

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Konakion® Novum 10 mg/ml injektioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Injektioneste sisältää fytofenadionia (synteettistä K<sub>1</sub>-vitamiinia) 10 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Valmisteen kuvaus: kirkas, lievästi kellertävä neste.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Verenvuoto tai verenvuotovaara vakavissa "hypoprotrombinemia"-tiloissa eli hyytymistekijöiden II, VII, IX ja X puutostiloissa, jotka aiheutuvat esimerkiksi dikumarolityyppisten antikoagulanttien yliannostuksesta, niiden ja fenyylibutatsonin samanaikaisesta käytöstä tai muista syistä johtuvista K<sub>1</sub>-vitamiinin puutoksista (esim. obstruktiivinen keltauti, maksa- ja suolistohäiriöt tai pitkäaikainen laajakirjoisten antibioottien, sulfonamidien tai salisylaattien käyttö).

Verenvuoto vastasyntyneillä, sekä profylaksi että hoito.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### *Annostus*

#### *Aikuiset*

*Vaikea ja henkeäuhkaava verenvuoto esimerkiksi antikoagulanttihoidon aikana:* Dikumaroli-antikoagulanttihoito on lopetettava ja Konakion Novumia on annettava laskimoon 5–10 mg hitaana yli 30 sekuntia kestäväenä injektiona. K<sub>1</sub>-vitamiinin anto voidaan toistaa tarvittaessa.

Suosittelua K<sub>1</sub>-vitamiiniannos potilaille, joilla on vakava tai henkeäuhkaava verenvuoto.

Antikoagulantti	Potilaan tila	Laskimonsisäinen K <sub>1</sub> -vitamiini
Varfariini	vakava verenvuoto	5,0–10,0 mg
	henkeäuhkaava verenvuoto	10,0 mg
Asenokumaroli	vakava verenvuoto	5,0 mg
Fenprokumoni	vakava verenvuoto (INR < 5,0)	5,0 mg
	vakava verenvuoto (INR > 5,0)	10,0 mg

Konaktion Novum voidaan annostella aikuisille myös suun kautta. Ampullista vedetään mittaruiskuun haluttu määrä liuosta. Neula poistetaan mittaruiskusta, ja liuos annostellaan suoraan potilaan suuhun. Lääke voidaan niellä nesteen kera. Pieniin annoksiin voidaan käyttää yhtä tai useampaa Konaktion Novum 0,2 ml ampullia.

Suosittelua K<sub>1</sub>-vitamiiniannos potilaille, joilla on oireeton korkea INR (International Normalized Ratio) ja joilla on korkeintaan lievä verenvuoto.

Antikoagulantti	INR	Oraalinen vitamiini K <sub>1</sub>	Laskimonsisäinen vitamiini K <sub>1</sub>
Varfariini	5–9	1,0 - 2,5 mg (kumoaminen alussa) 2,0 - 5,0 mg (nopea kumoaminen) (lisäksi 1,0 - 2,0 mg, jos INR on korkealla 24 h jälkeen)	0,5–1,0 mg 0,5–1,0 mg
	> 9	2,5 - 5,0 mg (10,0 mg asti)	1,0 mg
Asenokumaroli	5–8	1,0 - 2,0 mg	1,0–2,0 mg
	> 8	3,0 - 5,0 mg	1,0–2,0 mg
Fenprokumoni	5–9	2,0 - 5,0 mg	2,0–5,0 mg
	> 9	2,0 - 5,0 mg	2,0–5,0 mg
	> 10	Ei suositella	Yksilöllinen annos

Vuorokausiannosta 40 mg:aa ei pidä ylittää

#### *Erityiset annosteluohjeet*

##### *Iäkkäät (65-vuotiaat tai vanhemmat)*

Iäkkäille antikoagulanttien vaikutus yleensä kumoutuu herkemmin Konaktionilla. Näillä potilailla Konaktionin annoksena on käytettävä suositusannosten alarajoja. Matalat annokset (0,5–1,0 mg) laskimonsisäisesti tai suun kautta on osoitettu tehokkaasti alentavan 24 tunnin sisällä INR-arvoa alle 5,0.

##### *Pediatriset potilaat:*

*Yli vuoden ikäiset lapset:* Hoitavan lääkärin pitää määrittää optimaalinen annos käyttöaiheen ja potilaan painon perusteella. Yhden kymmenesosan kerta-annoksen aikuisille laskimoon annettavasta K<sub>1</sub>-vitamiinin kokonaisannoksesta on raportoitu kumoavan tehokkaasti kliinisesti terveiden lasten korkean (> 8) INR-arvon, josta ei ole aiheutunut oireita.

