ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alveofact® 45 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zur endotracheopulmonalen Instillation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Phospholipidfraktion aus Rinderlunge (Surfactant).

1 Durchstechflasche mit 108 mg enthält 101,52 - 120,00 mg einer Phospholipidfraktion aus Rinderlunge (Trockenmasse), entsprechend einem Gehalt von 132 µmol bzw. 108 mg Gesamtphospholipiden als gefriergetrocknetes Pulver.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zur endotracheopulmonalen Instillation.

Weißliches Pulver und klares, farbloses Lösungsmittel (pH 7,3 - 8,3).
Der pH-Wert der rekonstituierten Suspension beträgt 6,0 - 7,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alveofact wird bei Frühgeborenen angewendet:
- Zur Prophylaxe bei hohem Risiko für die Entwicklung eines Atemnotsyndroms (Respiratory Distress Syndrome, RDS).
- Zur frühen Behandlung oder Interventionsbehandlung bei klinischen und/oder radiologischen Zeichen des RDS.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Empfohlen wird eine Initialdosis von 2,4 ml Alveofact pro kg Körpergewicht (KG), entsprechend 108 mg Gesamtphospholipide/kg KG.

Zur Prophylaxe eines Atemnotsyndroms sollte die Anwendung innerhalb der ersten Stunde nach der Geburt erfolgen.

Zur Therapie eines Atemnotsyndroms sollte die Anwendung so bald wie möglich nach der Diagnose RDS erfolgen.

Überschreitet der Sauerstoffbedarf bei Normoventilation einen Wert von 40 %, können im Abstand von 12 bis 24 Stunden Folgeanwendungen von Alveofact durchgeführt werden. Bei ungenügendem Ansprechen auf die Erstanwendung wird eine rasche Zweitanwendung (30 bis 60 Minuten nach Erstanwendung) empfohlen.

Abhängig vom Beatmungsbedarf kann eine Folgeanwendung mit 108 mg/kg KG erfolgen.

Die Gesamtdosis sollte 216 mg Gesamtphospholipide/kg KG während der ersten 5 Lebenstage nicht überschreiten.

Art der Anwendung
Zur endotracheopulmonalen Anwendung.

Alveofact wird mit einer Injektionsspritze als Bolus über einen Katheter endotracheal verabreicht.

Ein entsprechend vorbereiteter Katheter (z. B. ein Umbilikalkatheter oder eine Magensonde) wird durch den liegenden Trachealtubus eingeführt und die Öffnung des Katheters auf Höhe der Tubusspitze platziert. Mit einer Injektionsspritze wird die Einzeldosis als Bolus über diesen Katheter endotracheal verabreicht. Die Vollständigkeit der Instillation wird durch Nachspritzen von Luft unterstützt. Nach Entfernen des Katheters wird der Patient wieder an das Beatmungssystem angeschlossen.

Um die gleichmäßige Ausbreitung von Alveofact zu fördern, ist es möglich, den Patienten nacheinander für jeweils wenige Sekunden sanft in die linke und rechte Seitenlage zu drehen.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Herstellung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels
Anleitung zur Rekonstitution des Arzneimittels und Vorsichtsmaßnahmen, siehe Abschnitt 6.6.

