

3. april 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Takipril, injektionsvæske, opløsning**

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

 28639

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Takipril

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 20 mg prilocainhydrochlorid (svarende til 2 %).

1 ampul med 5 ml opløsning indeholder 100 mg prilocainhydrochlorid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: 0,0086 mg natrium pr. ml

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

 Klar, farveløs opløsning.

pH-værdien er mellem 5,0 og 6,0. Opløsningen er hyperbar med en osmolalitet mellem 490 og 540 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Takipril er indiceret til voksne til spinalanæstesi ved kortvarige operationer (se pkt. 4.2).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

 Må kun anvendes på hospitalet.

Spinalanæstesi må kun administreres af (eller under supervision af) speciallæger med den nødvendige viden og erfaring (se pkt. 4.4).

Udstyr, lægemidler samt personale, der er i stand til at handle i en nødsituation, f.eks. opretholdelse af frie luftveje og administration af oxygen, skal være omgående til rådighed, da der i sjældne tilfælde er rapporteret om alvorlige reaktioner, af og til med dødelig udgang, efter anvendelse af lokalanæstetika, selv uden individuel overfølsomhed i patientens anamnese.

Hvis der observeres tegn på akut systemisk toksicitet eller total spinalblokade, skal injektionen med lokal anæstesi omgående stoppes (se pkt. 4.4).

Dosering

Dosering skal fastlægges for den enkelte patient i overensstemmelse med karakteristika i det enkelte tilfælde. Når dosis skal fastsættes, skal der tages højde for patientens fysiske tilstand og den samtidige administration af andre lægemidler. Der skal vælges den laveste mulige dosis.

Virkningsvarigheden er dosisafhængig.

De anbefalede doser, der er relateret til indikationerne, er gældende for voksne med gennemsnitlig højde og vægt (cirka 70 kg) til opnåelse af en effektiv blokade med én enkelt administration. Der er store individuelle forskelle med hensyn til virkningens omfang og varighed. Narkoselægens erfaring og kendskab til patientens almene tilstand er afgørende for fastlæggelse af dosis.

Med hensyn til dosering er følgende retningslinjer gældende:

 *Voksen population*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *Ønsket forlængelse af sensorisk blokade: T10* | *ml* | *mg* | *Gennemsnitlig virkningsvarighed**(minutter)* |
| 2-3 | 40-60 | Ca. 100-130 |

Som generel retningslinje er den højeste anbefalede dosis 80 mg prilocainhydrochlorid (= 4 ml Takipril).

*Pædiatrisk population*

Takiprils sikkerhed og virkning hos den pædiatriske population er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Anvendelse af Takipril hos børn og unge frarådes.

Anvendelse af Takipril hos børn, som er yngre end 6 måneder, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Særlig population*

Det tilrådes at reducere dosis hos patienter med en nedsat almentilstand.

Endvidere er en reduktion af dosis indiceret hos patienter med diagnosticerede samtidige sygdomme (f.eks. vaskulær okklusion, arteriosclerose, diabetisk polyneuropati).

Et lavere dosisområde anbefales i tilfælde af nedsat lever- eller nyrefunktion.

Administration

Takipril må kun anvendes til spinalanæstesi, på grund af glucoseindholdet. Det frarådes til anvendelse ved epiduralanæstesi.

 Injicér Takipril intratekalt i det intervertebrale rum L2/L3, L3/L4 og L4/L5.

 Administrer injektionen langsomt, efter aspiration af en minimumsmængde CSV til bekræftelse af den rigtige position og kontrollér yderst omhyggeligt patientens vitale funktioner ved at opretholde kontinuerlig verbal kontakt.

 Hvis der observeres tegn på akut systemisk toksicitet eller total spinalblokade, skal injektionen med lokal-anæstesi omgående stoppes (se pkt. 4.4).