##### ***36 viikon gestatioiässä tai myöhemmin syntyneet terveet vastasyntyneet:***

Joko:

1 mg injektiona lihakseen syntymän yhteydessä tai pian syntymän jälkeen  
tai

2 mg suun kautta syntymän yhteydessä tai pian syntymän jälkeen. Suun kautta annetun annoksen jälkeen on annettava 2 mg:n lisäannos 4–7 vuorokauden iässä. Tämän lisäksi annetaan suun kautta 2 mg:n annos 1 kuukauden iässä. Kolmas suun kautta annettava annos voidaan jättää antamatta yksinomaan äidinmaidonvastikkeella ruokituille imeväisille.

***Alle 36 viikon gestatioiässä vähintään 2,5 kg:n painoisina vastasyntyneet keskoset ja erityisriskiryhmään kuuluvat täysiaikaisina vastasyntyneet (esim. ennenaikaisesti syntyneet, hapenpuutetila synnytyksen aikana, obstruktiivinen keltatauti, nielemiskyvyttömyys, äidin antikoagulantti- tai epilepsiahoito):*** 1 mg i.m. tai i.v. syntymän yhteydessä tai pian syntymän jälkeen. Lisäannosten määrän ja antotiheyden on perustuttava koagulaatiostatukseen.

**Alle 36 viikon gestatioiässä alle 2,5 kg:n painoisina vastasyntyneet keskoset:** 0,4 mg/kg (vastaa annosta 0,04 ml/kg) i.m. tai i.v. syntymän yhteydessä tai pian syntymän jälkeen. Tätä parenteraalista annosta ei saa ylittää. Lisäannosten määrän ja antotiheyden on perustuttava koagulaatiostatukseen.

**NÄYTTÖÄ ON SAATU SIITÄ, ETTÄ SUUN KAUTTA ANNETTAVA ESTOHOITO EI RIITÄ, JOS POTILAALLA ON PERUSSAIRAUTENA KOLESTAATTINEN MAKSASAIRAUS JA IMEYTYMISHÄIRIÖ (KS. KOHTA 5.1).**

**VAROITUS:** Annos on laskettava ja mitattava tarkoin lapsen painon mukaan (10-kertaiset annostusvirheet ovat yleisiä).

**Keskosvauvojen annostus syntymän yhteydessä K-vitamiinin puutokseen liittyvien verenvuotojen estämiseen**

Vauvan paino	K-vitamiiniannos syntymän yhteydessä	Injektion tilavuus
1 kg	0,4 mg	0,04 ml
1,5 kg	0,6 mg	0,06 ml
2 kg	0,8 mg	0,08 ml
2,5 kg	1 mg	0,1 ml
Yli 2,5 kg	1 mg	0,1 ml

Tarvittaessa Konaktion Novum voidaan laimentaa 5-prosenttisellä glukoosiliuksella suhteessa 1:5 tai 1:10.

Rintaruokituille imeväisille on suositeltu suun kautta annettavia lisäannoksia, mutta näiden lisäannosten turvallisuudesta ja tehosta on vähän tietoa (ks. kohta 5.1).

### **Antotapa**

**Aikuiset:** Konaktion Novum voidaan antaa suun kautta tai injektiona laskimoon. Ks. injektio-liuoksen käsittelyohjeet kohdasta 6.6.

**Pediatriset potilaat:** Konaktion Novum voidaan antaa suun kautta tai injektiona lihakseen tai laskimoon. Ks. injektio-liuoksen käsittelyohjeet kohdasta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Lihaksensisäisiä injektioita on vältettävä potilailla, joilla on taipumus verenvuotoihin injektio-kohtaan paikallisen verenvuotoriskin vuoksi.

INR-arvoa on seurattava tarkoin Konaktion-valmisteen annostelun jälkeen potilailla, joilla on vakava maksan toimintahäiriö.

Vakavissa dikumarolityyppisten antikoagulanttien aiheuttamissa verenvuototilanteissa tulee Konaktion i.v.-injektioiden lisäksi turvautua verensiirtoon tai veren hyytymistekijöiden antoon. Potilaille, joilla on prosteettinen sydänlappä, tulisi antaa tuoretta, pakastettua plasmata.

Suuria määriä Konaktionia ei pidä antaa potilaalle, jos antikoagulanttihoitoa on tarkoitus jatkaa.

