ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Syner-KINASE 500.000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 500.000 I.E. Urokinase, gewonnen aus menschlichem Urin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißes Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Syner-KINASE ist zur Auflösung von Blutgerinnseln bei folgenden Erkrankungen und Zuständen indiziert:
- thrombosierte intravasale Katheter und Kanülen
- akute ausgedehnte proximale tiefe Beinvenenthrombose
- akute massive Lungenembolie
- akute periphere arterielle Verschlusskrankheit mit extremitätenbedrohender Ischämie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Syner-KINASE darf nur im Krankenhaus angewendet werden. Es sollten angemessene Diagnose- und Überwachungsmethoden verfügbar sein.

<u>Dosierung</u>
Die Dosis von Syner-KINASE kann in Abhängigkeit von der Erkrankung und dem Therapieansprechen individuell angepasst werden.

Thrombosierte intravasale Katheter und Kanülen
5.000 bis 25.000 I.E. Syner-KINASE werden in der Menge Lösungsmittel aufgelöst, die erforderlich ist, um das Lumen des Katheters bzw. der Kanüle komplett zu füllen, und 20 bis 60 Minuten verschlossen. Anschließend wird das Lysat abgesaugt und das Verfahren gegebenenfalls wiederholt.

Wahlweise kann eine Infusion von bis zu 250.000 I.E. Syner-KINASE als Lösung von 1.000 bis 2.500 I.E./ml im Lösungsmittel über 90 bis 180 Minuten in den Katheter oder die Kanüle verabreicht werden.

Akute ausgedehnte proximale tiefe Beinvenenthrombose
Eine initiale Aufsättigungsdosis von 4.400 I.E./kg Körpergewicht, aufgelöst in 15 ml Lösungsmittel, sollte über 10 Minuten in eine periphere Vene infundiert werden, gefolgt von 4.400 I.E./kg/Stunde über 12-24 Stunden.

Akute massive Lungenembolie
Eine initiale Aufsättigungsdosis von 4.400 I.E./kg Körpergewicht, aufgelöst in 15 ml Lösungsmittel, sollte über 10 Minuten in eine periphere Vene infundiert werden, gefolgt von 4.400 I.E./kg/Stunde über 12 Stunden. Als Alternative kann bis zu 2 Mal im Abstand von 24 Stunden eine Bolusinjektion in die Pulmonalarterie verabreicht werden. Eine Anfangsdosis von 15.000 I.E./kg Körpergewicht kann gegebenenfalls für weitere Injektionen auf Basis der durch die vorige Injektion produzierten Plasmafibrinogenkonzentration angepasst werden.

Akute periphere arterielle Verschlusskrankheit mit extremitätenbedrohender Ischämie
Eine Lösung von 2.000 I.E./ml (500.000 I.E. Syner-KINASE aufgelöst in 250 ml Lösungsmittel) sollte in das Gerinnsel infundiert werden, wobei der Behandlungsfortschritt mittels Angiographie zu überwachen ist. Bei einer etwaigen Wiederholung der Angiographie wird eine Infusionsgeschwindigkeit von 4.000 I.E./Minute über 2 Stunden empfohlen. Danach sollte der Katheter in das verschlossene Gefäßsegment vorgetrieben und Syner-KINASE weitere 2 Stunden mit derselben Geschwindigkeit von 4.000 I.E./Minute infundiert werden. Wenn die Durchgängigkeit nicht wiederhergestellt wurde, kann das Verfahren bis zu 4 Mal wiederholt werden. Sobald ein Kanal durch das blockierte Segment angelegt ist, kann der Katheter zurückgezogen werden, bis er proximal zum verbleibenden Thrombus liegt. Die Infusion sollte mit einer Geschwindigkeit von 1.000 I.E./Minute weiterlaufen, bis sich das Gerinnsel völlig aufgelöst hat. In der Regel sollte eine Dosis von 500.000 I.E. über 8 Stunden ausreichen. Wenn die Länge des Gerinnsels nicht nach der Anfangsdosis von 500.000 I.E. um mehr als 25% und nach weiteren Infusionen von 500.000 I.E. um 10% reduziert wurde, sollte ein Abbruch der Behandlung erwogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Die verfügbaren Daten für Patienten über 65 Jahre sind begrenzt und es ist nicht bekannt, ob sie anders ansprechen als jüngere Patienten. Es sollte die gleiche Anfangsdosis wie bei jüngeren Erwachsenen gegeben werden, die jedoch anschließend abhängig vom Ansprechen angepasst werden kann. Syner-KINASE sollte bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). In diesen Fällen sollte der Fibrinogenspiegel nicht unter 100 mg/dl fallen.

