam-antibiotika i anamnesen kan også være overfølsomme over for benzylpenicillin (se pkt. 4.3). Hvis der opstår en svær allergisk reaktion eller SCAR under behandlingen med benzylpenicillin, skal behandlingen med lægemidlet seponeres, og der skal iværksættes passende foranstaltninger.

Diarré/pseudomembranøs colitis forårsaget af *Clostridioides difficile* kan forekomme. Derfor bør patienter med diarré overvåges nøje.

Hos patienter over 60 år, hos nyfødte og hos patienter med nedsat nyrefunktion kan cerebral irritation og krampeanfald forekomme, især ved nedsat nyrefunktion og hvis der gives store doser penicillin over 18 g hos voksne. Disse virkninger mindskes ved at reducere penicillindosen og give behandling med antikonvulsiva.

Dette lægemiddel kan som alle andre antibiotika medføre overvækst af ikke-følsomme organismer ved længerevarende brug. Gentagen vurdering af patientens tilstand er meget vigtig. Hvis der opstår en superinfektion under behandlingen, bør der iværksættes specifik antimikrobiel behandling, hvis det vurderes at være klinisk nødvendigt.

Høje doser af benzylpenicillinkalium 5 000 000 IE (svarende til 2,8 g benzylpenicillin) pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning, kan medføre alvorlige og potentielt dødelige elektrolytforstyrrelser, såsom hyperkaliæmi og hyponatriæmi, ved intravenøs indgivelse af store doser (mere end 10 millioner enheder). Der skal tages højde for kaliumindholdet i forbindelse med administration. Hos patienter, der får højdosisbehandling i mere end 5 dage, skal elektrolytbalancen, blodtallene og nyrefunktionen monitoreres.

Høje intravenøse doser skal indgives langsomt, eftersom kaliumindholdet i penicillinet potentielt kan medføre bivirkninger i form af elektrolytforstyrrelser.

Nedsat nyrefunktion kan medføre en betydelig stigning i kaliumkoncentration i blodplasma, hvilket kan medføre alvorlige hjerteproblemer. Der er rapporteret om tilfælde af slap lammelse, ekg-abnormiteter (forkortet QT-interval og spidse T-takker) samt hjertestop efter hurtig i.v. administration af benzylpenicillinkalium (10-18 millio­ner IE/dag). Risikoen for hyperkaliæmi indtræder dog først ved langvarig brug af megadoser af benzylpenicillinkalium, især hos patienter med nedsat nyrefunktion.

**Penicryl indeholder kalium**

Penicryl indeholder 8,42 mmol (eller 329,07 mg) kalium pr. hætteglas. 1 million IE indeholder 1,68 mmol (eller 65,81 mg) kalium.

Hvis patienten har nedsat nyrefunktion og/eller får kaliumfattig diæt, skal der tages hensyn hertil.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Følgende kombination med benzylpenicillin kan kræve dosisjustering: Methotrexat.

*Methotrexat:* Der er rapporteret om svær toksisk reaktion mod methotrexat hos en patient, der fik samtidig behandling med furosemid og penicillin V. Disse organiske syrer kan hæmme den tubulære sekretion af methotrexat. Denne interaktion er også beskrevet efter kombination af methotrexat og mezlocillin og methotrexat og amoxicillin.

*Probenecid* hæmmer den renale udskillelse af benzylpenicillin, og derfor kan der opretholdes højere plasmakoncentrationer i længere tid.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Ingen kendte risici ved anvendelse under graviditet.

Amning

Benzylpenicillin går over i human mælk, men en risiko for påvirkning af barnet forekommer usandsynlig ved brug af terapeutiske doser.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Penicryl påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Den mest almindelige bivirkning, er udslæt, som forekommer hos 2 % af de behandlede patienter, og lokale reaktioner på infusionsstedet.