Besondere Hinweise für die Anwendung
- Vor jeder Anwendung ist ein gründliches tracheales Absaugen nötig, um schleimbedingte Ausbreitungsstörungen und Schaumbildung von Alveofact zu verhindern.
- Vor der Anwendung von Alveofact ist die korrekte Position des Applikationskatheters im Trachealtubus zu überprüfen.
- Bis zur völligen Verteilung von Alveofact in der Lunge sind in den ersten Minuten nach Applikation inspiratorisch grobblasige Rasselgeräusche über dem Thorax auskultierbar. Diese sind keine Indikation zum trachealen Absaugen, welches ansonsten jederzeit erfolgen darf.
- Innerhalb der ersten Stunden nach Applikation von Alveofact können sich die pCO_2-Werte rasch ändern. Es ist daher bevorzugt durch kontinuierliche transkutane pCO_2- und pO_2-Messung oder durch wiederholte Kapillarblutgasanalyse darauf zu achten, dass ausgeprägte Veränderungen des CO_2-Partialdruckes durch die Anpassung der Beatmungsparameter (inspiratorischer Spitzendruck, Beatmungsfrequenz) vermieden werden.
- Ebenso ist darauf zu achten, dass durch Anpassung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration der arterielle pO_2 die angestrebten Grenzwerte nicht übersteigt, um das Risiko für die Entstehung einer Frühgeborenen-Retinopathie nicht zu erhöhen.
- Bei maschineller Beatmung mit höheren Frequenzen (Beatmungsfrequenz höher als 60 pro Minute, Exspirationszeit kürzer als 0,6 Sekunden) muss unbedingt sichergestellt werden, dass die Exspirationsdauer nach der Alveofact-Applikation ausreichend lang ist.
  Falls die Beatmung nach der Behandlung mit Alveofact nicht in diesem Sinne adaptiert wird, droht durch einen „inadvertant“ oder „auto-PEEP“ eine langsam zunehmende Überblähung der Lunge:
  Bei unvollständiger passiver Exspiration bleibt der intrapulmonale end-exspiratorische Druck höher, als es der Einstellung am Respirator entspricht. Dadurch kann sich eine pathologisch hohe funktionelle Residualkapazität ausbilden. Die zur Ventilation nötigen inspiratorischen Spitzendrucke müssen dann inadäquat erhöht werden, wodurch das Risiko einer barotraumatischen Schädigung der Lunge zunimmt.
- Bei akuter Verschlechterung der Oxygenierung (Anstieg des pCO_2 und Abfall des pO_2) wird empfohlen, die korrekte Lage und Durchgängigkeit des Beatmungstubus zu überprüfen.
- Bei Verwendung eines Doppellumentubus oder eines sogenannten „side port connectors“ zur Anwendung von Alveofact ohne Unterbrechung der Beatmung, müssen die Beatmungsparameter besonders sorgfältig angepasst werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bisher sind keine substanzspezifischen Gegenanzeigen bekannt.

Hinweis:
Nutzen und Risiko der Alveofact-Behandlung bei angeborenen Infektionen Frühgeborener sind derzeit noch nicht ausreichend geklärt. Bei konnataler Pneumonie kann die Wirksamkeit des Surfactant vermindert sein. Bei gleichzeitiger Lungenhypoplasie (länger bestehende Oligohydramnie durch Blasensprung oder angeborene Nierenfunktionsstörung) ist auch eine Verschlechterung der Lungenfunktion möglich.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alveofact darf nur angewendet werden, wenn adäquate Einrichtungen zur Beatmung und Überwachung von Frühgeborenen mit RDS zur Verfügung stehen.

Vor der Anwendung von Alveofact sollte eine metabolische oder respiratorische Azidose korrigiert werden, da nach vorklinischen Befunden die Wirksamkeit des Präparates dadurch beeinträchtigt wird.

Vorklinische Studien zeigen, dass Zellen der granulozytären Abwehr (Makrophagen, Leukozyten) Fettemulsionen phagozytieren. Eine Beeinträchtigung dieses Systems durch Alveofact bei Pneumonien und/oder Sepsis ist möglich.

In Einzelfällen ist eine Verlegung des Trachealtubus durch viskröses Material beschrieben worden. Die Herkunft und Zusammensetzung dieses Materials ist nicht bekannt. Obwohl kein sicherer Kausalzusammenhang zwischen der Anwendung von Alveofact und diesem lebensbedrohlichen Ereignis belegt ist, ist es wichtig, die angegebenen Anwendungs- und Aufbewahrungshinweise zu beachten (siehe Abschnitte 4.2 und 6.4). Bei Verdacht auf Verlegung des Beatmungstubus wird empfohlen, den Beatmungstubus abzusaugen bzw. ihn zu wechseln.

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Fertigspritze (= Einzeldosis), d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisher sind keine substanzspezifischen Wechselwirkungen bekannt.

