

PREPARATOMTALE**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Quadramet 1,3 GBq/ml injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 1,3 GBq samarium (^{153}Sm) leksidronampentanatrium ved kalibreringsdato (tilsvarende 20 til 80 mikrog/ml samarium pr. hetteglass).

Den spesifikke aktiviteten til samariumet er omtrent 16 – 65 MBq/mikrog samarium.

Hvert hetteglass inneholder 2-4 GBq ved kalibreringsdato.

Samarium-153 avgir både betapartikler med mellomenergi og overførbare gammafotoner og har en radioaktiv halveringstid på 46,3 timer (1,93 dager). De primære strålingsemisjonene til samarium-153 vises i Tabell 1.

TABELL 1: SAMARIUM-153 VIKTIGE STRÅLEEMISJONSDATA

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

* Maks. energi er oppført for betaemisjoner, den gjennomsnittlige betapartikkelenergien er 233 keV.

Hjelpestoff med kjent effekt: natrium 8,1 mg/ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til lysegul oppløsning med pH mellom 7,0 og 8,5.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Quadramet er indisert for å lindre bensmertene hos pasienter med flere smertefulle osteoblastiske skjelettmetastaser som tar opp technetium (^{99m}Tc)-merkede bisfosfonater påvist ved benskanning.

Tilstedeværelse av osteoblastiske metastaser som tar opp technetium (^{99m}Tc)-merkede bisfosfonater må stadfestes før behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Quadramet må bare administreres av leger som har erfaring med radioaktive legemidler og etter fullstendig onkologisk pasientevaluering av kvalifisert lege.

Dosering

Den anbefalte aktiviteten til Quadramet er 37 MBq per kg kroppsvekt.

Nedsatt nyrefunksjon

Det skal gjøres en nøye vurdering av aktiviteten som skal gis, siden strålingseksponeringen kan være høyere hos disse pasientene.

Pediatrisk populasjon

Quadramet er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Administrasjonsmåte

Kun til engangsbruk.

Quadramet skal administreres langsomt gjennom en etablert intravenøs tilgang over et tidsrom på ett minutt. Quadramet skal ikke fortynnes før bruk.

Pasienter som reagerer på Quadramet, opplever vanligvis at smertelindringen starter innen 1 uke etter behandling. Smertelindringen kan vedvare fra 4 uker opp til 4 måneder. Pasienter som opplever reduserte smerter, kan oppmuntres av legen til å redusere bruken av opioide analgetika.

Gjentatt administrering av Quadramet må baseres på den enkelte pasients reaksjon på tidligere behandling og på kliniske symptomer. Det bør gå minst 8 uker for å gjenopprette tilstrekkelig normalisert benmargsfunksjon.

Det er begrenset informasjon om gjentatt dosering, og informasjonen er basert på lindrende bruk av produktet.

Se pkt. 12 for instruksjoner om klargjøring av legemidlet før administrasjon.

For klargjøring av pasienter, se pkt. 4.4.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet (etylendiamintetrametylenfosfonat (EDTMP)) eller liknende fosfonater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.6).
- Pasienter som har fått kjemoterapi eller halvkroppss ekstern strålebehandling i en foregående periode på 6 uker.
- Samtidig bruk med myelotoksisk kjemoterapi (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Potensial for overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner

Ved overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner, må administrasjonen av legemidlet avsluttes omgående, og intravenøs behandling startes om nødvendig. For å muliggjøre øyeblikkelige tiltak i nødstilfeller, må nødvendige legemidler og utstyr, som for eksempel endotrakealtube og respirator, være tilgjengelige umiddelbart.

Individuell nytte-/risikovurdering

For hver pasient må strålingseksponeringen være forsvarlig med hensyn til den forventede nytten. Radioaktiviteten som administreres skal i hvert enkelt tilfelle være så lav som mulig for å oppnå ønsket terapeutisk effekt.

Hos pasienter med tegn på kompromittert benmargsreserve som resultat av tidligere behandling eller sykdom anbefales ikke bruk av Quadramet, med mindre den mulige fordelene av behandlingen oppveier risikoen.

Nedsatt nyrefunksjon

Nøye vurdering av nytte-/risikoforholdet hos disse pasientene er nødvendig da det er risiko for økt strålingseksponering.