K<sub>1</sub>-vitamiini ei kumoa hepariinin vaikutusta.

Riski kernikteruksen synnylle saattaa olla tavallista suurempi, kun valmistetta annetaan parenteraalisesti ennen aikaisesti syntyneille, alle 2,5 kg painaville lapsille.

Ampullin sisältämän sekamiselliliuoksen pitää olla kirkasta käyttöhetkellä (katso kohta 6.6).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

K<sub>1</sub>-vitamiini antagonisoi dikumarolityyppisten antikoagulanttien vaikutusta. Antikonvulsivisten yhdisteiden samanaikainen antaminen Konaktionin kanssa saattaa heikentää K<sub>1</sub>-vitamiinin vaikutusta.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

*Raskaus:* Konaktion-valmisteiden käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta. K<sub>1</sub>-vitamiini läpäisee huonosti istukan ja erittyy vain vähäisessä määrin äidinmaitoon. Konaktion-valmisteiden käytöstä on vuosien kokemus. Siksi voidaan luotettavasti olettaa, että Konaktion-valmisteilla suositusannoksilla ei ole toksisia vaikutuksia lisääntymiseen. Tämä koskee sekä vaikuttavaa ainetta että apuaineita. Raskauden aikana Konaktion-valmisteita, kuten muitakin lääkkeitä, tulisi käyttää ainoastaan, mikäli hyöty äidille arvioidaan suuremmaksi kuin sikiölle aiheutuvat haitat.

K<sub>1</sub>-vitamiinia ei suositella annettavaksi raskaana oleville naisille ehkäisemään vastasyntyneen mahdollisia verenvuotoja, sillä se läpäisee istukan huonosti.

*Imetys:* Vain pieni osa K<sub>1</sub>-vitamiini-annoksesta erittyy äidinmaitoon. Konaktionin anto suositusannoksilla imettävälle äidille ei aiheuta riskiä imeväiselle. K<sub>1</sub>-vitamiinia ei suositella annettavaksi imettäville naisille ehkäisemään vastasyntyneen mahdollisia verenvuotoja.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Konaktionilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittatapahtumat on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

##### *Veri- ja imukudos*

Hyvin harvinainen: Konaktion Novumin laskimonsisäisen annon yhteydessä on raportoitu anafylaktoidisia reaktioita.

##### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Hyvin harvinainen: laskimoärstyys tai tulehdus, joka liittyy laskimonsisäiseen annosteluun.

Lihaksensisäinen injektio saattaa aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita, kuten punoitusta ja arkuutta injektio kohdassa.

##### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

K<sub>1</sub>-vitamiinin hypervitamiinoosiin liittyvää kliinistä oireyhtymää ei tunneta.

Seuraavia haittatapahtumia on raportoitu Konaktion Novumin yliannostuksen yhteydessä vastasyntyneillä ja imeväisillä: ikterus, hyperbilirubinemia, GOT- ja GGT-arvojen nousu, vatsakipu, ummetus, ulosteiden pehmeneminen, huonovointisuus, agitaatio ja iho-oireiden puhkeaminen. Näiden syy-yhteyttä valmisteeseen ei ole mahdollista arvioida. Suurinta osaa näistä haittatapahtumista ei pidetty vakavina, ja ne paranivat ilman mitään hoitoa.

Epäiltyjen yliannostustapausten hoidossa tulee keskittyä oireiden lievittämiseen.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: K-vitamiini, ATC-koodi: B02BA01

Konaktionin vaikuttava aine, K<sub>1</sub>-vitamiini (fytomenadioni) on välttämätön hyytymistekijöiden II (protrombiini), VII, IX ja X muodostumiselle. K<sub>1</sub>-vitamiinia tarvitaan myös koagulaatiota inhiboivien C- ja S-proteiinien synteesissä. K<sub>1</sub>-vitamiinin puute johtaa lisääntyneeseen verenvuototaipumukseen. K<sub>1</sub>-vitamiini edesauttaa edellä mainittujen hyytymistekijöiden synteesiä maksassa ja voi kumota K<sub>1</sub>-vitamiinin puutteesta johtuvan epänormaalien koagulaatiostatuksen tai verenvuodon.

Dikumarolityyppisen antikoagulanttihoidon antidoottina tulisi käyttää nimenomaan K<sub>1</sub>-vitamiinia, sillä K-vitamiinin analogit ovat huomattavasti vähemmän tehokkaita. Heparinin vaikutusta Konaktion ei kuitenkaan kumoa. K<sub>1</sub>-vitamiini ei tehoa perinnölliseen eikä vaikeaan maksan vajaatoiminnasta johtuvaan hypotrombinemiaan.