Bivirkningshyppigheder er klassificeret, som følger:

Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100), sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000), meget sjælden (<1/10 000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Blod og lymfesystem** | | | |
|  | eosinofiler | hæmolytisk anæmi,  leukopeni, agranulocytose | neutropeni, trombocytopeni |
| **Immunsystemet** | | | |
|  |  | anafylaktiske reaktioner | Jarisch-Herxheimers reaktion, angioødem |
| **Nervesystemet** | | | |
|  |  |  | metabolisk encefalopati |
| **Vaskulære sygdomme** | | | |
| tromboflebitis |  |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | | | |
|  |  | diarré forårsaget af *Clostridioides difficile* (pseudomembranøs colitis) |  |
| **Hud og subkutane væv** | | | |
| eksantem | urticaria | svære hudreaktioner | akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), pruritus, makulopapuløst udslæt, morbilliformt udslæt, erytem |

Ved høje penicillinkoncentrationer i infusionsopløsninger kan der være en risiko for tromboflebitis. Der er indberettet enkeltstående tilfælde af nyreinsufficiens.

Overvækst af svamp i mundhulen og abdomen kan forekomme.

Der er indberettet meget sjældne tilfælde af hornhindeforkalkning i forbindelse med brug af phosphatholdige øjendråber hos visse patienter med signifikante hornhindeskader.

Penicryl kan forårsage alvorlige og potentielt dødelige elektrolytforstyrrelser, såsom hyperkaliæmi, ved intravenøs indgivelse af store doser.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er rapporteret om svære kutane bivirkninger (SCARs) (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, akut generaliseret eksantematøs pustulose) med betalaktam-antibiotika, herunder penicilliner (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

*Toksicitet:* Store doser er som regel veltolererede. Dog har parenteral administration af høje doser medført toksiske symptomer, eksempelvis hos patienter med nedsat nyrefunktion og svækket blod-cerebrospinalvæske-barriere. Akutte reaktioner skyldes primært allergiske reaktioner.

*Symptomer:* Toksiske reaktioner, kvalme, opkastning, diarré, elektrolytforstyrrelser, nedsat bevidsthed, muskelfascikulationer, myoklonus, krampeanfald, koma, hæmolytiske reaktioner, nyresvigt, acidose.

I enkeltstående tilfælde kan anafylaktiske reaktioner indtræde inden for 20-40 minutter.

*Behandling:* Symptomatisk behandling. I svære tilfælde hæmoperfusion eller hæmodialyse.

*I tilfælde af anafylaktisk reaktion:* Adrenalin 0,1-0,5 mg via langsom intravenøs administration, hydrocortison 200 mg intravenøst, eventuelt promethazin 25 mg intravenøst. Væske. Syrekorrigering.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Betalaktamase-følsomme penicilliner

ATC-kode: J01CE01.

Benzylpenicillin er et betalaktam-antibiotikum, der virker ved at hæmme bakteriernes cellevægssyntese. Virkningen er baktericid.