Hvis patienten er siddende, diffunderer den injicerede opløsning hovedsageligt i en kaudal retning (med retning mod sakrum). Hvis patienten er liggende, diffunderer anæstetikum ved hjælp af tyngdekraften i henhold til patientens position (Trendelenburg og anti-Trendelenburg).

Ved hjælp af hjælpestoffet glucose er Takiprils densitet 1,026 g/g ved 20°C, svarende til 1,021 g/g ved 37 °C.

**4.3 Kontraindikationer**

Takipril må ikke anvendes til patienter med

* overfølsomhed over for prilocainhydrochlorid, andre amid-type lokalanæstetika eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* alvorlige problemer med kardial overledning
* alvorlig anæmi
* dekompenseret hjerteinsufficiens
* kardiogent og hypovolæmisk shock
* medfødt eller erhvervet methæmoglobinæmi
* samtidig behandling med antikoagulanter
* generelle og specifikke kontraindikationer for den subaraknoidale anæstesiteknik.

Anvendelse af Takipril hos børn, som er yngre end 6 måneder ,er kontraindiceret på grund af en højere risiko for udvikling af methæmoglobinæmi.

 Intravaskulær injektion med Takipril er kontraindiceret. Takipril må ikke injiceres ind i inficerede områder.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Takipril må kun anvendes til spinalanæstesi, på grund af glucoseindholdet. Det frarådes til anvendelse ved epiduralanæstesi.

Prilocain kan forstærke dannelsen af methæmoglobin ved brug af lægemidler, der er kendt for at inducere methæmoglobin (se pkt. 4.5).

Spinalanæstesi må kun administreres af (eller under supervision af) speciallæger med den nødvendige viden og erfaring. Den vagthavende læge er ansvarlig for at tage de forholdsregler, der er nødvendige, for at undgå intravaskulær injektion.

Derudover er det essentielt for lægen at vide, hvordan bivirkninger, systemisk toksicitet og andre komplikationer genkendes og behandles. Hvis der observeres tegn på akut systemisk toksicitet eller total spinalblokade, skal injektionen med lokal anæstesi omgående stoppes (se pkt. 4.9).

Nogle patienter kræver særlig opmærksomhed for at nedsætte risikoen for alvorlige bivirkninger, selv når lokoregional anæstesi er det optimale valg for det operative indgreb:

* Patienter med total eller partiel hjerteblok, da lokalanæstetika kan undertrykke myokardieoverledning.
* Patienter med udtalt hjertedekompensation. Der skal også tages højde for risikoen for methæmoglobinæmi (se pkt. 4.8.).
* Patienter med fremskreden lever- eller nyreskade.
* Ældre patienter og patienter med nedsat almentilstand.
* Patienter i behandling med klasse-III antiarytmika (f.eks. amiodaron). Disse patienter kræver omhyggelig observation og ekg-monitorering, da der kan forekomme påvirkning af hjertet (se pkt. 4.5).
* Hos patienter med akut porphyri må Takipril kun administreres på tvingende indikation, da Takipril potentielt kan fremskynde porphyri. Der skal tages passende forholdsregler hos alle patienter med porphyri.

Det tilrådes, at der er en stabil venøs adgang til rådighed.

Som med alle lokalanæstetika kan der forekomme et fald i det arterielle tryk og hjertefrekvensen kan blive langsommere. Det anbefales hos patienter med høj risiko at forbedre deres almentilstand før indgrebet.

En sjælden, men alvorlig bivirkning ved spinalanæstesi, er høj eller total spinalblokade med deraf følgende kardiovaskulær og respiratorisk depression. Kardiovaskulær depression induceres af en udvidet blokade af det sympatiske nervesystem, som kan inducere alvorlig hypotension og bradykardi grænsende til hjertestop.

Respiratorisk depression induceres af blokaden af den respiratoriske muskulatur og diaphragma.

Især hos ældre patienter og patienter i slutningen af graviditeten er der en øget risiko for høj eller total spinalblokade: derfor er det tilrådeligt at reducere dosis af anæstetika.