Pediatrisk populasjon

For informasjon om bruk hos den pедиатriske populasjonen, se pkt. 4.2.

Nøye vurdering av indikasjonen er nødvendig, da den effektive dosen per MBq er høyere enn hos voksne.

Legemidlet skal ikke brukes samtidig med andre bisfosfonater dersom benskanning med technetium (^{99m}Tc)-merkede bisfosfonater viser en interferens.

Myelosuppresjon

Behandling av pasienter med nedsatt benmargsfunksjon er ikke anbefalt. Fullstendig blodstatus skal innhentes innen to uker før oppstart av behandlingen. Følgende terskelverdier skal vurderes før behandling igangsettes:

- Hemoglobin $< 100 \text{ g/l}$
- Totalt antall hvite blodceller $< 5 \times 10^9/\text{l}$
- Absolutt nøytrofiltall $< 2 \times 10^9/\text{l}$
- Blodplatetall $< 100 \times 10^9/\text{l}$

Klargjøring av pasienter

Pasienten bør oppmuntres til å innta (eller få tilført ved intravenøs administrering) minst 500 ml væske før injeksjon, og pasienten bør oppmuntres til å tømme blæren så ofte som mulig etter injeksjonen for å redusere stråleeksponeringen i blæren mest mulig.

Pasienter med urinveisproblemer (obstruksjon eller inkontinens) bør kateteriseres etter administrering for å minimere risikoen for radioaktiv kontaminering av klær, sengetøy og pasientens omgivelser. Utskrivelse av pasienten må skje i henhold til lokale bestemmelser.

Quadramets clearance er høy, og forholdsregler relatert til utskillelse av radioaktivitet i urin må være i tråd med lokale bestemmelser.

Etter prosedyren

Nærkontakt med spedbarn og gravide bør begrenses i 48 timer.

På grunn av mulig benmargssuppresjon etter administrering bør blodstatus kontrolleres ukentlig i minst 8 uker, med første kontroll 2 uker etter administrering av Quadramet, eller til benmargsfunksjonen er tilstrekkelig gjenopprettet.

Spesielle advarsler

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

Paravenøs injeksjon må unngås på grunn av risikoen for lokal vevsnekrose. Injeksjonen skal utelukkende være intravenøs for å unngå lokal avleiring og bestråling. I tilfelle paravenøs injeksjon, må injeksjonen stanses umiddelbart, og injeksjonsstedet må holdes varmt og hviles i en hevet posisjon. Hvis strålingsnekrose oppstår, kan det være behov for kirurgisk intervensjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av muligheter for additive effekter på benmarg, bør ikke behandlingen gis samtidig med kjemoterapi eller ekstern strålebehandling. Quadramet kan imidlertid gis samtidig med begge disse behandlingene etter tilstrekkelig gjenoppretelse av benmargsfunksjonen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Det er viktig å fastslå om en kvinne er gravid eller ikke, når radiofarmaka skal gis til en kvinne i fertil alder. Kvinner hvor menstruasjonen har uteblitt, skal antas å være gravid inntil annet er påvist. Dersom det er tvil om en mulig graviditet (uteblitt eller meget uregelmessig menstruasjon osv.), skal pasienten tilbys andre teknikker uten bruk av ioniserende stråling (hvis tilgjengelig). Muligheten for graviditet må utelukkes helt.

Prevensjon

Kvinner i fertil alder og menn må bruke sikker prevensjon etter administrering og i hele oppfølgingsperioden.

Graviditet

Bruk av samarium (^{153}Sm) leksidronampentanatrium er kontraindisert hos gravide kvinner (se pkt. 4.3).

Amming

Før radiofarmaka administreres til en kvinne som ammer, skal det vurderes om det er mulig å utsette administrasjonen av radionuklid inntil kvinnen har sluttet å amme.

Det foreligger ingen kliniske data når det gjelder utskillelse av Quadramet i morsmelk hos mennesker. Dersom administreringen anses nødvendig, bør morsmelkerstatning benyttes i stedet for amming, og den utpumpede morsmelken skal kastes.

Nærkontakt med spedbarn bør begrenses i 48 timer.

Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier er utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Quadramet kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Hos personer som fikk Quadramet i kliniske studier, var de hyppigst rapporterte bivirkningene trombocytopeni, anemi og leukopeni.