Negative Auswirkungen auf eine Behandlung mit Alveofact sind nach erfolgter **pränataler** Atemnotsyndrom-Prophylaxe durch Verabreichung von Ambroxol Infusionslösungskonzentrat oder Glucocorticoiden an die Mutter nicht beobachtet worden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bisher sind keine substanzspezifischen Nebenwirkungen bekannt.

Unmittelbar nach der Anwendung von Alveofact kann es durch die Flüssigkeitsmenge zu einer kurzfristigen trachealen bzw. bronchialen Obstruktion kommen, die durch eine Erhöhung des Inspirationsdruckes für 30 bis 60 Sekunden behoben werden kann.

Hinweis:
In Einzelfällen ist eine Verlegung des Trachealtubus durch viskröses Material beschrieben worden. Ein Kausalzusammenhang mit der Anwendung von Alveofact ist nicht belegt.

Hirn- und Lungenblutungen sind beschrieben worden. Ihre Häufigkeit entspricht annähernd den Angaben in der Literatur für diese Patientengruppe.

Eine bestehende Sensibilisierung (Überempfindlichkeit) gegen Protein aus Rinderlungen ist bei Frühgeborenen unwahrscheinlich, könnte jedoch prinzipiell zu anaphylaktoiden Reaktionen führen, die die übliche Notfalltherapie erfordern.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierungen sind bisher nicht bekannt geworden. Im unwahrscheinlichen Fall einer versehentlichen Überdosierung wird bei klinischer Verschlechterung empfohlen, die applizierte Flüssigkeitsmenge möglichst vollständig abzusaugen. Gegebenenfalls sollte eine symptomatische Therapie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche Phospholipide aus Rinderlunge, ATC-Code: R07AA02

Pulmonaler Surfactant bedeckt filmartig die Oberfläche der belüfteten terminalen Atemwege und Sacculi bzw. Alveolen. Die postnatale Lunge stellt in ihrer Gesamtheit eine große Grenzfläche

zwischen Luft und Flüssigkeit dar. An dieser wirken kohäsive Oberflächenspannungskräfte, die eine Oberflächenverkleinerung bewirken. Am Ende der Ausatmung kann es dadurch zum Kollaps der terminalen Bronchiolen bzw. der Sacculi/Alveolen kommen.

Surfactant ist in der Lage, die Oberflächenspannung soweit herabzusetzen, dass am Ende einer normalen Expiration ein Restvolumen, die funktionale Residualkapazität (FRC), verbleibt und somit einer Atelektase entgegengewirkt wird (Antiatelaktase-Faktor). An dieser Fähigkeit sind neben den Phospholipiden maßgeblich auch die Surfactantproteine, insbesondere SP-B und SP-C, beteiligt. Die Vermeidung eines Alveolarkollapes erleichtert die Inspiration und damit die Atemarbeit entscheidend. Ein adäquater Gasaustausch wird dadurch ermöglicht.

Alveofact verbessert dosisabhängig die Lungenmechanik und den Gasaustausch bei unreifen Kaninchen- und Lammfeten.

Wird in eine Lunge mit Surfactantmangel natürlicher Surfactant endotracheal appliziert, verbessern sich rasch die Oxygenierung und die pulmonalen atemmechanischen Eigenschaften, erfassbar im Druck-Volumen-Diagramm durch eine Senkung des alveolären Eröffnungsdruckes, Vergrößerung des Lungenvolumens bei einem definierten Inspirationsdruck und Erhöhung der FRC.

Bei unreifen Frühgeborenen mit Atemstörungen ist durch die Eröffnung und Stabilisierung der Alveolen ein günstiger Effekt auf die Lungencompliance und den Gasaustausch zu erwarten. Mittelfristig reduziert die Therapie des RDS mit Alveofact die Häufigkeit der Luftlecksyndrome wie z. B. pulmonales interstitielles Emphysem, Pneumothorax, Pneumomediastinum und die Beatmungsdauer.

Langfristig führt die Surfactanttherapie zur Steigerung der Überlebensrate und zur Verminderung der Inzidenz der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach endotrachealer Anwendung von Alveofact verbleibt dieses überwiegend in der Lunge. Lediglich Spuren können nach Stunden im Serum und in anderen Organen gefunden werden. Surfactant unterliegt einem Turnover bei welchem der in den Pneumozyten Typ II produzierte Surfactant von diesen Zellen wiederaufgenommen wird. Im Rahmen eines Recyclingprozesses erfolgt eine Resynthese, ein geringer Anteil wird an Makrophagen abgegeben. Weitere Bestandteile gelangen in das lymphatische System und das Blut und von dort in diverse Bereiche des Körpers.