Grænseværdi

Kliniske MIC-grænseværdier for benzylpenicillin i henhold til European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, version 12.0, gyldig fra 1.1.2022) er angivet nedenfor:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mikroorganisme** | **Følsom**  **≤** mg/l | **Resistent**  > mg/l |
| *Staphylococcus aureus*\* | ≤ 0,125 mg/l | > 0,125 mg/l |
| *Staphylococcus lugdunensis* | ≤ 0,125 mg/l | > 0,125 mg/l |
| Andre stafylokokker\* | - | - |
| *Streptococcus* spp*.* (gruppe A, B, C, G)1 | ≤ 0,25 mg/l | > 0,25 mg/l |
| *Streptococcus agalactiae* (gruppe B)2 | ≤ 0,125 mg/l | > 0,125 mg/l |
| *Streptococcus pneumoniae*1 | ≤ 0,06 mg/l | > 2 mg/l |
| *Streptococcus pneumoniae*2 | ≤ 0,06 mg/l | > 0,06 mg/l |
| *Streptokokker* i *Viridans*-gruppen | ≤ 0,25 mg/l | > 2 mg/l |
| *Neisseria meningitidis*3 | ≤ 0,25 mg/l | > 0,25 mg/l |
| *Neisseria gonorrhoeae* | ≤ 0,06 mg/l | > 1 mg/l |
| *Prevotella* spp*.* | ≤ 0,5 mg/l | > 0,5 mg/l |
| *Fusobacterium necrophorum* | ≤ 0,06 mg/l | > 0,06 mg/l |
| *Clostridium perfringens* | ≤ 0,5 mg/l | > 0,5 mg/l |
| *Cutibacterium acnes* | ≤ 0,06 mg/l | > 0,06 mg/l |
| *Listeria monocytogenes*2 | ≤ 1 mg/l | > 1 mg/l |
| *Pasteurella multocida* | ≤ 0,5 mg/l | > 0,5 mg/l |
| *Corynebacterium* spp*.* | ≤ 0,125 mg/l | > 0,125 mg/l |
| *Aerococcus sanguinicola og urinae* | ≤ 0,125 mg/l | > 0,125 mg/l |
| *Kingella kingae* | ≤ 0,03 mg/l | > 0,03 mg/l |
| Farmakokinetiske-farmakodynamiske (ikke-artsrelaterede) grænseværdier | ≤ 0,25 mg/l | > 2 mg/l |

\*De fleste stafylokokker er penicillinasedannende, og nogle er resistente over for methicillin. Begge mekanismer gør dem resistente over for benzylpenicillin. Der findes på nuværende tidspunkt ingen metode til pålidelig påvisning af penicillinasedannelse hos alle arter af stafylokokker.

1Andre indikationer end meningitis.

2Indikationen meningitis.

3Alle indikationer.

*Antibakterielt spektrum*

|  |  |
| --- | --- |
| Følsom | Streptokokker og pneumokokker  *Corynebacterium diphteriae*  Meningokokker  Gonokokker  *Pasteurella multocida*  Peptokokker  Peptostreptokokker  *Propionibacterium*  *Clostridium perfringens*  *Clostridium tetani*  *Actinomyces*  Fusobakterier  *Capnocytophaga canimorsus*  *Borrelia*  *Leptospira interrogans*  *Treponema pallidum* |
| Intermediært følsom | Enterokokker.  *Haemophilus influenzae* |
| Resistent | Stafylokokker  *Moraxella catarrhalis*  Betalaktamase-dannende gonokokker  Betalaktamase-dannende *Haemophilus influenzae*  Gramnegative tarmbakterier  *Pseudomonas*  *Legionella*  *Bacteroides fragilis.*  *Clostridioides difficile*  Mycoplasma  *Chlamydia* |

Resistens forekommer (1-10 %) hos pneumokokker, *Enterococcus faecalis*, gonokokker samt *Haemophilus influenzae.*

Resistens er almindelig (> 10 %) hos *Enterococcus faecium*.

*Resistensmekanismer*

Resistens kan forekomme som følge af bakteriel syntese af et større antal betalaktamaser, som hydrolyserer penicillinet. Flere af disse kan hæmmes med clavulansyre. Derudover kan der forekomme resistens som følge af dannelse af modificerede penicillinbindende proteiner (PBP). Resistensen er ofte plasmid-medieret.

Krydsresistens forekommer inden for betalaktam-gruppen (penicilliner og cefalosporiner).

*Udvikling af resistens*

Penicillin-resistente pneumokokker er resistente over for benzylpenicillin. Disse stammer er almindelige i visse dele af Europa.