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Urokinase bei Kindern mit thromboembolischer Verschlusskrankheit sind sehr beschränkt, und Urokinase darf in dieser Indikation nicht angewendet werden.

Syner-KINASE kann bei Kindern jeden Alters zur Behandlung von thrombosierten zentralen Venenkathetern mit derselben Verschlussmethode wie bei Erwachsenen angewendet werden.

Art der Anwendung
Die Anwendung erfolgt als intravenöse Infusion, intraarterielle Injektion oder lokale Instillation. Das Arzneimittel darf nicht als subkutane oder intramuskuläre Injektion verabreicht werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Aktive klinisch relevante Blutungen
- Kürzliche schwerwiegende gastrointestinale Blutung
- Kürzlicher größerer chirurgischer Eingriff
- Kürzlicher zerebrovaskulärer Insult (z. B. innerhalb der letzten 2 Monate)
- Kürzliches Trauma einschließlich kardiopulmonaler Reanimation, Thorax- oder Neurochirurgie (z. B. innerhalb der letzten 2 Monate)
- Schwere Hypertonie
- Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, es sei denn, der Patient erhält eine Nierenersatztherapie
- Gerinnungsstörungen und schwere Thrombozytopenie
- Aneurysma und arteriovenöse Malformation
- Intrakranielle Neoplasien und andere Neoplasien mit Blutungsrisiko
- Akute Pankreatitis oder Perikarditis oder bakterielle Endokarditis oder Sepsis
- Kürzliche Entbindung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Unter den folgenden Bedingungen kann das Blutungsrisiko ansteigen und sollte gegen den erwarteten Nutzen der Urokinase-Behandlung abgewogen werden:
- Kürzlicher chirurgischer Eingriff
- Schwere zerebrovaskuläre Erkrankung
- Mäßige Gerinnungsstörungen einschließlich Gerinnungsstörungen aufgrund einer schweren Nieren- oder Lebererkrankung
- Hohe Wahrscheinlichkeit eines Linksherzthrombus (z. B. Mitralstenose mit Vorhofflimmern) mit möglichem Risiko einer zerebralen Embolie
- Kavernöse Lungenerkrankungen
- Erkrankungen des Urogenitaltrakts mit bestehenden oder potenziellen Blutungsquellen (z. B. implantierter Blasenkatheter)
- Bekannte septische Thrombose
- Ältere Patienten, insbesondere Patienten über 75 Jahre

Wenn bei Patienten unter Urokinase Blutungen auftreten, sind sie möglicherweise schwer zu kontrollieren. Urokinase soll einerseits ausreichende Mengen an Plasmin produzieren, um intravasale Fibrinablagerungen aufzulösen, andererseits können andere Fibrindepots, die z. B. die Hämostase bewirken (an der Einstichstelle der Nadel bzw. des Katheters, bei Schnittwunden, usw.), ebenfalls von der Lyse betroffen sein und es kann an diesen Stellen zu Blutungen kommen. Häufig kommt es zu Sickerblutungen an Stellen mit perkutanem Trauma.

Während der Urokinasetherapie ist die Wahrscheinlichkeit für die Bildung von Hämatomen hoch, insbesondere nach intramuskulärer Injektion. Intramuskulär Injektionen und unnötiges Bewegen des Patienten sollten vermieden werden. Venenpunkturen und invasive Venenbehandlungen sollten so wenig wie möglich und mit Vorsicht durchgeführt werden, um Blutungen zu minimieren. Wenn die Blutung an einer invasiven Stelle geringfügig ist, kann die Urokinasetherapie unter strenger Überwachung des Patienten

fortgesetzt werden; lokale Maßnahmen wie die Ausübung von Druck sollten unverzüglich eingeleitet werden.