Nach endotrachealer Instillation von radioaktiv markiertem Alveofact (^{14}C Lecithin) und Verteilung über die Oberfläche der Alveolen fanden sich bei erwachsenen Kaninchen Maximalwerte von Radioaktivität im Blut (2,5 – 5 % der Gesamtdosis) nach 7 – 24 h.

Sowohl bei erwachsenen Ratten als auch bei Kaninchen war Radioaktivität über den ganzen Körper nachweisbar mit Akkumulationen in Leber, Nieren und Nebennieren. Die Halbwertszeit im Blut wurde zu 70 h kalkuliert. Der größte Teil der Radioaktivität war 7 h nach der Anwendung in der Lunge (Ratte) nachweisbar und war auch noch nach 7 Tagen dort zu finden, aber auch in Spuren in Leber, Nieren und Nebennieren.

Bei mit Alveofact behandelten Frühgeborenen ließ sich die Halbwertszeit von Phosphatidylglycerol mit 43 +/- 11 h abschätzen.

Phosphatidylglycerol ist mit 11 % ein wesentlicher, repräsentativer Bestandteil von Alveofact. Es ist neben Phosphatidylcholin eines der wichtigsten oberflächen-aktiven Lipide im Surfactant der reifen, gesunden Lunge. Beide Phospholipide beeinflussen entscheidend die Spreitungseigenschaften des Surfactant, d.h. die gleichmäßige Verteilung des Surfactant über die gesamte Lungenoberfläche.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wiederholte endotracheale Instillation von Alveofact führte in sehr hohen Dosen bei lungenreifen Tieren zu einer Vermehrung und Vergrößerung von Alveolarmakrophagen, die teilweise fokal akkumuliert wurden. Dadurch kam es zur Ausbildung von umschriebenen atelektatischen Bezirken. Innerhalb von 14 Tagen war noch keine vollständige Reversibilität dieser Befunde erreicht.

Das potenzielle Risiko der Ausbildung von atelektatischen Lungenbezirken hängt von der Gesamtlipidbelastung der Lunge ab (siehe Abschnitt 5.1). In Anbetracht des therapeutischen Nutzens wird klinisch eine Gesamtdosis von 2 x 108 mg Gesamtphospholipide pro kg Körpergewicht innerhalb der ersten 5 Lebenstage empfohlen, was sich auch bei der Anwendung am Patienten bewährte.

In einer multizentrischen, kontrollierten Vergleichsstudie (Initialdosis 50 mg/kg KG vs 100 mg/kg KG) wurden in der 50 mg-Gruppe 31 % der Patienten mit insgesamt 200 mg Alveofact behandelt, in der 100 mg-Gruppe 21 %. Sicherheitsbedenken hinsichtlich dieser Maximaldosis-Behandlung fanden sich nicht.

Bei 12 von 641 untersuchten Patienten (2 %) wurden 4 Wochen nach Anwendung spezifische Antikörper gegen Alveofact nachgewiesen. Bei 4 dieser Patienten war jedoch der Antikörpernachweis schon vor der Anwendung von Alveofact positiv. Die Patienten mit Antikörpernachweis hatten im Mittel ein etwas höheres Geburtsgewicht als das untersuchte Gesamtkollektiv. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist derzeit nicht bekannt.

In einer empfindlichen tierexperimentellen Versuchsanordnung wurde gezeigt, dass durch Alveofact die Bildung von spezifischen Antikörpern induziert werden kann. Das antigene Potenzial bei endotrachealer Anwendung ist allerdings gering.

Präexistierende Antikörper konnten in den Seren von erwachsenen gesunden Probanden nicht nachgewiesen werden.

