

Bipacksedel: Information till användaren

Armisarte

25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
pemetrexed (pemetrexedum)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Armisarte är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Armisarte
3. Hur du använder Armisarte
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Armisarte ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Armisarte är och vad det används för

Armisarte är ett läkemedel som används för behandling av cancer. Det innehåller den aktiva substansen pemetrexed. Pemetrexed tillhör en grupp läkemedel som kallas folsyraanaloger och stör processer som är nödvändiga för cellerna att dela sig.

Armisarte ges tillsammans med cisplatin, ett annat läkemedel mot cancer, för behandling av malignt pleuramesoteliom, en form av lunsäckscancer, till patienter som inte tidigare har fått läkemedelsbehandling mot cancer.

Armisarte används även tillsammans med cisplatin vid den inledande behandlingen av långt framskriden lungcancer.

Armisarte kan ordineras till dig om du har långt framskriden lungcancer och din sjukdom har svarat på behandling eller om den är i stort sett oförändrad efter inledande läkemedelsbehandling.

Dessutom används Armisarte till behandling av långt framskriden lungcancer vars sjukdom har framskridit, efter det att annan tidigare läkemedelsbehandling har använts.

2. Vad du behöver veta innan du använder Armisarte

Använd inte Armisarte

- om du är allergisk mot pemetrexed eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du ammar. Du ska avbryta amningen under behandling med Armisarte.
- om du nyligen vaccinerats eller just tänker vaccinera dig mot gula febern.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du får Armisarte.

Tala med din läkare eller apotekspersonal, om du har eller har haft problem med njurarna, eftersom du kanske inte kan få Armisarte.

Före varje infusion kommer blodprov att tas för att ta reda på om funktionen hos njurar och lever är tillräcklig och för att kontrollera att mängden blodkroppar räcker till för att erhålla Armisarte. Din läkare kan välja att förändra dosen eller skjuta upp din behandling beroende på ditt allmäntillstånd och om blodvärdena är alltför låga.

Om du också får cisplatin kommer din läkare att försäkra sig om att du har fått tillräckligt mycket vätska och att du får lämplig behandling före och efter cisplatinbehandlingen för att förhindra kräkning.

Om du har fått strålbehandling eller om sådan behandling planeras ska du tala om det för din läkare, eftersom strålbehandling och Armisarte kan ge omedelbara eller sena biverkningar.

Om du nyligen vaccinerats bör du tala om det för din läkare, eftersom Armisarte i anslutning till vaccination eventuellt kan ge upphov till icke önskvärda reaktioner.

Berätta för din läkare om du har, eller tidigare haft, hjärtsjukdom.

Om du har vätskeansamling kring lungan kan läkaren bestämma att ta bort vätskan före behandling med Armisarte.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte användas av barn eller ungdomar då det inte finns någon erfarenhet av läkemedlet hos barn och ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Armisarte

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel mot smärta eller inflammation (svullnad), som t ex så kallade icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), även receptfria sådana (som ibuprofen). Det finns många olika typer av dessa läkemedel med varierande verkningstid. Med kännedom om datum för den planerade infusionen av Armisarte och/eller njurfunktionsstatus måste din läkare ge dig råd angående vilka läkemedel du kan ta och när du kan ta dem. Om du är osäker, fråga din läkare eller farmaceut om något av dina läkemedel är ett NSAID.

Liksom andra kemoterapeutiska läkemedel rekommenderas inte Armisarte tillsammans med levande försvagade vacciner. Inaktiva vacciner bör användas där så är möjligt.

Graviditet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, **tala om det för din läkare.** Behandling med Armisarte ska undvikas under graviditet. Din läkare kommer att diskutera eventuell risk som föreligger då Armisarte ges under graviditet. Kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med Armisarte och 6 månader efter sista dos.

Amning

Tala om för din läkare om du ammar.

Amning ska avbrytas under behandling med Armisarte.

Fertilitet

Män uppmanas att inte skaffa barn under och upp till 3 månader efter Armisarte -behandling och bör därför använda en effektiv preventivmetod under Armisarte -behandling och upp till 3 månader efter att behandlingen har avslutats. Om du under behandlingen eller de följande 3 månaderna efter behandlingen planerar att skaffa barn ska du rådfråga din läkare eller farmaceut. Armisarte kan påverka din förmåga att få barn. Prata med din läkare om råd angående konservering av sperma före behandlingens början.

Körförmåga och användning av maskiner

Behandling med Armisarte kan göra att du känner dig trött. Var försiktig då du kör bil eller använder maskiner.