De viktigste alvorlige bivirkningene forbundet med Quadramet er disseminert intravaskulær koagulasjon, beinmargssvikt, overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon, intrakraniell blødning, cerebrovaskulær hendelse og ryggmargskompresjon.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor oppgir de observerte bivirkningene organisert etter organklassesystem. Frekvensen oppført nedenfor, er definert ved bruk av følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Bivirkninger fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Trombocytopeni ² Anemi ² Leukopeni ²
	Mindre vanlige	Disseminert intravaskulær koagulasjon ² Beinmargssvikt ²
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Overfølsomhet ¹ Anafylaktisk reaksjon ¹
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Anoreksi
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Intrakraniell blødning Cerebrovaskulær hendelse ² Ryggmargskompresjon ²
	Vanlige	Svimmelhet
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme
	Mindre vanlige	Oppkast
	Ikke kjent	Diaré ¹
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Beinsmerter ²
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Asteni

¹ Bivirkninger fra spontanrapportering

² Se punkt 6 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Rapporter om trombocytopeni etter markedsføring inkluderer enkeltrapporter om intrakraniell blødning, og tilfeller med dødelig utfall.

Hos pasienter som fikk Quadramet ble det observert en reduksjon i antall hvite blodlegemer og trombocytter samt anemi.

I kliniske forsøk sank antall hvite blodlegemer og trombocytter til rundt 40 % til 50 % av baseline 3 til 5 uker etter en dose, og returnerte stort sett til nivåene før behandling innen 8 uker.

De få pasientene som opplevde hematopoetisk toksisitet av grad 3 eller 4, hadde vanligvis enten en sykehistorie med nylig ekstern strålebehandling eller kjemoterapi, eller en raskt progressiv sykdom med mulig benmargsaffeksjon.

Et lite antall pasienter har rapportert om forbigående økning i bensmerter kort tid etter injeksjon ("flammereaksjon"). Denne økningen er vanligvis mild og selvbegrensende og forekommer innen 72 timer etter injeksjon. Slike reaksjoner er vanligvis påvirkelige for analgetika.

Noen få pasienter opplevde trykksymptomer på ryggmarg og nerverøtter, disseminert intravaskulær koagulasjon og cerebrovaskulære skader. Forekomsten av disse hendelsene kan eventuelt knyttes til pasientens sykdomsutvikling. Når det foreligger spinale metastaser på cerviko-dorsalt nivå, kan en økt risiko for ryggmargskompresjon ikke utelukkes.

Stråledosen som skrives seg fra eksponering ved behandling kan gi høyere forekomst av kreft og mutasjoner. I alle tilfeller er det nødvendig å påse at risikoen ved strålingen er lavere enn ved selve sykdommen. Den effektive dosen er 798 mSv, når den maksimale anbefalte aktivitet på 2 600 MBq administreres til en pasient som veier 70 kg.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via Direktoratet for medisinske produkter - Nettside: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Ved administrering av en strålingsoverdosis med Quadramet skal den absorberte dosen til pasienten reduseres der det er mulig, ved å øke eliminasjonen av radionuklid fra kroppen ved tvungen diurese og hyppig blæretømming. Det kan være nyttig å anslå den effektive dosen som ble brukt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: forskjellige radiofarmasøytika for smertelindring.
ATC-kode: V10BX02

Virkningsmåte

Quadramet har en høy affinitet for skjelettvev og konsentreres i områder med benomsetning i nær tilknytning til hydroksoapatitt.

Farmakodynamisk effekt

studier på rotter har vist at Quadramet utskilles raskt fra blodet og lokaliseres til aktiv bensubstans, særlig osteoidlaget som gjennomgår mineralisering.

Klinisk effekt og sikkerhet

I kliniske studier som anvendte avbildningsteknikk med plan reflektor, akkumuleres Quadramet med en skade-/normalbenratio på rundt 5 og en skade-/bindevevsratio på rundt 6. På den måten kan områder med metastaser akkumulere signifikant større mengder Quadramet enn omkringliggende normalt skjelett.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Quadramet blir raskt utskilt fra pasientens blod. Tretti minutter etter injeksjon av legemidlet til 22 pasienter, var kun $9,6 \pm 2,8$ % av den administrerte aktiviteten igjen i plasma. Ved 4 og 24 timer hadde radioaktiviteten i plasma sunket fra $1,3 \pm 0,7$ % til $0,05 \pm 0,03$ %.