Efter spinalanæstesi kan der i sjældne tilfælde forekomme neurologisk skade, som viser sig ved paræstesier, sensitivitetstab, motorisk svaghed og paralyse. Lejlighedsvis vedvarer disse symptomer.

Der er ingen tegn på, at neurologiske forstyrrelser, såsom multipel sklerose, hemiplegi, paraplegi eller neuromuskulære forstyrrelser kan påvirkes negativt af en spinalanæstesi. Under alle omstændigheder skal den anvendes med forsigtighed. Før behandlingen anbefales en nøje vurdering af forholdet mellem risici og fordele.

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis (højeste dosis svarer til 4 ml Takipril), dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

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

Prilocain kan forstærke dannelsen af methæmoglobin hos lægemidler, der er kendt for at inducere methæmoglobin (f. eks. sulfonamider, malariamidler, natriumnitroprussid og nitroglycerin).

Ved samtidig anvendelse af prilocain og andre lokalanæstetika eller lægemidler med en kemisk struktur, der ligner prilocains, f. eks. visse antiarytmika såsom aprindin, lidocain, mexiletin og tocainid, er der risiko for yderligere bivirkninger. Der er ikke udført interaktionsstudier mellem prilocain og klasse III-antiarytmika (f. eks. amiodaron), men også i dette tilfælde skal der udvises forsigtighed (se pkt. 4.4).

Kombinationen af forskellige lokalanæstetika inducerer yderligere virkninger, der påvirker det kardiovaskulære system og CNS.

**4.6 Graviditet og amning**

*Graviditet*

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af prilocain hos gravide kvinder. Prilocain er i stand til at krydse placenta. Tilfælde af neonatalmethæmoglobinæmi, som er behandlingskrævende, er blevet rapporteret efter paracervikal blokade eller pudendal anæstesi med prilocain i obstetrisk anvendelse. Tilfælde af føtal bradykardi med dødelig udgang er forekommet med andre lokalanæstetika af amid-typen efter en paracervikal blokade. Dyrestudier har vist udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3).Takipril kan derfor kun administreres i tilfælde med tvingende indikation for dets anvendelse. Anvendelse af prilocain til paracervikal blokade eller pudendal anæstesi bør undgås.

*Amning*

Det er ikke kendt om prilocain går over i modermælken. Hvis der kræves administration under amning, kan amningen genoptages cirka 24 timer efter behandlingen.

*Fertilitet*

Der foreligger ingen humane data for prilocains virkning på fertilitet. Prilocain har ingen virkning på fertiliteten hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ved anvendelse af Takipril er det i hvert enkelt tilfælde lægens ansvar at bestemme om patienten kan køre bil eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

De mulige bivirkninger som følge af anvendelsen af Takipril svarer generelt til bivirkningerne af andre lokalanæstetika til spinalanæstesi fra amidgruppen. De bivirkninger, der induceres af lægemidlet, er vanskelige at skelne fra bivirkningerne af de fysiologiske virkninger af nerveblokaden (f.eks. nedsat arterielt tryk, bradykardi, forbigående urinretention), fra direkte virkninger (f.eks. spinalhæmatom) eller indirekte virkninger (f.eks. meningitis) af injektionen eller fra virkninger på grund af tab af cerebrospinalvæske (f.eks. post-spinal hovedpine).

Hyppigheden af bivirkninger klassificeres som følgende: 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).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasser** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Blod og lymfesystem | Sjælden | Methæmoglobinæmi, cyanose |
| Immunsystemet | Sjælden | Anafylaktisk shock, anafylaktiske reaktioner, allergiske reaktioner, kløe |
| Nervesystemet | Almindelig | Paræstesier, svimmelhed |
| Ikke almindelig | Tegn og symptomer på CNS-toksicitet (krampeanfald, circumoral paræstesi, bevidsthedstab, rysten, følelsesløshed som påvirker tungen, taleproblemer, problemer med hørelsen, tinnitus, synsforstyrrelser) |
| Sjælden | Arachnoiditis, neuropati, læsioner af de perifere nerver |
| Øjne | Sjælden | Diplopi |
| Hjerte | Ikke almindelig | Bradykardi |
| Sjælden | Hjertestop, arytmi |
| Vaskulære sygdomme | Meget almindelig | Hypotension |
| Ikke almindelig | Hypertension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Sjælden | Respirationsdepression |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke almindelig | Rygsmerter, forbigående muskelsvaghed |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Kvalme |
| Almindelig | Opkastning |