3. Hur du använder Armisarte

Armisarte 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning kommer alltid att ges till dig av sjukvårdspersonal. Dosen av Armisarte är 500 mg per kvadratmeter kroppsytan. Din längd och vikt används för att räkna ut kroppsytan. Din läkare använder måttet på kroppsytan för att beräkna rätt dos för dig. Denna dos kan justeras eller behandlingen kan uppskjutas beroende på blodvärden och ditt allmäntillstånd. En sjukhusfarmaceut, sköterska eller läkare kommer att ha blandat Armisarte koncentrat med 5% glukoslösning till injektion eller 0,9 % natriumkloridlösning till injektion innan det ges till dig.

Armisarte ges alltid som infusion i en ven. Infusionen pågår i cirka 10 minuter.

Då Armisarte ges i kombination med cisplatin:

Läkaren eller sjukhusfarmaceuten kommer att ha beräknat den dos som krävs med hjälp av din längd och vikt. Cisplatin ges också som infusion i en ven och det ges cirka 30 minuter efter Armisarte -infusionens slut. Infusionen av cisplatin pågår under cirka 2 timmar.

Vanligtvis får du infusionen en gång var tredje vecka.

Andra läkemedel:

Kortikosteroider: Din läkare kommer att förskriva steroidtabletter (motsvarande 4 milligram dexametason två gånger dagligen). Dessa tabletter ska du ta dagen före, på själva behandlingsdagen och dagen efter behandlingen med Armisarte. Tabletterna ges för att minska frekvens och svårighetsgrad på de hudreaktioner som kan uppkomma under behandlingen mot cancer.

Vitamintillägg: Din läkare kommer att förskriva en beredning av folsyra (vitamin) att tas genom munnen eller en multivitaminberedning innehållande folsyra (350 till 1000 mikrogram) som du ska ta en gång om dagen under behandlingen med Armisarte. Du ska ta minst 5 doser under de sju dagar som föregår den

första dosen av Armisarte. Du ska fortsätta att ta folsyra i 21 dagar efter den sista Armisarte -dosen. Du kommer också att få en vitamin B₁₂-injektion (1000 mikrogram) veckan före Armisarte -infusionen och sedan ungefär var 9:e vecka (motsvarande 3 behandlingskurer med Armisarte). Vitamin B₁₂ och folsyra ges för att reducera de eventuella skadliga effekterna av behandlingen mot cancer.

Ditt tillstånd kommer att övervakas noggrant under behandlingen. Detta innebär rutinmässiga blodtest, inklusive kontroller av din lever- och njurfunktion. Din dos kan ändras eller behandlingen kan försenas beroende på resultaten från dessa tester.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Du ska omedelbart kontakta din läkare om du observerar någon av följande biverkningar:

- Feber eller infektion (vanligt respektive mycket vanligt): om du har en temperatur på 38° C eller mer, svettningar eller andra tecken på en infektion (eftersom du kanske kan ha lägre antal vita blodkroppar än normalt, vilket är mycket vanligt). Infektionen (blodförgiftning) kan vara allvarlig och leda till döden.
- Om du börjar känna bröstsmärta (vanlig) eller har snabb hjärtfrekvens (mindre vanlig).
- Om du känner smärta, rodnad, svullnad eller ömhet i munnen (mycket vanlig).
- Allergisk reaktion: om du får hudutslag (mycket vanlig)/brännande eller stickande känsla (vanlig) eller feber (vanlig). Hudreaktioner kan vara allvarliga och leda till döden (sällsynt). Kontakta din läkare om du får mycket hudutslag, klåda eller blåsor (Stevens-Johnson syndrom eller toxisk epidermal nekrolys).
- Om du blir trött, känner dig svag, lätt blir andfådd eller om du ser blek ut (eftersom du kan ha mindre hemoglobin än normalt, vilket är mycket vanligt).
- Om det blöder från tandköttet, näsan eller munnen eller du får någon blödning som inte vill avstanna, rödaktig eller rosaaktig urin, oväntade blåmärken (eftersom du kan ha färre trombocyter än normalt, vilket är vanligt).
- Om du får plötslig andnöd, intensiv bröstsmärta eller hosta med blodiga upphostningar (mindre vanligt)(kan tyda på en propp i lungans blodkärl)

Andra biverkningar av Armisarte som kan uppkomma:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Infektion
- Halsont
- Lågt antal neutrofiler (typ av vita blodkroppar)
- Lågt antal vita blodkroppar
- Lågt hemoglobinvärde (blodbrist)
- Smärta, rodnad, svullnad eller ömhet i munnen
- Aptitnedsättning
- Kräkningar
- Diarré
- Illamående
- Hudutslag