Opptak i organer

Samlet skjelettopptak av Quadramet i studier av 453 pasienter med forskjellige primære maligniteter var $65,5 \pm 15,5$ % av den administrerte dosen. En positiv korrelasjon ble påvist mellom skjelettopptak og antallet metastaseområder. På den andre siden var skjelettopptaket omvendt proporsjonalt med radioaktiviteten i plasma etter 30 minutter.

Eliminering

Urinutskillelse fant sted hovedsakelig i løpet av de første 4 timene ($30,3 \pm 13,5$ %). Etter 12 timer var $35,3 \pm 13,6$ % av den administrerte dosen utskilt i urinen. Det forekom mindre urinutskillelse hos pasienter som hadde omfattende skjelettmetastaser, uten hensyn til mengden radioaktivt legemiddel som var administrert.

Biotransformasjon

Analyse av urinprøver avdekket forekomst av radioaktivitet i sin opprinnelige form.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt karakterisert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Radiolyseproduktene av Sm-EDTMP viste en renal toksisitet hos rotter og hunder ved grenseverdien 2,5 mg/kg.

Administrering av gjentatte doser med samarium (^{153}Sm)-EDTMP til hunder indikerte en noe lengre tid før normalisering av benmargsfunksjonen og perifere hematologiske parametre, sammenlignet med normalisering etter administrering av kun én dose.

Radioaktiv Sm-EDTMP er ikke testet for mutagenesitet/karsinogenisitet, men på grunn av stråledosen ved terapeutisk eksponering bør det tas høyde for genotoksisk/karsinogen risiko.

Ikke-radioaktiv Sm-EDTMP viste intet mutagent potensial ved flere *in vivo*- og *in vitro*-tester. De samme resultatene ble avdekket for Sm-EDTMP beriket med radiolyseprodukter.

I en studie av karsinogenisitet for EDTMP ble det funnet at osteosarcomas forekom hos rotter ved høye doser. Ved fravær av genotoksiske egenskaper kan disse virkningene tilskrives egenskapene til EDTMPs gelater som fører til forstyrret benmetabolisme.

Det er ikke utført studier for å vurdere virkningen av Quadramet på reproduksjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Totalt EDTMP (i form av EDTMP.H₂O)
Kalsium-EDTMP, natriumsalt (som Ca)
Totalt natrium (som Na)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser om uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

1 dag fra referansetidspunktet angitt på etiketten.

Brukes innen 6 timer etter opptining. Må ikke fryses igjen etter opptining.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Quadramet leveres fryst på tørris.
Oppbevares i dypfryser ved –10 °C til –20 °C i originalpakningen.
For oppbevaringsbetingelser etter opptining av legemidlet, se pkt. 6.3.

Oppbevaring av radiofarmaka skal være i samsvar med nasjonale bestemmelser om radioaktive stoffer.

6.5 Emballasje (type og innhold)

15 ml European Pharmacopoeia fargeløs Type I trukket hetteglass lukket med teflonbelagt kork av klorert butylgummi/naturgummi og flip-off aluminiumsforsigling.

Hvert hetteglass inneholder 1,5 ml (2 GBq ved kalibreringstidspunktet) til 3,1 ml (4 GBq ved kalibreringstidspunktet) injeksjonsvæske, oppløsning.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generelle advarsler

Radiofarmaka skal kun mottas, brukes og administreres av autoriserte personer i dedikerte klinisk omgivelser. Mottak, oppbevaring, bruk, overføring og kassering er underlagt retningslinjer og/eller relevante lisenser fra den kompetente myndighet.

Radiofarmaka skal klargjøres på en måte som oppfyller krav til både strålingssikkerhet og farmasøytisk kvalitet. Det må tas relevante aseptiske forholdsregler.

For instruksjoner om klargjøring av legemidlet før administrering, se pkt. 12.

Dersom hetteglasset skades på noe tidspunkt under klargjøringen, skal legemidlet ikke brukes.

Administreringen skal utføres på en måte som minimerer risikoen for kontaminering av legemidlet og bestråling av personale. Adekvat skjerming er obligatorisk.