Forgiftningssymptomerne ved lokalanæstetika svarer til symptomerne fra anden injektionsmedicin, både den måde de manifesteres på og i deres behandling.

På trods af den viste, høje kliniske tolerans af Takipril, kan toksiske bivirkninger ikke udelukkes ved tilstedeværelse af en plasmakoncentration over den kritiske tærskel. Disse bivirkninger manifesteres hovedsageligt som symptomer, der påvirker det centrale nervesystem og det kardiovaskulære system.

De mest effektive profylaktiske forholdsregler er omhyggelig overholdelse af den anbefalede dosering af Takipril, og det er dermed vigtigt at lægen kontrollerer dets virkning (visuel og verbal kontakt med patienten), samt omhyggelig aspiration inden opløsningen injiceres.

Lette bivirkninger (at føle sig svimmel eller omtåget) kan være forbundet med moderat overdosis og forsvinder sædvanligvis hurtigt efter dosisreduktion eller afbrudt administration af Takipril.

Alvorlige bivirkninger kan henføres til signifikant overdosis og/eller utilsigtet injektion af lokalanæstetikum i et blodkar. De viser sig ved symptomer, der påvirker det centrale nervesystem (rastløshed, taleproblemer, desorientering, svimmelhed, muskelkontraktioner, kramper, opkastning, bevidstløshed, respirationsstop og mydriasis) og det kardiovaskulære system (forhøjet arterielt tryk og pulsfrekvens, arytmi, fald i arterielt tryk, asystoli) efter irritation og/eller depression af hjernebark og hjernemarv (se pkt. 4.9).

Derudover kan hjertefrekvensen blive langsommere og der kan forekomme myokardiedepression efter hæmning eller blokade af det kardiale overledningssystem. Ethvert problem i forbindelse med biotransformation (lever) eller udskillelse (nyre) af Takipril bør også overvejes som andre mulige årsager til bivirkninger.

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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Det er ikke sandsynligt, at Takipril i den anbefalede dosering vil inducere plasmakoncentrationer, der er i stand til at fremkalde systemisk toksicitet.

**Akut systemisk toksicitet**

Systemiske bivirkninger, som kan forekomme ved plasmakoncentrationer på mere end 5-10 mikrogram prilocain/ml er af iatrogen, farmakodynamisk eller farmakokinetisk oprindelse og påvirker det centrale nervesystem og det kardiovaskulære system. Iatrogene bivirkninger forekommer på grund af:

* injektion af en meget stor opløsningsmængde
* utilsigtet injektion i et blodkar
* forkert patientposition
* høj spinalanæstesi (udtalt fald i arterietryk)

Ved utilsigtet intravenøs administration opstår den toksiske virkning inden for 1-3 minutter. Omvendt, ved overdosis opnås maksimale plasmakoncentrationer først efter 20-30 minutter, afhængig af injektionsstedet, og indtræden af tegn på toksicitet er forsinket.

Tegn på overdosis kan klassificeres i to forskellige symptomsæt, som adskiller sig med hensyn til kvalitet og intensitet:

*a) Symptomer, der påvirker det centrale nervesystem*

Sædvanligvis er de første symptomer paræstesi i mundområdet, følelsesløshed af tungen, omtågethed, høreproblemer og tinnitus. Synsforstyrrelser og muskelkontraktioner er mere alvorlige og viser sig forud for et generaliseret krampeanfald. Disse tegn må ikke fejlagtigt forveksles med neurotisk opførsel. Efterfølgende kan der opstå bevidstløshed og tonisk-klonisk krampeanfald, som generelt varer mellem få sekunder og få minutter. Kramperne ledsages omgående af hypoksi og øget koncentration af kuldioxid i blodet (hyperkapni), som opstår pga. øget muskelaktivitet i forbindelse med respiratoriske problemer. I alvorlige tilfælde kan der opstå respirationsstop. Acidose forstærker de toksiske virkninger af lokalanæstetika.