Ein Boosterschema muss auf jeden Fall vermieden werden, es sei denn, dass der Nachweis des Ausbleibens einer humoralen oder lokalen Immunantwort geführt werden kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Fertigspritze mit Lösungsmittel
Natriumchlorid
Natriumhydrogencarbonat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Lagerungsbedingungen für das rekonstituierte Arzneimittel
Nach Rekonstitution ist die chemische und physikalische Stabilität von Alveofact bis zu 6 Stunden bei bis 25 °C bzw. 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C (im Kühlschrank gelagert) belegt. Aus mikrobiologischer Sicht ist das gelöste Arzneimittel sofort zu verwenden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Lagerzeiten und -bedingungen nach Rekonstitution in der Verantwortung des Anwenders. In diesem

Falle muss die Durchstechflasche bzw. die Fertigspritze vor der Anwendung einmal leicht umgeschwenkt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Pulver und das Lösungsmittel nicht über 30 °C lagern.
Das Pulver, das Lösungsmittel sowie die gebrauchsfertige Suspension nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

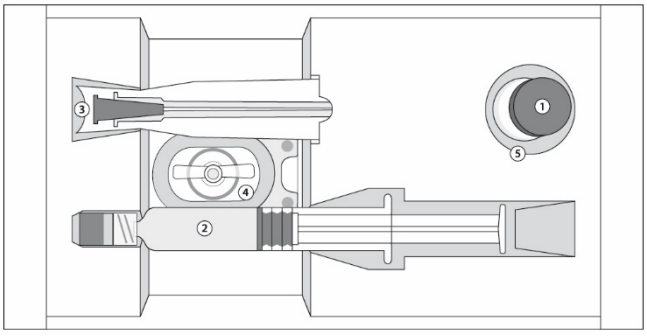
6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in einer Durchstechflasche aus Weißglas Typ I, mit grauem Gummistopfen und Aluminiummanschette mit blauem (108 mg) Abrisseinsatz. Lösungsmittel in einer Fertigspritze aus Weißglas und Kolbenstopfen aus Gummi mit 2,4 ml. Die Packung beinhaltet auch eine Kanüle und einen Vial-Adapter.

Alveofact ist erhältlich in Packungen mit:
- 1 Durchstechflasche mit 108 mg Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,4 ml Lösungsmittel, 1 Kanüle, 1 Vial-Adapter
- 2 Durchstechflaschen mit je 108 mg Pulver, 2 Fertigspritzen mit je. 2,4 ml Lösungsmittel, 2 Kanülen, 2 Vial-Adaptern
- 4 Durchstechflaschen mit je 108 mg Pulver, 4 Fertigspritzen mit je 2,4 ml Lösungsmittel, 4 Kanülen, 4 Vial-Adaptern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Inhalt der Alveofact-Packung



(1) Durchstechflasche mit Pulver
(2) Fertigspritze mit Lösungsmittel
(3) Kanüle (steril verpackt)
(4) Vial-Adapter (steril verpackt)
(5) Standhilfe für die Durchstechflasche

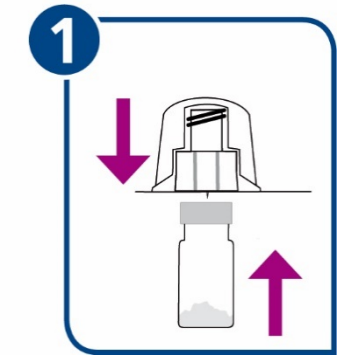
Der beigefügte Vial-Adapter ist ein Medizinprodukt und trägt die Kennzeichnung CE 0344.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

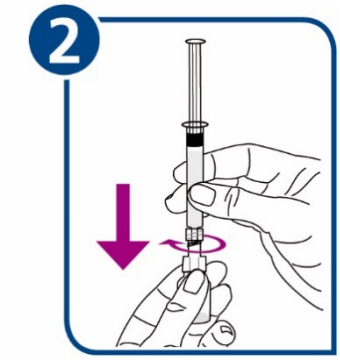
Anweisung zur Rekonstitution des Pulvers
Es stehen zwei Möglichkeiten zur Auswahl:
- Möglichkeit 1 – mit Vial-Adapter
- Möglichkeit 2 – mit Kanüle