Konaktion Novum 10 mg/ml injektionesteessä K<sub>1</sub>-vitamiini on saatu pysymään liuoksessa fysiologisen vehikkelisysteemin avulla. Kyseessä on lesitiinistä ja sappihaposta koostuvien misellien muodostama kolloidi. Konaktion Novum 10 mg/ml injektio soveltuu annettavaksi lihakseen, laskimoon tai suun kautta.

#### ***Pediatriset potilaat***

Prospektiivisessa, satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa oli mukana 44 imeväistä (iältään 1–26 viikkoa), joilla oli konjugoitu hyperbilirubinemia (idiopaattinen vastasyntyneen maksatulehdus - 17 potilasta, sappitieatresia - 13 potilasta, täydelliseen parenteraaliseen ravitsemukseen liittyvä kolestaasi - 3 potilasta, Alagillen oireyhtymä - 2 potilasta, alfa<sub>1</sub>-antitrypsiinin puutos - 2 potilasta, sappisaostumaan liittyvä keltaisuus - 2 potilasta ja 5 muuta diagnoosia (fruktosemia, galaktosemia, sapenjohtimien kysta, nekrotisoiva enterokoliitti, sytomegaloviruksen aiheuttama maksatulehdus). Kolestaattisen maksasairauden estohoitona imeväisille annettavan erilaisia misellejä sisältävän K-vitamiinin farmakokinetiikkaa ja tehoa verrattiin suun kautta ja laskimoon tapahtuvan annon yhteydessä.

Hoitotuloksen keskeiset mittarit olivat K<sub>1</sub>-vitamiinin pitoisuus seerumissa ja vaillinaisesti karboksyloitunut protrombiini (undercarboxylated prothrombin, PIVKA-II) ennen laskimoon annettua 1 mg:n tai suun kautta annettua 2 mg:n kerta-annosta erilaisia misellejä sisältävää K-vitamiinia tai enimmillään 4 vuorokauden ajan sen annon jälkeen. K<sub>1</sub>-pitoisuuksia verrattiin 24 tuntia K<sub>1</sub>-vitamiinin nielemisen jälkeen samansuuruisen annoksen saaneiden 14 terveen vastasyntyneen pitoisuuksiin. Tulokset: Sairaalahoittoon tullessa 18 imeväisen (41 %) PIVKA-II-pitoisuus seerumissa oli koholla ja kahdeksan (18 %) imeväisen K<sub>1</sub>-pitoisuus oli pieni, mikä viittaa subkliiniseen K-vitamiinipuutokseen. Valmisteen suun kautta ja laskimoon saaneiden ryhmässä seerumin K<sub>1</sub>-pitoisuuksien mediaani oli samankaltainen lähtötilanteessa (0,92 vs 1,15 ng/ml), ja suureni noin satakertaiseksi pitoisuuteen 139 ng/ml kuusi tuntia K<sub>1</sub>-vitamiinin laskimoon tapahtuneen annon jälkeen, mutta suun kautta annettuna vain pitoisuuteen 1,4 ng/ml. Valmisteen suun kautta saaneessa ryhmässä seerumin K<sub>1</sub>-pitoisuuden pieni mediaaniarvo (0,95 ng/ml) ja laaja vaihteluväli (< 0,15–111 ng/ml) olivat huonommat verrattuna samansuuruisen annoksen suun kautta saaneilla terveillä lapsilla todettuihin huomattavasti suurempiin pitoisuuksiin (mediaani 77, vaihteluväli 11–263 ng/ml), mikä viittasi siihen, että kolestaattisilla imeväisillä imeytyminen suolistosta on heikentynyttä ja epäsäännönmukaista. Imeytymishäiriö oli niin vaikea-asteinen, että vain 4 imeväisellä 24:stä (17 %) seerumin K<sub>1</sub>-pitoisuuden lisäys oli > 10 ng/ml.