Reduktion eller forbedring af symptomer, der påvirker det centrale nervesystem, kan henledes til omfordeling af lokalanæstetika uden for CNS, med deraf følgende-biotransformation og udskillelse. Regression kan være hurtig, medmindre der er anvendt enorme mængder.

*b) Kardiovaskulære symptomer*

I alvorlige tilfælde kan kardiovaskulær toksicitet opstå. Hypotension, bradykardi, arytmi og også hjertestop kan forekomme ved tilstedeværelse af en høj systemisk koncentration af lokalanæstetika.

De første tegn på toksiske symptomer, der påvirker det centrale nervesystem, viser sig sædvanligvis forud for kardiovaskulære bivirkninger. Denne påstand gælder ikke hvis patienten er under generel anæstesi eller stærkt sederet med lægemidler som benzodiazepiner eller barbiturater.

*Behandling af akut systemisk toksicitet*

De følgende forholdsregler skal omgående træffes:

* Stop administration af Takipril.
* Sørg for en tilstrækkelig iltforsyning: hold luftveje frie, administrer O2, kunstigt åndedræt (intubation) om nødvendigt.

Ved kardiovaskulær depression skal kredsløbet stabiliseres. Hvis der opstår kramper, der ikke forsvinder spontant efter 15-20 sekunder, anbefales administration af et intravenøst krampestillende lægemiddel. Analeptika med en central virkning er kontraindiceret i tilfælde af intoksikation forårsaget af lokalanæstetika! Ved alvorlige komplikationer, ved behandling af patienten er det tilrådeligt, at få assistance af en læge, som er specialiseret i akutmedicin og genoplivning (f. eks. anæstesilæge).

***Methæmoglobinæmi***

Methæmoglobinæmi kan opstå efter administration af prilocain. Takipril er kontraindiceret til teknikker til regional anæstesi, der kræver kontinuerlig administration. Doser som anvendes ved subarachnoidal anæstesi medfører ingen blodkoncentrationer, som er i stand til at inducere methæmoglobinæmi, der forekommer, hvis den administrerede mængde prilocainhydrochlorid er lig med eller højere end 600 mg.

Der findes en metabolit af prilocain, o-toluidin, som kan inducere dannelse af methæmoglobin. Generelt er dannelsen af methæmoglobin klinisk ubetydelig, på nær i tilfælde af ekstremt alvorlig anæmi og udtalt hjertedekompensation.

Patienter med alvorlig anæmi kan udvikle hypoksi. Det er vigtigt at udelukke andre alvorlige årsager til cyanose, f. eks. akut hypoksi og/eller hjerteinsufficiens.

Behandling af methæmoglobinæmi

Påvist methæmoglobinæmi forsvinder 15 minutter efter en i.v. injektion af 2-4 mg/kg legemsvægt toluidinblåt.

*Yderligere information*

Selv lave koncentrationer af methæmoglobin kan ændre målinger af pulsoksimetri.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: anæstetika, lokale; amider

ATC-kode: N01BB04

Virkningsmekanisme:

Prilocain er et lokalanæstetikum af amidtypen. Prilocain hæmmer funktionen af de exciterbare strukturer (f. eks. alle typer af nervefibre [sensoriske, motoriske, autonome nervefibre]).

Farmakodynamisk virkning:

Prilocain hæmmer excitabiliteten af sensoriske smertereceptorer og ledningsevnen af sensoriske nervefibre på det lokale niveau og på en reversibel måde, og nedsætter derved perceptionen af smerte og derefter af kulde, varme, berøring og tryk.

Klinisk virkning og sikkerhed:

Prilocain reducerer membranens gennemtrængelighed af natrium. Dette reducerer excitabiliteten af nervefibre i henhold til koncentrationen, ved at reducere det pludselige peak af natriumpermeabilitet, som kræves for at danne potentiale for virkningen. Virkningen er afhængig af substansens pH-værdi og miljøets pH-værdi. Den lokale anæstetiske virkning skyldes den protonerede form. I inflammeret væv er virkningen af lokalanæstetika lavere, fordi miljøets pH-værdi er lavere.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption og fordeling

Plasmakoncentrationen bør være ubetydelig ved intratekal anvendelse.

Biotransformation og elimination

Plasmaproteinbindingen er cirka 55%.

Prilocains biotilgængelighed er 100% ved applikationsstedet.

Prilocains hovedmetabolitter er o-toluidin og N-n-propylalanin, som begge produceres i leveren og nyrerne ved hjælp af amidaser. O-toluidin gennemgår en udtalt hydrolytisk metabolisme *in-vivo*, hvor en stor del af dosis udskilles med urinen inden for 24 timer. Ligesom andre aromatiske aminer, antages den at undergå en metabolisk aktivering indledningsvis via N-hydroxylation, som medfører en kovalent binding til vævsmakromolekyler. O-toluidin er et stærkt oxideringsmiddel af jernet i hæmoglobin.

Prilocains terminale eliminationshalveringstid er 1,6 timer.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Den terapeutiske dosis, der anvendes lokalt hos mennesker, er tæt på den dosis, der er toksisk hos dyr efter intravenøs administration. Hos dyr er tegn på akut toksicitet nedsat aktivitet, krampeanfald, dyspnø, cyanose og død på grund af hjerteinsufficiens.

Den subkutane injektion af prilocainhydrochlorid 3 ml/kg legemsvægt inducerer reversibel lokal nekrose hos rotten. Ved samme dosering blev der ikke observeret skadelige virkninger hos aben.

Administrationen af prilocain 60 mg/kg legemsvægt 5 dage om ugen i 7 uger inducerer let vægttab hos rotten.

I mutagenicitetstest viste prilocain ingen mutagene virkninger. Indikatorer for en potentiel mutagenicitet er baseret på viden, der relaterer til metabolitten o-toluidin, som forårsager genetisk skade og celleproliferation (kromosommutationer, aneuploidi, DNA-reparation, cellekonversion) i forskellige *in-vitro* tests.

I karcinogenicitetsstudier udført med rotter og mus med høje doser af o-toluidin metabolitten, blev der observeret en øget forekomst af tumorer i milten og blæren.

Ingen af resultaterne lader til at være signifikant for mennesker ved en terapeutisk korttidsbehandling med prilocain. Alligevel anbefales det af sikkerhedsmæssige grunde at undgå administration af høje doser over en længere periode.

Prilocain har ingen virkning på fertiliteten af han- og hunrotter. Den postnatale overlevelse af behandlede hunrotters afkom var dog reduceret. I et embryotoksicitetsstudie med rotter blev der observeret dødelige virkninger og dosisafhængig hydronefrose forekom hos fostrene.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Glucose, vandfri eller glukosemonohydrat

Natriumhydroxid 1N (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Skal anvendes umiddelbart efter første anbrud.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Klar, farveløs glasampul af type I glas.

Æske med 10 ampuller, som hver indeholder 5 ml injektionsvæske, opløsning.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

5 ml ampuller med injektionsvæske, opløsning er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes.

Lægemidlet skal inspiceres visuelt inden brug. Må kun anvendes, hvis opløsningen er klar og uden synlige partikler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Strasse 1

34212 Melsungen

Tyskland

**Repræsentant**

B. Braun Medical A/S

Dirch Passers Allé 27, 3. sal

 2000 Frederiksberg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 51864

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 7. august 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 3. april 2020