

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Quadramet 1,3 GBq/ml injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 1,3 GBq samarium (^{153}Sm) lexidronam pentanatrium vid referensdatum (motsvarar 20–80 µg/ml samarium per injektionsflaska)

Den specifika aktiviteten hos samarium är cirka 16–65 MBq/µg samarium.

Varje injektionsflaska innehåller 2-4 GBq vid referensdatum.

Samarium-153 avger både betapartiklar med medelhög energi och en bildåtergivande gammafoton, och har en halveringstid för radioaktivitet på 46,3 timmar (1,93 dagar). Den primära strålningen från samarium-153 framgår av tabell 1.

TABELL 1: DATA FÖR PRIMÄR STRÅLNING FRÅN SAMARIUM-153

<u>Strålning</u>	<u>Energi (keV)*</u>	<u>Mängd</u>
Beta	640	30 %
Beta	710	50 %
Beta	810	20 %
Gamma	103	29 %

* För betastrålning anges maximal energi, medelvärde för betapartiklarnas energi är 233 keV.

Hjälpämne med känd effekt: natrium 8,1 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Genomskinlig, färglös eller lätt bärnstensfärgad lösning med ett pH-värde mellan 7,0 och 8,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Quadramet är indicerat för smärtlindring vid skelettsmärta hos patienter med multipla smärtsamma osteoblastiska skelettmetastaser som tar upp teknetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-märkta bisfosfonater vid skelettscintigrafi.

Förekomsten av osteoblastiska metastaser som tar upp teknetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-märkta bisfosfonater måste bekräftas innan behandlingen påbörjas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Quadramet får endast administreras av läkare med erfarenhet av användning av radioaktiva läkemedel och efter fullständig onkologisk bedömning av patienten av läkare med adekvat utbildning.

Dosering

Den rekommenderade aktiviteten för Quadramet är 37 MBq per kg kroppsvikt.

Nedsatt njurfunktion

Aktiviteten som ska administreras måste beaktas noggrant eftersom en ökad exponering för strålning är möjlig hos dessa patienter.

Pediatrisk population

Quadramet rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 års ålder beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Administreringssätt

Endast för engångsbruk.

Quadramet ska administreras långsamt intravenöst genom en etablerad venös infart under en minuts tid. Quadramet får ej spädas före användning.

Patienter som svarar på behandling med Quadramet märker vanligtvis smärtlindring inom 1 vecka efter behandlingen. Smärtlindringen kan vara från 4 veckor upp till 4 månader. Patienter som upplever en smärtreduktion kan uppmuntras av läkaren att minska sin användning av opioidanalgetika.

Upprepad administration av Quadramet bör baseras på den enskilda patientens svar på tidigare behandling och på kliniska symptom. Man bör lämna ett intervall på minst 8 veckor, vilket dock ska anpassas så att benmärgen hinner återfå normal funktion.

Säkerhetsdata avseende upprepad dosering är begränsade och baserade på användning av produkten inom "compassionate use"-program.

För instruktioner om beredning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 12.

Förberedning av patienten, se avsnitt 4.4.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen (etylendiamintetrametylenfosfonsyra (EDTMP)) eller liknande fosfonatföreningar eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet (se avsnitt 4.6)
- Patienter som erhållit kemoterapi eller behandling med halvkroppsbestrålning under de närmast föregående 6 veckorna.
- Samtidig användning med myelotoxisk kemoterapi (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för överkänslighetsreaktioner eller anafylaktiska reaktioner

Om överkänslighetsreaktioner eller anafylaktiska reaktioner inträffar måste administrering av läkemedlet avbrytas omedelbart och intravenös behandling sättas in vid behov. För att omedelbart kunna påbörja åtgärder i nödsituationer måste nödvändiga läkemedel och nödvändig utrustning, t.ex. endotrakealtub och respirator, finnas till hands.

Individuell nytta-riskbedömning

För varje patient måste strålningsexponeringen kunna motiveras av den förväntade nyttan. Den tillförda radioaktiviteten ska i varje enskilt fall vara så låg som möjligt för att uppnå den eftersträlvade behandlingseffekten.

Användning av Quadramet rekommenderas inte hos patienter med tecken på nedsatt benmärgsreserv från tidigare behandling eller på grund av sjukdom, om inte de potentiella fördelarna av behandlingen uppväger riskerna.