Bakterieresistens varierer geografisk, og der bør indhentes oplysninger om de lokale resistensforhold hos det lokale mikrobiologiske laboratorium.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Benzylpenicillin er ikke syrestabilt og bliver ikke fuldstændigt absorberet ved oral administration. Derfor bør benzylpenicillin administreres intramuskulært eller intravenøst. Efter intravenøs injektion af 3 g benzylpenicillinnatrium bør der opnås en maksimal serumkoncentration på 300-400 mikrogram/ml. Efter 4 timer er serumkoncentrationen faldet til cirka 3 mikrogram/ml. Den biologiske halveringstid i serum er 30-50 minutter, og proteinbindingsgraden er cirka 65 %. Elimination af benzylpenicillin sker primært i nyrerne via tubulær sekretion og glomerulær filtration. I løbet af 6 timer udskilles cirka 70 % af den administrerede dosis i aktiv form via urinen. Benzylpenicillin penetrerer blod-cerebrospinalvæske-barrieren bedre ved meningitis. Koncentrationen er i gennemsnit 10-30 % af koncentrationen i serum.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ingen.

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

Efter rekonstitution

Må ikke opbevares i køleskab.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i 4-12 timer efter ibrugtagning ved 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet anvendes med det samme, medmindre den anvendte metode til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering.

Hvis det ikke anvendes med det samme, er brugeren ansvarlig for opbevaringstiden og -betingelserne efter anbrud.

Efter rekonstitution skal præparatet beskyttes mod lys.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Farveløse, gennemsigtige hætteglas, der er fremstillet af natrium-calcium-silicat-glas (type III), med en nominel kapacitet på 20 ml. Hætteglassene er lukket med en grå prop af chlorobutylgummi (type I) og krympehætter af aluminium.

1 eller 10 hætteglas i en papæske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Intramuskulær injektion

Lægemidlet skal injiceres i store muskelgrupper.

**Doser over 1,67 millioner IE (svarende til 0,9 g benzylpenicillin) må ikke injiceres på ét sted.**

Oplysninger om klargøring af opløsningen - se tabellen nedenfor

Klargøringsmetode, solvenser og opløsningens stabilitet efter klargøring afhængigt af den anvendte solvens er angivet i tabellen nedenfor.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Administrationsvej | Solvens | Emballage til rekonstitueret opløsning | Holdbarhed efter rekonstitution  [timer/temperatur] | Klargøringsmetode |
| Intramuskulær injektion | Vand til injektionsvæsker | Glas | Anvendes umiddelbart efter rekonstitution | 5 millioner IE (3,1 g) opløses i  12-18 ml vand til injektionsvæsker |
| Intravenøs injektion | Vand til injektionsvæsker | Glas | Anvendes umiddelbart efter rekonstitution | 5 millioner IE (3,1 g) opløses i  10, 20 eller 40 ml vand til injektionsvæsker |
| Vand til injektionsvæsker | Glas |
| Vand til injektionsvæsker | Glas |
| Intermitterende intravenøs infusion | NaCl 0,9 % | PO  (polyolefin)  pose/beholder | 12 timer/25 °C | 5 millioner IE (3,1 g) opløses i 100 ml vand til injektionsvæsker eller isotonisk natriumchloridopløsning |
| Vand til injektionsvæsker | PO  pose/beholder | 12 timer/25 °C |
| Kontinuerlig intravenøs infusion | Vand til injektionsvæsker (20 ml) + NaCl 0,9 % (500 ml) | PO  pose/beholder | 8 timer/25 °C | 5 millioner IE (3,1 g) opløses i 20 ml vand til injektionsvæsker. Den derved opnåede opløsning bør straks tilføjes til 500 ml isotonisk natriumchloridopløsning (0,9 %). |
| PVC  pose/beholder | 4 timer/25 °C |
| Vand til injektionsvæsker (20 ml) + NaCl 0,9 % (500 ml) | PO  pose/beholder | 8 timer/25 °C | 10 millioner IE (6,2 g) opløses i 20 ml vand til injektionsvæsker. Den derved opnåede opløsning bør straks tilføjes til 500 ml isotonisk natriumchloridopløsning (0,9 %). |

Opløsningen skal gennemses inden brug. Opløsningen skal være klar og praktisk taget uden partikler.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna

ul. A. Fleminga 2

03-176 Warszawa

Polen

**Repræsentant**

EQL Pharma AB

Stortorget 1

222 23 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66541

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. december 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. oktober 2023