Vor und während der Urokinasetherapie müssen invasive arterielle Eingriffe vermieden werden, um Blutungen zu minimieren. Sollte eine arterielle Punktion unvermeidlich sein, muss sie von einem mit diesem Verfahren vertrauten Arzt an einer Radial- oder Brachialarterie (nicht an einer Femoralarterie) durchgeführt werden. Auf die Punktionsstelle muss anschließend für mindestens 30 Minuten direkter Druck ausgeübt werden; danach wird ein Druckverband angelegt und die Stelle regelmäßig auf Blutungen kontrolliert.

Wenn während der systemischen Therapie mit Syner-KINASE starke Blutungen auftreten, ist die Behandlung unverzüglich abzubrechen und es müssen Maßnahmen zur Beherrschung der Blutung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.9).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Urokinase mit anderen Thrombolytika, Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern kann das Blutungsrisiko ansteigen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Urokinase mit ACE (Angiotensin-konvertierendes Enzym)-Hemmern kann das Risiko für die Bildung eines Angioödems ansteigen (siehe Abschnitt 4.5).

Syner-KINASE enthält hochgereinigte Urokinase aus menschlichem Urin. Arzneimittel humanen Ursprungs sind potenzielle Überträger von infektiösen Substanzen. Durch Kontrollverfahren werden diese Risiken stark reduziert, die Gefahr einer Übertragung von infektiösen Substanzen kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Therapeutische Überwachung
Vor der thrombolytischen Therapie sind folgende Laboruntersuchungen angezeigt: Thrombinzeit (TT), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Thromboplastinzeit (PT), Hämatokrit und Thrombozytenzahl. Wenn Heparin gegeben wurde, sollte es abgesetzt werden (außer wenn der Patient eine Hämodialyse erhält) und die TT oder aPTT sollte weniger als das Doppelte des normalen Kontrollwerts vor Beginn der thrombolytischen Therapie betragen.

Die therapeutische Überwachung sollte die zirkulierenden Fibrinogenkonzentrationen und Fibrinogenabbauprodukte umfassen. Diese Untersuchungen bieten jedoch keine verlässliche Vorhersage für Wirksamkeit und Blutungskomplikationen.

Nach Beendigung der fibrinolytischen Therapie sollte eine angemessene Antikoagulanzientherapie erwogen werden, vorausgesetzt die TT oder aPTT beträgt weniger als das Doppelte des normalen Kontrollwerts.

Hilfsstoffe
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nach Auflösen in 5%iger Glucose mit einer Konzentration von 1.500 I.E./ml und Lagerung in PVC-Behältern wurde ein Aktivitätsverlust der Urokinase beobachtet (siehe Abschnitt 6.2). Zu anderen Verdünnungen der Urokinase liegen keine Daten vor.

Antikoagulanzien
Bei gleichzeitiger Verabreichung von oralen Antikoagulanzien oder Heparin kann das Blutungsrisiko ansteigen.

Arzneimittel, die die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen mit Einfluss auf die Thrombozytenfunktion (z. B. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, andere nichtsteroidale Antirheumatika, Dipyridamol, Dextrane) kann das Blutungsrisiko ansteigen.

ACE-Hemmer
Diese Substanzen können den Abbau von Bradykinin hemmen, das über den Fibrinolyse-Signalpfad entstehen kann. Daher kann bei gleichzeitiger Verabreichung von Urokinase mit ACE-Hemmern das Risiko für die Bildung eines Angioödems ansteigen.

Kontrastmittel
Kontrastmittel können die Fibrinolyse verzögern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Urokinase bei Schwangeren vor. Syner-KINASE darf nicht während der Schwangerschaft oder in der unmittelbaren postpartalen Phase angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Urokinase in die Muttermilch übergeht. Während der Behandlung mit Syner-KINASE darf nicht gestillt werden.