Nedsatt njurfunktion

Noggrant beaktande av nytta–riskförhållandet är nödvändigt för dessa patienter eftersom en ökad strålningsexponering är möjlig.

Pediatrisk population

För information om användning hos pediatrisk population, se avsnitt 4.2.

Noggrant övervägande av indikationen krävs eftersom den effektiva dosen per MBq är högre än hos vuxna.

Det ska inte användas samtidigt med andra bisfosfonater om interferens visas vid skelettscintigrafi med teknetium (^{99m}Tc)-märkt bisfosfonat.

Myelosuppression

Behandling av patienter med nedsatt benmärgsreserv rekommenderas inte. Fullständig blodstatus ska inhämtas inom 2 veckor före behandlingsstart. Följande tröskelvärden ska beaktas innan behandlingen påbörjas:

- Hemoglobin $< 100 \text{ g/l}$
- Totalt antal vita blodkroppar $< 5 \times 10^9/\text{l}$
- Absolut antal neutrofiler $< 2 \times 10^9/\text{l}$
- Trombocytantal $< 100 \times 10^9/\text{l}$

Förberedning av patient

Patienten bör uppmuntras att dricka (eller genom intravenös administrering erhålla) minst 500 ml vätska före injektion och bör vidare uppmuntras att tömma blåsan så ofta som möjligt efter injektion så att den utsätts för så litet strålning som möjligt.

Patienter med urinvägsproblem (obstruktion eller inkontinens) ska kateteriseras efter administrering för att minimera risken för radioaktiv kontaminering av kläder, sängkläder och patientens miljö. Patientens utskrivning måste anpassas till lokala bestämmelser.

Eftersom clearance för Quadramet är snabb, måste försiktighetsåtgärder relaterade till den utsöndrade radioaktiviteten i urinen anpassas till lokala bestämmelser.

Efter proceduren

Närkontakt med spädbarn och gravida kvinnor ska begränsas under 48 timmar.

På grund av potentiell benmargshämning efter administrering bör blodvärdena kontrolleras 2 veckor efter administrering av Quadramet och därefter varje vecka i minst 8 veckor eller tills adekvat benmärgsfunktion har återställts.

Särskilda varningar

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Paravenös injektion måste undvikas på grund av risken för lokal vävnadsnekros. Injektionen ska vara strikt intravenös för att undvika lokal avlagring och bestrålning. Vid paravenös injektion ska injektionen omedelbart avbrytas och injektionsstället ska värmas och vila i upphöjt läge. Om strålningsnekros uppstår kan ett kirurgiskt ingrepp vara nödvändigt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av de potentiella additiva effekterna på benmärgen bör behandling ej ges samtidigt med kemoterapi eller extern strålbehandling. Quadramet kan ges efter båda dessa behandlingar när tillräcklig tid förflutit för att benmärgen ska återfå adekvat funktion.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Det är viktigt att fastställa om en kvinna är gravid när man avser att administrera radiofarmaka till en fertil kvinna. En kvinna med utebliven menstruation ska betraktas som gravid tills motsatsen bevisats. Om man är osäker på möjlig graviditet (om kvinnans senaste menstruation uteblivit, om menstruationen är mycket oregelbunden osv.) ska man erbjuda alternativa metoder utan joniserande strålning (om möjligt) för patienten. Eventuell graviditet måste med säkerhet uteslutas.

Preventivmetod

Fertila kvinnor samt män skall använda effektiv preventivmetod efter administrering och under hela uppföljningsperioden.

Graviditet

Användning av samarium (^{153}Sm) leixidronam pentanatrium är kontraindicerat hos gravida kvinnor (se avsnitt 4.3).

Amning

Innan radiofarmaka administreras till en ammande kvinna bör möjligheten övervägas att skjuta upp administreringen av radionuklid tills amningen avslutats.

Inga kliniska data finns beträffande utsöndring av Quadramet i modersmjölk. Om administrering bedöms nödvändig måste modersmjölksersättning ges i stället för bröstmjölk och urmjölkad mjölk kasseras.