- Flagnande hud
- Onormala blodvärden som visar reducerad njurfunktion
- Utmattning (trötthet)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare) :

- Blodinfektion
- Feber med lågt antal neutrofiler (typ av vita blodkroppar)
- Minskat antal blodplättar
- Allergisk reaktion
- Uttorkning
- Smakförändringar
- Muskelsvaghet till följd av skada på motornerver i framförallt armar och ben
- Förlust av känsla, brännande smärta och ostadig gång till följd av skador på sensoriska nerver
- Yrsel
- Inflammation eller svullnad i bindhinnan (membranet ytterst mot ögonlocken och täcker ögon vitan
- Torra ögon
- Tårfyllda ögon
- Uttorkad bindhinna (membranet ytterst mot ögonlocken och täcker ögon vitan och cornea (det klara lagret som skyddar iris och pupill)
- Svullna ögonlock
- Ögonproblem, såsom, torrhet, tårande, irritation, och/eller smärta.
- Hjärtsvikt (tillstånd som påverkar pumpkraften i dina hjärtmuskler)
- Oregelbunden hjärtrytm
- Matsmältningsbesvär
- Förstopning
- Smärta i buken
- Lever: ökning av de ämnen i blodet som produceras av levern
- Ökad hudpigmentering
- Klåda
- Utslag på kroppen där med röda märken
- Håravfall
- Näselfeber
- Njursvikt
- Minskad njurfunktion
- Feber
- Smärta
- Överskott av vätska i kroppsvävnad, vilket orsakar svullnad
- Bröstsmärta
- Inflammation och sårbildning i slemhinnorna som kantar matsmältningskanalen

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- Minskning av antalet röda och vita blodkroppar och blodplättar
- Stroke
- Typ av stroke när en artär till hjärnan blockeras
- Blödning inuti skallen
- Angina (Bröstsmärta orsakad av minskat blodflöde till hjärtat)
- Hjärtinfarkt

- Förträngning eller blockering av kranskärnen
- Förhöjd hjärtrytm
- Minskad blodfördelning till lemmarna
- Blodproppar i lungans blodkärl (lungemboli)
- Inflammation och ärrbildning i lungans foder med andningsproblem
- Passage av ljust rött blod från anus
- Blödning i mag-tarmkanalen
- Brusten tarm
- Inflammation i matstrupens slemhinna (esofagus)
- Kolit (inflammation i tjocktarmens vägg, som kan åtföljas av blödning från tarmarna eller rektum (ses endast i kombination med cisplatin)
- Inflammation, ödem, erytem och erosion av slemhinnans yta i matstrupen orsakad av strålbehandling
- Inflammation i lungan orsakad av strålbehandling

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- Förstörelse av röda blodkroppar
- Anafylaktisk chock (allvarlig allergisk reaktion)
- Inflammatoriska tillstånd i levern
- Rödhet i huden
- Hudutslag som kan inträffa på hud som tidigare har utsatts för strålbehandling.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- Infektioner av hud och mjukdels vävnader
- Stevens-Johnsons syndrom (en typ av allvarlig reaktion på hud och slemhinnor som kan vara livshotande)
- Toxisk epidermal nekrolys (en typ av allvarlig hudreaktion som kan vara livshotande)
- Autoimmun tillstånd som resulterar i hudutslag och blåsor på ben, armar och buk
- Inflammation i huden som kännetecknas av närvaron av bullösa tillstånd med vätskefyllda blåsbildning)
- Skör hud, blåsor och erosioner samt ärrbildning i huden
- Rodnad, smärta och svullnad huvudsakligen i underben
- Inflammation i huden och fett under huden (pseudocellulit)
- Inflammation i huden (dermatit)
- Hud som blir inflammerad, kliande, röd, sprucken och grov
- Intensivt kliande fläckar

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- En form av diabetes som primärt grundar sig i njurens patologi
- Störning i njurarna som involverar tubulära epitelceller (vilka bildar njurtubuli) död.

Du kan få något av dessa symtom och/eller åkommor. Om du börja känna av någon av dessa biverkningar ska du kontakta din läkare så snart som möjligt.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt till

Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

5. Hur Armisarte ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnad injektionsflaska

Förvaras och transporteras kallt (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter första öppnandet av injektionsflaskan

4 ml injektionsflaska (100 mg/4 ml)

Kemisk och fysikalisk hållbarhet har påvisats för 7 dagar vid 2 °C-8 °C.

20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) och 40 ml (1 000 mg/40 ml) injektionsflaskor

Kemisk och fysikalisk hållbarhet har påvisats för 14 dagar vid 2 °C-8 °C.