Fertilität
Es liegen keine Humandaten zur Wirkung von Urokinase auf die Fertilität vor.

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

Nicht zutreffend

4.8 Nebenwirkungen

Es liegen begrenzte Daten aus kontrollierten klinischen Studien zu den Nebenwirkungen von Urokinase vor. Die nachstehend beschriebenen Nebenwirkungen bilden die verfügbaren Daten aus diesen klinischen Studien und der klinischen Anwendung von Urokinase in der Allgemeinpopulation ab, wo eine verlässliche Schätzung der Häufigkeit der Reaktion oder das Herstellen eines kausalen Zusammenhangs mit der Arzneimittelexposition nicht immer möglich ist.

Blutung
Die häufigste und schwerwiegendste Nebenwirkung der Urokinase-Therapie sind Blutungen. Während der Urokinase-Therapie kam es zu schweren spontanen Blutungen einschließlich Todesfällen durch Hirnblutung. Weniger schwere spontane Blutungen traten etwa doppelt so häufig wie während einer Heparin-Therapie auf. Bei Patienten mit vorbestehenden Gerinnungsstörungen ist das Risiko für spontane Blutungen am höchsten.

Bei etwa 20 % der Patienten unter Urokinase wurde ein mäßiger Anstieg des Hämatokrits ohne assoziierte klinisch nachweisbare Blutungen gemeldet.

Embolie
Embolische Episoden können auftreten, nachdem Gerinnselfragmente abgelöst wurden. Über Cholesterinembolie wurde ebenfalls berichtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen
Urokinase ist Berichten zufolge antigenfrei, jedoch wurden leichte Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Ausschlag, Bronchospasmus und sehr seltene Fälle von letaler Anaphylaxie gemeldet.

Infusionsreaktionen
Es wurden Infusionsreaktionen einschließlich Fieber und Schüttelfrost gemeldet. Eine symptomatische Therapie reicht üblicherweise aus, um die durch Urokinase-induziertes Fieber verursachten Beschwerden zu lindern, jedoch sollte keine Acetylsalicylsäure angewendet werden.

Weitere Infusionsreaktionen sind Dyspnoe, Zyanose, Hypoxämie, Azidose, Rückenschmerzen und Übelkeit und/oder Erbrechen; diese Reaktionen traten in der Regel innerhalb einer Stunde nach Beginn der Urokinase-Infusion auf.

Bei der Bewertung der Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:
Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100, <1/10)
Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100
Selten (≥1/10.000, <1/1.000)
Sehr selten (<1/10.000)

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Dyspnoe, Hypotonie, Hitzegefühl, Ausschlag
Sehr selten	Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schlaganfall
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Blutung einschließlich Blutung an der Punktionsstelle und Wundblutung Epistaxis, Zahnfleischbluten Thromboembolie Embolie einschließlich Lungenembolie Hämaturie (mikroskopisch)
Häufig	Gastrointestinalblutung, intrakraniale Blutung, retroperitoneale Blutung, urogenitale Blutung, Muskelblutung Arteriendissektion Cholesterinembolie
Gelegentlich	Intrahepatische Blutung
Selten	Vaskuläres Pseudoaneurysma Hämaturie (makroskopisch)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Fieber, Schüttelfrost
Untersuchungen	
Sehr häufig	Hämatokrit erniedrigt ohne klinisch nachweisbare Blutung Vorübergehender Anstieg der Transaminasen

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Blutung, die während der Behandlung mit Syner-KINASE auftritt, kann mit lokalem Druck kontrolliert werden und die Therapie kann fortgesetzt werden. Bei starken Blutungen muss die Behandlung mit Syner-KINASE abgebrochen werden und es können Inhibitoren wie Aprotinin, Epsilon-Aminocapronsäure, p-Aminoethylbenzoesäure oder Tranexamsäure gegeben werden. In schwerwiegenden Fällen sollten gegebenenfalls humanes Fibrinogen, Faktor XII, Erythrozytenkonzentrat oder Vollblut verabreicht werden. Bei der Korrektur von Volumendefiziten sollten Dextrane vermieden werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, ATC-Code: B01AD04.