Retrospektiivisestä tutkimuksesta saadut tiedot viittaavat siihen, että viikoittain suun kautta annettu estohoito esti tehokkaasti K-vitamiinin puutokseen liittyvät verenvuodot. Tutkimusjakson aikana (marraskuusta 1992 heinäkuuhun 2000) elävänä syntyi yhteensä 507 850 lasta. Näistä imeväisistä 78 % sai estohoitoa suun kautta ja 22 % sai estohoitoa lihakseen eli suun kautta annettua estohoitoa sai syntymän yhteydessä noin 396 000 vastasyntynyttä. Viikoittain suun kautta annettavaa estohoitoa suositeltiin kaikille imeväisille niin pitkään kuin he olivat pääasiassa rintaruokinnassa. Syntymän yhteydessä annettiin K-vitamiiniestoitoa 2 mg fytomenadionia suun kautta, ja tämän jälkeen annettiin viikoittain suun kautta K-vitamiinia estoitoa, minkä vanhemmat antoivat 1 mg:n annoksina 3 kuukauden ikään saakka. K-vitamiinin puutokseen liittyviä verenvuotoja ei todettu, joten ilmaantuvuus oli 0–0,9:100 000 (95 %:n luottamusväli).

## 5.2 Farmakokineetiikka

### *Imeytyminen*

Suun kautta annettu K<sub>1</sub>-vitamiini imeytyy pääasiallisesti ohutsuolesta. Biologinen hyväksikäytettävyys on noin 50 % suun kautta annosteltuna. Yksilöiden väliset erot ovat suuret. Vaikutus alkaa 1–3 tunnin kuluessa i.v.-annosta, 3–5 tuntia i.m.-annoksen ja 4–6 tuntia suun kautta annetun annoksen jälkeen.

Erilaiset imeytymishäiriöt, lyhytsuolioireyhtymä, biliaarinen atresia sekä haiman vajaatoiminta vaikuttavat K<sub>1</sub>-vitamiinin imeytymiseen ruoansulatuskanavasta. Antikoagulanttihoidolla olevat iäkkäät potilaat ovat herkempiä parenteraaliselle K<sub>1</sub>-vitamiinille kuin nuoret.

### *Jakautuminen*

Noin 90 % K<sub>1</sub>-vitamiinista sitoutuu plasman lipoproteiineihin (VLDL-fraktioon). Lihakseen annettu 10 mg:n injektio aikaansaa 10–20 ng/ml:n pitoisuuden plasmassa ja 10 mg:n i.v.-annon jälkeen plasman K<sub>1</sub>-vitamiinipitoisuus nousee noin 500 ng/ml:ksi yhdessä tunnissa. Pitoisuus plasmassa 12 tunnin kuluttua annosta on noin 50 ng/ml. Normaali K<sub>1</sub>-vitamiinin pitoisuus plasmassa on 0,4–1,2 ng/ml.

### *Metabolia*

K<sub>1</sub>-vitamiini muuttuu elimistössä nopeasti polaariseksi metaboliiteiksi, esim. K<sub>1</sub>-2-3-epoksidiksi. Osa metaboliiteista muuttuu takaisin K<sub>1</sub>-vitamiiniksi.

### *Eliminaatio*

K<sub>1</sub>-vitamiini erittyy sappeen ja virtsaan glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina. Alle 10 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika i.v.-annon jälkeen aikuisilla on 14 ± 6

tuntia ja suun kautta annettuna  $10 \pm 6$  tuntia. Vastasyntyneillä eliminaation puoliintumisaika i.v.-annon jälkeen sekä suun kautta annettuna on noin 70 tuntia.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia ei ole havaittu toksikologisissa eläinkokeissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Glykokoolihappo 54,6 mg  
Natriumhydroksidi n. 4,6 mg  
Lesitiini 75,6 mg  
Kloorivetyhappo q.s.  
Injektionesteisiin käytettävä vesi 1 ml:aan saakka.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Konakion Novum -injektioesteeseen ei saa lisätä muita parenteraalisesti annettavia lääkeaineita (ks. kohta 6.6).

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Pakkauskoot: 5 x 1 ml ja 5 x 0,2 ml. Ruskea lasiampulli. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Konakion Novum -injektioesteen pitää olla kirkasta käyttöhetkellä. Virheellisen säilytyksen aikana saattaa esiintyä faasien erottumista tai liuos saattaa samentua. Tällaista injektioestettä ei saa käyttää. Injektioesteeseen ei saa lisätä muita parenteraalisesti annettavia lääkeaineita. Injektioeste voidaan kuitenkin antaa sivutippana. Tarvittaessa Konakion Novum voidaan laimentaa 5-prosenttisellä glukoosiliuoksella suhteessa 1:5 tai 1:10. Laimennettu liuos on herkkä valolle, ja se on suojattava valolta esimerkiksi kietomalla alumiinifolioon. Laimennettu liuos on käytettävä heti valmistuksen jälkeen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

9542

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.10.1987/25.9.2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

3.9.2018