Infusionslösning

Kemisk och fysikalisk hållbarhet i rumstemperatur 24 timmar och i kylskåp 7 dagar har visats för pemetrexed infusionslösning.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, skall produkten användas direkt. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring före användning hos användaren. Denna förvaring skall normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C-8 °C, såvida öppningsmetoden/spädningen inte har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Armisarte skall inte användas om partiklar observerats.

Ej använt koncentrat som finns kvar i injektionsflaskan, och vars hållbarhet vid användning har passerat, ska kasseras enligt lokala föreskrifter.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är pemetrexed. En ml av koncentratet innehåller 25 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

En injektionsflaska med 4 ml koncentrat innehåller 100 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

En injektionsflaska med 20 ml koncentrat innehåller 500 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

En injektionsflaska med 34 ml koncentrat innehåller 850 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

En injektionsflaska med 40 ml koncentrat innehåller 1000 mg pemetrexed (som pemetrexeddiacid).

Övriga innehållsämnen är trometamol (för pH-justering), citronsyra, metionin och vatten för injektionsvätskor

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Armisarte koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat) är en klar, färglös till svagt gulaktig lösning eller gul-grön lösning.

Armisarte tillhandahålls i en färglös injektionsflaska med gummipropp och aluminiumförsegling med polypropylenskiva. Injektionsflaskorna kan vara inneslutna i en skyddande hylsa.

Varje förpackning Armisarte innehåller en injektionsflaska.

Förpackningsstorlekar:

1 x 4 ml injektionsflaska (100 mg/4ml)

1 x 20 ml injektionsflaska (500 mg/20 ml)

1 x 34 ml injektionsflaska (850 mg/34 ml)

1 x 40 ml injektionsflaska (1000 mg/40 ml)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Island

Tillverkare:

PLIVA CROATIA Ltd.

10000 Zagreb

Prilaz baruna Filipovića 25

Kroatien

Actavis Italy S.p.A.

Viale Pasteur 10

20014 Nerviano (Milan)

Italien

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd.

011171 Bukarest

Rumänien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics

Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Övriga informationskällor

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

1. Använd aseptisk teknik under spädning av pemetrexed för administrering som intravenös infusion.
2. Beräkna den dos och det antal injektionsflaskor av Armisarte som krävs.
3. Armisarte får endast spädas med 5% glukoslösning eller 0,9 % natriumkloridlösning, utan konserveringsmedel. Den valda volymen av pemetrexedkoncentrat skall spädas till 100 ml med 5% glukoslösning eller 0,9 % natriumkloridlösning och administreras som en intravenös infusion under 10 minuter.
4. Infusionslösningar av pemetrexed, som beretts enligt ovan, är kompatibla med administreringsset och infusionspåsar invändigt belagda med polyvinylklorid och polyolefin. Pemetrexed är inkompatibelt med spädningsvätskor innehållande kalcium, inkluderande infusionsvätskorna Ringer-laktat och Ringers lösning.

Armisarte innehåller trometamol som hjälpämne. Trometamol är inkompatibelt med cisplatin vilket resulterar i nedbrytning av cisplatin. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel. Infusionsslangen ska sköljas efter administrering av Armisarte.

5. Läkemedel som ges parenteralt skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar observeras skall lösningen ej administreras.
6. Gummiproppen på en injektionsflaska kan punkteras och innehållet dras upp maximalt två gånger. Ej använt läkemedel som finns kvar i injektionsflaskan, och vars hållbarhet vid användning har passerat, och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Försiktighetsåtgärder vid beredning och administrering

Liksom för andra potentiellt toxiska läkemedel mot cancer skall försiktighet iakttas vid hantering och beredning av infusionslösningar innehållande pemetrexed. Användning av handskar rekommenderas. Om pemetrexedlösning kommer i kontakt med huden, tvätta huden omedelbart och grundligt med tvål och vatten. Om pemetrexedlösning kommer i kontakt med slemhinnor, spola grundligt med vatten. Pemetrexed ger inte upphov till blåsor. Det finns ingen specifik antidot att använda vid extravasation av pemetrexed. Några enstaka fall av pemetrexedextravasation har rapporterats men de bedömdes inte som allvarliga av prövaren. Extravasation bör behandlas enligt lokal praxis som andra icke-blåsbildande medel.

Utspädd lösning

Kemisk och fysikalisk hållbarhet i rumstemperatur 24 timmar och i kylskåp 7 dagar har visats för pemetrexed infusionslösning. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, skall produkten användas direkt. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring före användning hos användaren. Denna förvaring skall normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C-8 °C, såvida spädningen inte har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.