Syner-KINASE ist eine hochgereinigte Form der natürlich vorkommenden humanen Urokinase, die aus Urin extrahiert wird. Die thrombolytische Substanz wandelt Plasminogen in Plasmin (Fibrinolysin) um, ein proteolytisches Enzym, das Fibrin, Fibrinogen und andere Plasmaproteine abbaut. Die Urokinaseaktivität führt zu einem dosisabhängigen Abfall der Plasminogen- und Fibrinogenspiegel und einem erhöhten Vorliegen von Fibrin- und Fibrinogen-Abbauprodukten, welche eine gerinnungshemmende Wirkung haben und die Wirkung von Heparin potenzieren. Diese Wirkung hält nach Beendigung der Urokinase-Infusion 12 - 24 Stunden an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Urokinase wird von der Leber rasch aus dem Kreislauf eliminiert, die Halbwertszeit beträgt bis zu 20 Minuten. Die inaktiven Abbauprodukte werden vorwiegend über die Nieren und in der Galle ausgeschieden. Bei Patienten mit Lebererkrankung und beeinträchtigter Nierenfunktion ist die Elimination verzögert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine präklinischen Daten zur Sicherheit vor, die für den verschreibenden Arzt von zusätzlichem Wert sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Natriumedetat
Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Syner-KINASE sollte erst vor der Anwendung mit dem in Abschnitt 6.6 angegebenen Lösungsmittel rekonstituiert werden. Berichten zufolge gehen 15 - 20% der Aktivität in 5%iger Glucoselösung mit 1.500 Einheiten/ml in PVC-Behältern verloren. Zu anderen Verdünnungen der Urokinase liegen keine Daten vor.

Syner-KINASE darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

500.000 I.E. – 3 Jahre

Studien zur Stabilität bei der Anwendung haben gezeigt, dass die biologische Aktivität in einer Verdünnung von 2000 IE/ml für 10 Stunden bei Raumtemperatur stabil ist.
Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C betragen, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alle Einzelgrößen sind in Durchstechflaschen aus klarem Borosilikatglas Typ 1 (8 ml) erhältlich, die mit einem Gummistopfen aus Chlorobutyl verschlossen und mit einem Flip-off-Deckel aus Aluminium versiegelt sind.

Jede Durchstechflaschengröße ist farbkodiert:
500.000 I.E. – Violett

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Syner-KINASE muss vor der Anwendung mit dem korrekten Volumen von 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid Injektionslösung (nicht enthalten) rekonstituiert werden. Dieses Produkt ist eine farblose Lösung.

Rekonstitution
In Ermangelung spezifischer lokaler Richtlinien zur Rekonstitution und Verabreichung kann die folgende, vom Hersteller validierte Methode zur Rekonstitution verwendet werden:
10.000 I.E., 25.000 I.E., 100.000 I.E.: Rekonstituieren Sie das Pulver, indem Sie 2 ml isotonische Kochsalzlösung in das 8 ml Fläschchen injizieren.
250.000 I.E., 500.000 I.E.: Rekonstituieren Sie das Pulver, indem Sie 5 ml isotonische Kochsalz¬lösung in das 8 ml Fläschchen injizieren.

Halten Sie die Spitze der Nadel über dem Pegel der Lösung in dem Fläschchen und lassen Sie den Kolben los. Schwenken Sie das Fläschchen vorsichtig mit der Spritze und der Nadel, um das gesamte Pulver auflöst. Dies kann einige Minuten dauern.

Verdünnung
Mit Kochsalzlösung weiter verdünnen, um die für die Verabreichung vorgesehene Lösung zu erhalten. Einzelheiten entnehmen Sie bitte den örtlichen Krankenhausrichtlinien oder dem Protokoll.

Für die Handhabung dieses Arzneimittels gibt es keine besonderen Anforderungen.

Hinweise zur Verabreichung sind in Abschnitt 4.2 enthalten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Syner-Medica B.V.
Laanzichtweg 60
4847SJ Teteringen
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

2201630.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

21. Mai 2019

10. STAND DER INFORMATION

September 2023