Närkontakt med spädbarn ska begränsas under 48 timmar.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Quadramet kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier på individer som fick Quadramet var de vanligaste rapporterade reaktionerna trombocytopeni, anemi och leukopeni.

De viktigaste allvarliga biverkningarna associerade med Quadramet är spridd intravasal koagulation, benmargssvikt, överkänslighet, anafylaktisk reaktion, intrakraniell blödning, cerebrovaskulär händelse och ryggmärgskompression.

Tabell över biverkningar

Följande tabell sammanfattar de observerade typerna av biverkningar och symtom per organsystemklass. Frekvenserna nedan definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Biverkningar från kliniska prövningar och övervakning efter godkännande för försäljning

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Trombocytopeni ² Anemi ² Leukopeni ²
	Mindre vanliga	Disseminerad intravasal koagulation ² Benmärgssvikt ²
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighet ¹ Anafylaktisk reaktion ¹
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Anorexi
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Intrakraniell blödning Cerebrovaskulär händelse ² Ryggmärgskompression ²
	Vanliga	Yrsel
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
	Mindre vanliga	Kräkningar
	Ingen känd frekvens	Diarré ¹
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Skelettsmärta ²
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni

¹Biverkningar från spontanrapportering

²Se avsnittet Beskrivning av utvalda biverkningar

Beskrivning av utvalda biverkningar

Bland rapporterna om trombocytopeni efter lansering har det funnits enstaka rapporter om intrakraniell blödning, och fall där utgången varit dödlig.

En minskning av antalet vita blodkroppar och antalet trombocyter samt anemi observerades hos patienter som erhöll Quadramet.

I kliniska prövningar sjönk antalet vita blodkroppar och trombocyter till ett lägsta värde av cirka 40 % till 50 % av normalvärdet 3-5 veckor efter en dos och återgick vanligtvis till initialnivå inom 8 veckor efter behandlingstidens slut.

Det fåtal patienter som drabbades av hematopoetisk toxicitet grad 3 eller 4 hade antingen nyligen genomgått extern strålbehandling eller kemoterapi, eller hade en snabbt progredierande sjukdom, sannolikt involverande benmärgen.

Ett litet antal patienter rapporterade en övergående ökning av skelettsmärta kort tid efter injektion (flare-reaktion). Denna är vanligtvis lindrig och självreglerande och förekommer inom 72 timmar efter injektion. Sådana reaktioner svarar vanligtvis på analgetika.

Några patienter upplevde ryggmärgs/rotkompressioner, disseminerad intravaskulär koagulation och cerebrovaskulära händelser. Förekomsten av dessa biverkningar kan vara förknippade med patientens sjukdomsutveckling. När spinalmetastaser föreligger på cervikotorakal nivå, kan en ökad risk för ryggmärgskompression ej uteslutas.

Stråldosen vid terapeutisk användning kan resultera i högre incidens av cancer och mutationer. Det är alltid nödvändigt att säkerställa att strålningsriskerna är mindre än riskerna av själva sjukdomen. Den effektiva dosen är 798 mSv med en administrerad aktivitet på 2 600 MBq, vilket är den maximala rekommenderade aktiviteten för en patient som väger 70 kg.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

I händelse av administrering av en strålningsöverdos med Quadramet ska den absorberade dosen till patienten om möjligt reduceras genom att öka elimineringen av radionukliden från kroppen genom forcerad diures och frekvent tömning av urinblåsan. Det kan vara till hjälp att uppskatta den effektiva dosen som användes.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: diverse radioaktiva läkemedel för smärtlindring

ATC-kod: V10BX02

Verkningsmekanism

Quadramet har affinitet för skelettvävnad och koncentreras i intim förening med hydroxiapatit till områden med benomsättning.

Farmakodynamisk effekt

Studier på råttor har visat att Quadramet snabbt försvinner från blodet och lokaliseras till områden där benmatrix tillväxer, speciellt det osteoidskikt som undergår mineralisering.

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska provningar med planar scintigrafi ackumuleras Quadramet i ett förhållande av cirka 5 mellan lesion och normal benvävnad och ett förhållande av cirka 6 mellan lesion och mjukdelar. Områden med metastaser kan således ackumulera betydligt större mängder Quadramet än omgivande normalt skelett.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Hos patienter försvinner Quadramet snabbt från blodet. Trettio minuter efter injektion av medlet på 22 patienter kvarstod endast $9,6 \pm 2,8$ % av den administrerade aktiviteten i plasma. Vid 4 och 24 timmar hade radioaktiviteten i plasma minskat från $1,3 \pm 0,7$ % till $0,05 \pm 0,03$ %.