Ekstern stråling eller kontaminering fra søl av urin, oppkast osv., utgjør en risiko for andre personer ved administrering av radiofarmaka.

Legemidlet vil sannsynligvis resultere i en relativt høy stråledose for de fleste pasienter. Administrering av Quadramet kan medføre betydelig miljøfare. Dette kan være bekymringsfullt for den nærmeste familien til de personene som behandles eller for allmennheten, avhengig av hvor stor aktivitet som administreres.

For å unngå kontaminering skal egnede forholdsregler i henhold til nasjonale forskrifter tas basert på aktiviteten som pasientene skiller ut.

Quadramet kan inneholder 154-Eu med en halveringstid på 8,5 år, og som vil bli værende i skjelettet etter behandlingen med Quadramet. Dette skal tas i betraktning ved kassering av radioaktivt avfall og når alarmsystemer for stråling aktiveres.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/97/057/001/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første tillatelse: 5. februar 1998
Dato for siste fornyelse: 12. desember 2007

10. OPPDATERINGSDATO

11/2025

11. DOSIMETRI

De estimerte absorberte stråledosene for en gjennomsnittlig voksen pasient fra en intravenøs injeksjon av Quadramet vises i Tabell 3. Dosimetriestimaterne er basert på kliniske biodistribusjonsstudier ved hjelp av metoder utviklet for stråledoseberegninger av MIRD (Medical Internal Radiation Dose) Committee of the Society of Nuclear Medicine.

Fordi Quadramet skilles ut i urinen, ble stråleeksponering innrettet mot et vannlatingsintervall på 4,8 timer. Stråledoseestimer for ben og marg antyder at radioaktiviteten avleires på benoverflater, basert på autoradiogram av benprøver tatt fra pasienter som fikk Quadramet.

TABELL 3 : ABSORBERTE STRÅLINGSDOSER

Organ	Absorbert dose per injisert dose (mGy/MBq)
Binyrer	0,009
Hjerne	0,011
Bryst	0,003
Galleblære	0,004
Høyre tykktarm	0,005
Venstre tykktarm	0,010
Tynntarm	0,006
Hjertemuskel	0,005
Nyrer	0,018
Lever	0,005
Lunger	0,008
Muskel	0,007
Eggstokker	0,008
Pankreas	0,005
Rød benmarg	1,54
Benoverflater	6,76
Hud	0,004
Milt	0,004
Mage	0,004
Testikler	0,005
Thymus	0,004
Skjoldbruskkjertel	0,007
Urinblærevegg	0,973
Uterus	0,011
Effektiv dose (mSv/MBq)	0,307

Den effektive dosen etter administrasjon av en aktivitet på 2 600 MBq for en voksen person som veier 70 kg er omtrent 798 mSv.

Stråledose til spesifikke organer, som kanskje ikke er målorganet for behandlingen, kan bli signifikant påvirket av patofysiologiske endringer forårsaket av sykdomsprosessen. Dette må tas med i betraktningen ved anvendelse av følgende informasjon.

For en administrert aktivitet på 2 600 MBq for en voksen person som veier 70 kg, er den typiske strålingsdosen til målorganet, skjelettmetastaser, 86,8 Gy og de typiske strålingsdosene til de kritiske organene er: Normale beinoverflater 17,6 Gy, rød beinmarg 4,0 Gy, urinblærevegg 2,5 Gy, nyrer 0,047 Gy og eggstokker 0,021 Gy.

12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA

La produktet tine i romtemperatur før administrering.

Injeksjonsvæsken må undersøkes visuelt før bruk. Den skal være klar uten partikler. Brukeren må være nøye med å beskytte øynene når han/hun undersøker om oppløsningen er klar.

Dosen måles opp med en dosekalibrator rett før administrering. Det er nødvendig å verifisere dosen som skal administreres og identifisere pasienten før administrering av Quadramet.

Uttak skal utføres under aseptiske forhold. Hetteglasset må aldri åpnes. Etter desinfeksjon av proppen skal oppløsningen trekkes opp gjennom proppen ved bruk av endosesprøyte utstyrt med egnet beskyttende skjerming og en steril engangskanyle eller ved bruk av et godkjent automatisk applikasjonssystem.

Dersom hetteglasset skades, skal det ikkebrukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.