Möglichkeit 1 – mit Vial-Adapter

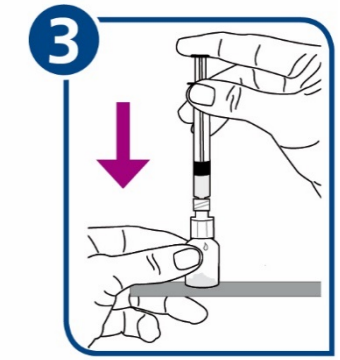
Anmerkung: Spritze und Vial-Adapter bleiben während der gesamten Rekonstitutionsprozedur mit der Durchstechflasche verbunden und werden auch zur Entnahme der fertigen Suspension verwendet.



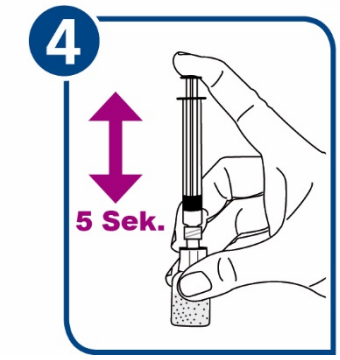
Folie der Verpackung des Vial-Adapters abziehen. Kappe der Durchstechflasche entfernen und den Adapter auf die Durchstechflasche drücken, bis der Vial-Adapter hörbar einrastet.



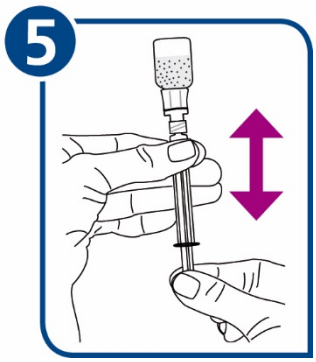
Durchstechflasche mit Vial-Adapter aus der Plastikumhüllung entfernen.
Kunststoffkappe von der Spritze abdrehen.
Anschließend den Luer-Lock-Adapter der Spritze auf den Vial-Adapter aufsetzen und mit einer Drehbewegung fixieren.



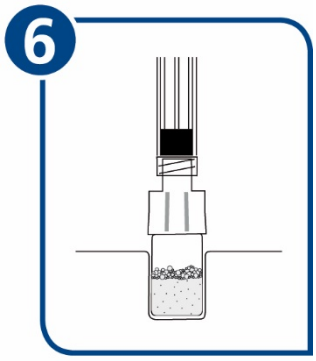
Lösungsmittel der Durchstechflasche hinzufügen.



Im Anschluss **5 Sekunden schwenken und leicht schütteln.**

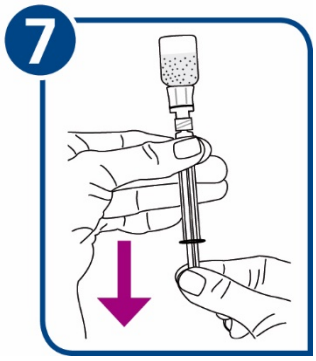


Die Suspension über Kopf in die Spritze aufziehen und wieder in die Durchstechflasche zurückspritzen.
<u>Diesen Vorgang solange wiederholen, bis eine homogene Suspension entstanden ist.</u>



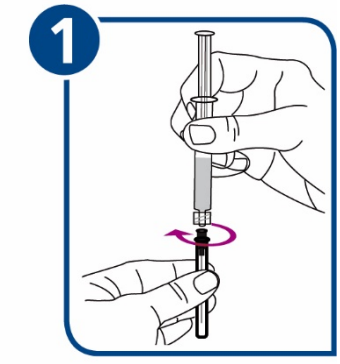
Warten, bis eine Trennung von Schaum und Suspension erfolgt ist (ca. 1 Minute).

Empfehlung hierzu:
Standhilfe in der Packung nutzen.



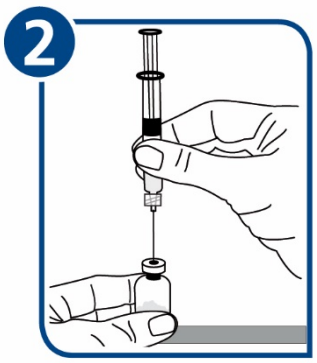
Suspension über Kopf in die Spritze aufziehen und Spritze zur Applikation entnehmen.
Eine Restmenge an Schaum darf in der Durchstechflasche zurückbleiben.