Organupptag

Totalt upptag av Quadramet i skelettet i studier på 453 patienter med olika primära maligniteter var $65,5 \pm 15,5$ % av den administrerade aktiviteten. Man fann en positiv korrelation mellan upptaget i skelettet och antalet metastaser, medan däremot upptaget i skelettet var omvänt proportionellt mot radioaktiviteten i plasma efter 30 minuter.

Eliminering

Utsöndring i urin inträffade mestadels under de första 4 timmarna ($30,3 \pm 13,5$ %). Efter 12 timmar hade $35,3 \pm 13,6$ % av den administrerade aktiviteten utsöndrats i urinen. Lägre utsöndring i urinen inträffade hos patienter med utbredda skelettmetastaser oavsett administrerad mängd radioaktivt läkemedel.

Metabolism

Analys av urinprov visade att radioaktiviteten var bunden till det intakta komplexet.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte karakteriserats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Radiolysprodukterna av Sm-EDTMP visade en njurtoxicitet hos råttor och hundar med en ingen-effekt-nivå på 2,5 mg/kg.

Upprepad dosadministrering av samarium (^{153}Sm)-EDTMP till hundar visade att det krävdes något längre tid innan nedsatt benmärgsfunktion och perifera hematologiska parametrar återhämtade sig jämfört med vad som var fallet efter administrering av en enstaka dos.

Radioaktivt Sm-EDTMP har ej testats med avseende på mutagenicitet/karcinogenicitet, men på grund av den radioaktiva exponeringen vid terapeutiska doser föreligger en möjlig genotoxisk/karcinogen risk.

Icke-radioaktivt Sm-EDTMP visade ingen mutagen potential i en serie tester *in vivo* och *in vitro*. Samma resultat observerades för Sm-EDTMP innehållande radiolyserade nedbrytningsprodukter.

I en karcinogenicitetsstudie av EDTMP förekom det osteosarkom hos råttor vid höga doser. I frånvaro av genotoxiska egenskaper kan dessa effekter tillskrivas de kelatbildande egenskaperna hos EDTMP, vilka leder till störningar i benmetabolismen.

Inga studier har utförts för bedömning av effekten av Quadramet på reproduktionen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Totalt EDTMP (som EDTMP.H₂O)
Kalcium-EDTMP natriumsalt (som Ca)
Totalt natrium (som Na)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

1 dygn efter den referenstidpunkt för aktiviteten som finns angiven i produktmärkningen.

Ska användas inom 6 timmar efter upptining. Får ej omfrysas efter upptining.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Quadramet levereras fryst i torris.

Förvaras i frys vid -10°C till -20°C i originalförpackningen.

För förvaringsförhållanden efter upptining av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

Förvaring av radiofarmaka ska ske i enlighet med nationella bestämmelser om radioaktivt material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

15 ml injektionsflaska (European Pharmacopoeia, färglös av typ I-glas) försluten med teflonbelagd propp av klorbutyl/naturgummi och aluminiumförsegling av flip-off-typ.

Varje injektionsflaska innehåller 1,5 ml (2 GBq vid referenstidpunkten) till 3,1 ml (4 GBq vid referenstidpunkten) injektionsvätska, lösning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmän varning

Radiofarmaka ska endast tas emot, användas och administreras av behöriga personer i för ändamålet avsedda kliniska miljöer. Deras mottagande, förvaring, användning, transport och destruktion omfattas av bestämmelser och/eller tillämpliga licenser utfärdade av lokal behörig myndighet.

Radiofarmaka ska beredas på ett sätt som både tillfredsställer strålningssäkerhet och farmaceutiska kvalitetskrav. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

För instruktioner om beredning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 12.

Om injektionsflaskan öppnas eller går sönder någon gång under beredningen ska produkten inte användas.

Administreringsproceduren ska utföras på ett sätt som minimerar risken för kontaminering av läkemedlet och bestrålning av personalen. Tillräcklig avskärmning är obligatorisk.

Administrering av radioaktiva läkemedel skapar risker för andra människor i form av extern strålning eller radioaktiv förorening från urinspill, kräkningar etc.

Beredningen kommer sannolikt att resultera i en relativt hög stråldos för de flesta patienter. Administrering av Quadramet kan leda till betydande miljörisker. Detta kan utgöra ett problem för den närmaste familjen, för de personer som behandlas eller för allmänheten, beroende på hur stor aktivitet som administrerats.

För att undvika kontaminering ska lämpliga försiktighetsåtgärder i enlighet med nationella bestämmelser vidtas beträffande den aktivitet som patienten utsöndrar.

Quadramet kan innehålla ¹⁵⁴-Eu med en halveringstid på 8,5 år som kommer att finnas kvar i skelettet efter behandling med Quadramet. Detta ska tas i beaktande vid kassering av radioaktivt avfall och när larmsystem för strålning aktiveras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CIS bio international
Boîte Postale 32
F-91192 GIF-SUR-YVETTE Cedex
FRANKRIKE

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/057/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 05 februari 1998
Datum för den senaste förnyelsen: 12 december 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11/2025

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Den uppskattade absorberade strålningsdosen för en genomsnittlig vuxen patient vid intravenös injektion av Quadramet visas i tabell 3. Dosimetriuppskattningarna baserades på kliniska biodistributionsstudier där man använde metoder för beräkning av stråldoser som utvecklats av Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Committee inom Society of Nuclear Medicine.

Eftersom Quadramet utsöndras i urinen, baserades strålningsexponeringen på ett urintömningsintervall av 4,8 timmar. Uppskattningarna av stråldosen för ben och märg förutsätter att radioaktiviteten avsätts på benytan i enlighet med autoradiogram av benprover tagna från patienter som fått Quadramet.

TABELL 3 : ABSORBERADE STRÅLDOSER

Organ	Absorberad dos per injicerad aktivitet (mGy/MBq)
Binjure	0,009
Bröstkorg	0,003
Colon ascendens	0,005
Colon descendens	0,010
Gallblåsa	0,004
Hjärna	0,011
Hjärtmuskelvägg	0,005
Hud	0,004
Lever	0,005
Lungor	0,008
Magsäck	0,004
Mjälte	0,004
Muskel	0,007
Njurar	0,018
Ovarier	0,008
Pankreas	0,005
Röd benmärg	1,54
Skelettyta	6,76
Testis	0,005
Thymus	0,004
Tunntarm	0,006
Tyreoidea	0,007
Urinblåsvägg	0,973
Uterus	0,011
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,307

Den effektiva dosen som uppnås med en administrerad aktivitet på 2 600 MBq till en vuxen som väger 70 kg är cirka 798 mSv.

Stråldos till specifika organ som eventuellt ej är målorgan för behandlingen kan påverkas signifikant av patofysiologiska förändringar orsakade av sjukdomsförloppet. Detta bör beaktas då följande information används.

För en administrerad aktivitet på 2 600 MBq, hos en vuxen som väger 70 kg, är den typiska stråldosen till målorganet, skelettmetastaser, 86,8 Gy och de typiska stråldoserna till de kritiska organen är: normala skelettytor 17,6 Gy, röd benmärg 4,0 Gy, urinblåsevägg 2,5 Gy, njurar 0,047 Gy och äggstockar 0,021 Gy.

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Låt produkten tina i rumstemperatur före administrering.

Injektionslösningen skall granskas före användning. Den ska vara genomskinlig och utan partiklar. Man måste vara noga med att skydda ögonen när man granskar vätskan med avseende på genomskinlighet.

Aktiviteten bör mätas med doskalibrator omedelbart före administrering. Verifiering av administrerad dos och identifiering av patienten krävs före administrering av Quadramet.

Uppdragning ska göras under aseptiska förhållanden. Injektionsflaskan får aldrig öppnas. Efter desinficering av proppen ska lösningen dras upp via proppen med hjälp av en endosspruta försedd med lämpligt skydd och en steril engångskanyl eller med hjälp av ett auktoriserat automatiskt appliceringssystem.

Om integriteten av denna injektionsflaska är påverkad ska läkemedlet inte användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.