<u>Möglichkeit 2 – mit Kanüle</u>
Anmerkung: Die Spritze mit Kanüle verbleibt während der gesamten Rekonstitutionsprozedur in der Durchstechflasche und wird auch zur Entnahme der fertigen Suspension verwendet.

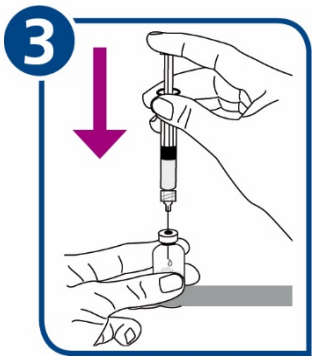


Packung der Kanüle oben öffnen. Kunststoffkappe von der Spritze abdrehen.

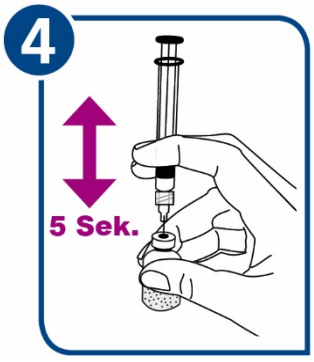
Anschließend den Luer-Lock-Adapter der Spritze auf die Kanüle aufsetzen und mit einer Drehbewegung fixieren.



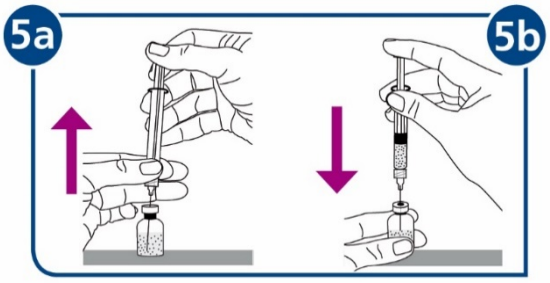
Kappe der Durchstechflasche entfernen und die Kanüle durch den Gummistopfen in die Durchstechflasche stechen.



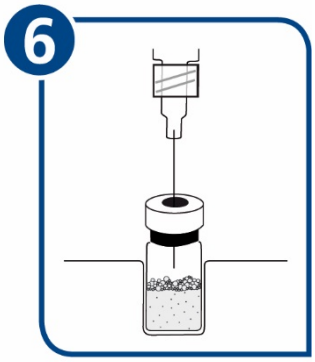
Lösungsmittel der Durchstechflasche hinzufügen.



Im Anschluss **5 Sekunden schwenken und leicht schütteln.**

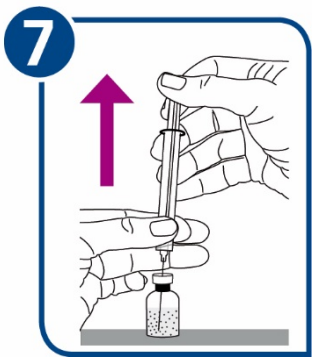


Die Suspension wird in schräger Position in die Spritze aufgezogen und wieder in die Durchstechflasche zurückgespritzt.
Diesen Vorgang solange wiederholen, bis eine homogene Suspension entstanden ist.
Danach Kanüle aus der Suspension (jedoch nicht aus der Durchstechflasche) zurückziehen, um ein Aufsteigen der Suspension in die Spritze zu vermeiden.



Warten, bis eine Trennung von Schaum und Suspension erfolgt ist (ca. 1 Minute).

Empfehlung hierzu:
Standhilfe in der Packung nutzen.



Suspension durch langsames Aufziehen in die Spritze entnehmen.
Eine Restmenge an Schaum darf in der Durchstechflasche zurückbleiben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lyomark Pharma GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching
Deutschland

Tel.: +49 89 45080878-0
Fax: +49 89 45080878-50
E-Mail: info@lyomark.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 2-00394

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. April 2012

10. STAND DER INFORMATION

06.2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig