

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Miacalcic 100 IU/ml injektio- ja infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 1 ml injektio sisältää 100 IU kalsitoniinia (lohen synteettinen), missä yksi IU vastaa noin 0,167 mikrog vaikuttavaa ainetta.

Miacalcic –valmisteessa ei käytännössä ole natriumia, ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- ja infuusioneste, liuos.

Miacalcic 100 IU/ml on kirkas, väritön vesipohjainen liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Äkillisestä immobilisaatiosta johtuvan akuutin luukadon ehkäisemiseen, kuten potilaille joilla on viimeaikaisia osteoporoottisia murtumia.

Pagetin luutaudin hoitoon, ainoastaan potilaille joille muut hoidot eivät tehoa tai ne eivät sovi, esimerkiksi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat.

Maligniteettiin liittyvän hyperkalsemian hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Lohen kalsitoniini voidaan annostella juuri ennen nukkumaanmenoa etenkin hoidon alkuvaiheessa ilmenevien pahoinvointi- ja oksentelukohtausten ilmaantuvuuden pienentämiseksi.

Koska pahanlaatuisten sairauksien suurentuneen riskin ja kalsitoniinin pitkäaikaisen käytön välisestä yhteydestä on näyttöä (katso kohta 4.4), hoidon kesto kaikissa käyttöaiheissa on rajoitettava lyhyimpään mahdolliseen aikaan, ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta annosta.

*Äkillisestä immobilisaatiosta johtuvan akuutin luukadon ehkäisemiseen, kuten potilaille joilla on viimeaikaisia osteoporoottisia murtumia*

Suosittelava annos on 100 IU kerran vuorokaudessa tai 50 IU kahdesti vuorokaudessa annettuna ihon alle tai lihakseen. Annosta voidaan pienentää annokseen 50 IU kerran vuorokaudessa immobilisaation päätyttyä. Suositeltava hoidon kesto on 2 viikkoa, eikä sen tule koskaan ylittää 4 viikkoa pitkäkestoisen kalsitoniinin käytön ja maligniteettiriskin kasvun välisen yhteyden vuoksi.

*Pagetin luutauti*

Suosittelava annos on 100 IU kerran vuorokaudessa annettuna ihon alle tai lihakseen. Kliinistä ja biokemiallista paranemista on kuitenkin havaittu vähimmäisannoksella 50 IU kolme kertaa viikossa. Annos on sovitettava jokaisen potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan. Hoito tulee lopettaa, kun hoitovaste on saavutettu ja potilaan oireet ovat hävinneet. Hoito saa kestää normaalisti enintään kolme kuukautta, koska pahanlaatuisten sairauksien suurentuneen riskin ja kalsitoniinin pitkäaikaisen käytön välisestä yhteydestä on näyttöä. Poikkeuksellisissa olosuhteissa, esim. kun potilaalla on patologisen murtuman vaara, hoidon kesto voidaan jatkaa suositeltuun maksimiin, joka on 6 kuukautta.

Jaksottaista uusintahoittoa voidaan harkita näillä potilailla. Tällöin on otettava huomioon mahdolliset hyödyt sekä näyttö pahanlaatuisten sairauksien suurentuneen riskin ja kalsitoniinin pitkäaikaisen käytön välisestä yhteydestä (katso kohta 4.4).

Kalsitoniinin vaikutusta voidaan seurata mittaamalla soveltuvia luun aineenvaihdunnan merkkiaineita, kuten seerumin alkalista fosfataasia tai virtsan hydroksiproliniinia tai deoksyryridinoliiniä.

#### *Maligniteettiin liittyvä hyperkalsemia*

Suosittu aloitusannos on 100 IU joka 6. - 8. tunti ihonalaisena tai lihaksensisäisenä injektiona. Lohen kalsitoniini voidaan antaa myös laskimonsisäisenä injektiona edeltävän rehydraation jälkeen.

Jos yhden tai kahden päivän kuluessa ei saavuteta tyydyttävää hoitovastetta, voidaan annosta suurentaa enintään annokseen 400 IU joka 6. - 8. tunti. Vakavissa tai hätätilanteissa voidaan antaa laskimoinfuusiona korkeintaan 10 IU /painokilo laimennettuna 500 ml:n 0,9 % w/v natriumkloridiliuokseen vähintään kuusi tuntia kestäväenä infuusiona.

Koska lohen kalsitoniini on peptidi, se voi adsorptoitua (tarttua) muoviseen infuusiolaitteistoon. Tämä voi vähentää potilaan saamaa kokonaisannosta. Erityisesti hoidon alkuvaiheissa suositellaan kliinisen- ja laboratoriovasteen tiheää seuranta mukana lukien seerumin kalsiumin mittaus. Miacalcic - valmisteen annos tulee sovittaa yksilöllisesti potilaan tarpeisiin.

#### **Iäkkäät henkilöt**

Kokemus kalsitoniinin käytöstä vanhuksille ei ole viitannut siihen, että siedettävyyttä tällä potilasryhmällä olisi huonompi tai että annosmuutoksia tarvittaisiin.

#### **Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat**

Kokemus kalsitoniinin käytöstä potilaille, joilla on muuttunut maksan toiminta, ei ole viitannut huonompaan siedettävyyteen tai annosmuutosten tarpeellisuuteen tällä potilasryhmällä.

#### **Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat**

Metabolinen puhdistuma on paljon hitaampaa potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, kuin terveillä koehenkilöillä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tiedetä (ks. kohta 5.2).

#### **Pediatriset potilaat**

Puutteellisen näytön vuoksi ei voida tukea lohen kalsitoniinin käyttöä pediatriseen osteoporoosiin liitettyihin tiloihin. Lohen kalsitoniinin käyttöä ei siksi suositella 0-18 -vuotiaille lapsille.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kalsitoniini on vasta-aiheinen myös potilaille, joilla on hypokalsemia.

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

Osteoartriittia ja osteoporoosia sairastavilla potilailla tehdyistä satunnaistetuista, kontrolloiduista tutkimuksista tehdyt analyysit ovat osoittaneet, että kalsitoniiniin liittyy tilastollisesti merkitsevä syöpäriskin kasvu verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin. Nämä tutkimukset osoittivat absoluuttisen syöpäriskin kasvun olleen kalsitoniinilla hoidetuilla potilailla 0,7 % - 2,4 % lumelääkkeellä hoidettuihin verrattuna pitkäkestoisessa hoidossa. Vaikkakin havainto perustuu pieniin potilasmääriin, myös syöpäkuolleisuus oli näissä tutkimuksissa korkeampi kalsitoniinilla hoidetuilla potilailla, mikä voi tarkoittaa hoidosta johtuvaa kasvainten etenemisen lisääntynyttä riskiä. Näissä tutkimuksissa potilaita hoidettiin oraalilla tai intranasaalisella lääke muodolla. On kuitenkin todennäköistä, että lisääntynyt riski on olemassa myös silloin, kun kalsitoniinia annostellaan ihon alle, lihakseen tai laskimoon erityisesti pitkäkestoisessa käytössä, koska kalsitoniinin systeeminen altistus näillä potilailla on oletettavasti suurempi kuin käytettäessä muita lääke muotoja.

Koska kalsitoniini on peptidi, on systeeminen allerginen reaktio mahdollinen. Kalsitoniinia käyttävillä potilailla on raportoitu allergistyyppisiä reaktioita, mukaan lukien yksittäisiä tapauksia anafylaktista shokkia. Tällaiset reaktiot tulee erottaa yleisestä tai paikallisesta punoituksesta, joka on kalsitoniinin tavallinen ei-allerginen vaikutus (ks. kohta 4.8). Potilaille, joiden epäillään olevan yliherkkiä kalsitoniinille, tulee tehdä ihotesti ennen hoidon aloittamista.

Miacalcic 100 IU/ml sisältää natriumia alle 23 mg/ml, eikä siinä voida katsoa olevan natriumia.

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

Kalsitoniinin annostelun jälkeen seerumin kalsiumpitoisuus saattaa tilapäisesti laskea normaalin pitoisuuden alapuolelle etenkin hoidon aloituksen yhteydessä potilailla, joilla on todettu epätavallisen voimakas luun vaihtuvuus. Vaikutus heikkenee osteoklastien aktiivisuuden vähentyessä. Erityistä varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa niiden potilaiden hoidossa, jotka käyttävät samanaikaisesti sydänglykosideja tai kalsiumkanavan salpaajia. Näiden lääkeaineiden annostusta saatetaan joutua muuttamaan, sillä solujen elektrolyyttipitoisuuksien muutokset voivat vaikuttaa niiden tehoon.

Kalsitoniinin käyttö yhdessä bisfosfonaattien kanssa saattaa aiheuttaa additiivisen kalsiumia vähentävän vaikutuksen.

Kalsitoniinin ja litiumin yhteiskäyttö voi johtaa plasman litiumpitoisuuksien pienenemiseen. Litiumannosta voidaan joutua säätelemään.

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

##### *Raskaus*

Kalsitoniinia ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Kalsitoniinia tulee käyttää raskauden aikana vain siinä tapauksessa, että lääkäri katsoo käytön ehdottoman tärkeäksi.

##### *Imetys*

Lääkeaineen erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Eläimillä lohien kalsitoniinin on osoitettu vähentävän maidon eritystä ja erittyvän maitoon eläimillä (ks. kohta 5.3). Siksi imetystä ei suositeta hoidon aikana.

##### *Hedelmällisyys*

Ei ole olemassa tietoa Miacalcicin mahdollisesta vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen.

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

Miacalcicin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkimustietoa. Miacalcic saattaa aiheuttaa, väsymystä, huimausta ja näköhäiriöitä (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset), joka voi heikentää potilaan reaktiokykyä. Potilaita on siksi varoitettava siitä, että näitä oireita saattaa esiintyä, jolloin heidän ei tulisi kuljettaa moottoriajoneuvoa eikä käyttää koneita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisimmin esiintyviä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu ja punoitus. Nämä ovat annosriippuvaisia ja esiintyvät useammin i.v. -annon jälkeen kuin i.m.- tai s.c. -annon jälkeen.

Useista lähteistä (mukaan lukien kliiniset tutkimukset ja markkinoille tulon jälkeinen käyttö) saadut tiedot haittavaikutuksista on listattu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan, yleisimmät ensin mainittuina. Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuusasteen mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaiseen järjestykseen seuraavan jaottelun mukaan: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

## **Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)**

*Yleinen:* maligniteetit (pitkäkestoisessa käytössä)

### **Immuunijärjestelmä**

*Melko harvinainen:* yliherkkyys

*Hyvin harvinainen:* vakavat yliherkkyystyyppiset reaktiot, kuten bronkospasmit, kielen ja kurkun turpoaminen, anafylaktinen sokki

### **Aineenvaihdunta ja ravitsemus**

*Harvinainen:* ohimenevä kalsiumpitoisuuden pieneneminen<sup>3</sup>

*Tuntematon:* hypokalsemia

### **Hermosto**

*Yleinen:* heitehuimaus, päänsärky, makuhäiriö

*Tuntematon:* vapina

### **Silmät**

*Melko harvinainen:* näön heikkeneminen

### **Verisuonisto**

*Hyvin yleinen:* ihon punoitus (kasvojen tai ylävartalon)<sup>4</sup>

*Melko harvinainen:* verenpaineen nousu

### **Ruoansulatuselimistö**

*Hyvin yleinen:* pahoinvointi, johon saattaa liittyä oksentelua<sup>2</sup>

*Yleinen:* ripuli, vatsakipu

### **Iho ja ihonalainen kudος**

*Melko harvinainen:* laajalle levinnyt ihottuma, kutina

*Tuntematon:* nokkosihottuma

### **Luusto, lihakset ja sidekudos**

*Yleinen:* luusto- ja lihaskipu, mukaan lukien nivelkipu

### **Munuaiset ja virtsatiet**

*Melko harvinainen:* polyuria

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

*Yleinen:* väsymys

*Melko harvinainen:* influenssan kaltainen sairaus, turvotus (kasvojen, raajojen ja laaja-alainen), reaktio injektioon pistoskohdassa

### **Tutkimukset**

*Harvinainen:* neutraloivien vasta-aineiden kehittyminen kalsitoniinille<sup>1</sup>

Yllä lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat osittain Miacalcic Nasal -  
nenäsumutteella tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin.

<sup>1</sup> Neutraloivien vasta-aineiden kehittyminen kalsitoniinille. Vasta-aineiden kehittymiseen ei yleensä liity kliinisen vasteen menetys, vaikka niiden ilmeneminen pienellä prosentilla potilaista pitkäaikaisen kalsitoniinihoidon seurauksena saattaa aiheuttaa vasteen heikkenemisen valmisteelle. Vasta-aineiden esiintymisellä ei näytä olevan yhteyttä allergisiin reaktioihin, jotka ovat harvinaisia.

Kalsitoniinireseptorien toiminnan heikkeneminen (down-regulation) saattaa myös olla syynä kliinisen vasteen heikkenemiselle pienellä prosentilla potilaista pitkäaikaisen hoidon seurauksena.

<sup>2</sup> Pahoinvointi, johon saattaa liittyä oksentelua havaitaan noin 10 %:lla kalsitoniinihoitoa saaneista potilaista. Vaikutus on huomattavampi hoidon aloituksen yhteydessä ja tavallisesti lievenee tai häviää

jatkuvan hoidon tai annoksen pienentämisen myötä. Pahoinvointilääkitystä voidaan antaa tarvittaessa. Pahoinvointi/oksentelu on harvinaisempaa, jos injektio annetaan iltaisin ja aterian jälkeen.

<sup>3</sup> Potilailla, joilla on todettu voimakas luun uudelleenmuodostus (Pagetin luutauti ja nuoret potilaat) saattaa ilmetä tavallisesti oireetonta ohimenevää kalsiumpitoisuuden pienenemistä 4 - 6 tuntia annostelun jälkeen.

<sup>4</sup> Punoitus (kasvojen tai ylävartalon). Tämä ei ole allerginen reaktio, vaan johtuu farmakologisesta vaikutuksesta, ja havaitaan tavallisesti 10 - 20 minuuttia annostelun jälkeen.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta 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**

Pahoinvoinnin, oksentelun, punoituksen ja huimauksen tiedetään olevan annosriippuvaisia annettaessa kalsitoniinia parenteraalisesti. Lohen kalsitoniinia on annettu parenteraalisina kerta-annoksina (enimmillään 10 000 IU), jolloin ei ole havaittu muita haittavaikutuksia kuin pahoinvointi ja oksentelu, sekä farmakologisten vaikutusten pahenemista.

Jos yliannostuksen oireita ilmenee, tulee hoidon olla oireenmukaista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

Synteettisten ja rekombinanttipeptidien farmakologiset ominaisuudet on osoitettu laadullisesti ja määrällisesti yhdenmukaisiksi.

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lisäkilpirauhasen toimintaa estävät hormonit, ATC-koodi: H05BA01 (lohen kalsitoniini).

Kalsitoniini on kalsiotrooppinen hormoni, joka estää luun resorptiota vaikuttamalla suoraan osteoklasteihin. Estämällä osteoklastien aktiivisuutta spesifisten reseptoriensa kautta lohen kalsitoniini vähentää luun resorptiota. Farmakologisissa tutkimuksissa kalsitoniinilla on osoitettu eläinmalleissa olevan analgeettista vaikutusta.

Kalsitoniini vähentää merkittävästi luun vaihtuvuutta sairauksissa, joihin liittyy suurentunut luun resorptionopeus, kuten Pagetin luutauti ja akuutista immobilisaatiosta johtuva äkillinen luukato.

Kalsitoniinin käytön yhteydessä ei ole esiintynyt puutoksia luun mineralisaatiossa ja tämä on osoitettu luun histomorfometrisissä tutkimuksissa sekä ihmisillä että eläimillä.

Luun resorptioon väheneminen arvioituna virtsaan erittyvien hydroksiproliinin ja deoksiipyridinoliinin määrien pienenemisenä kalsitoniinihoidon seurauksena on havaittu sekä terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä että luustohäiriöitä sairastavilla potilailla, mukaan lukien Pagetin luutautia ja osteoporoosia sairastavat potilaat.

Kalsitoniinin kalsiumpitoisuutta pienentävä vaikutus aiheutuu sekä luusta solunulkoiseen nesteeseen irtoavan kalsiumin määrän pienentymisestä että kalsiumin tubulaarisen takaisinimeytymisen estymisestä munuaisissa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Yleistiedot vaikuttavasta aineesta*

Lohen kalsitoniini imeytyy ja eliminoituu nopeasti.

Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan ensimmäisen tunnin kuluessa annostelusta. Ihonalaisen injektion jälkeen plasman huippupitoisuus saavutetaan noin 23 minuutissa.

Eläinkokeissa on osoitettu, että parenteraalisesti annettu kalsitoniini metaboloituu lähinnä munuaisissa tapahtuvan proteolyysin seurauksena. Metaboliiteilla ei ole kalsitoniinille tyypillistä biologista vaikutusta.

Ihmiselle ihon alle tai lihakseen annetun injektion biologinen hyötyosuus on suuri, ja samankaltainen molempien antotapojen yhteydessä (71 % ja 66 %).

Kalsitoniinin imeytymisen puoliintumisaika on 10 - 15 minuuttia. Eliminaation puoliintumisaika on noin 60 minuuttia lihakseen annetun injektion jälkeen ja 60 - 90 minuuttia ihonalaisen injektion jälkeen. Lohen kalsitoniini hajoaa pääsääntöisesti ja lähes yksinomaan munuaisissa, jolloin muodostuu farmakologisesti inaktiivisia molekyylifragmentteja. Metabolinen puhdistuma on siksi paljon hitaampaa potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, kuin terveillä koehenkilöillä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tiedetä.

Kalsitoniinista 30 - 40 % sitoutuu plasman proteiineihin.

### *Ominaisuudet potilaalla*

Ihon alle annetun kalsitoniiniannoksen ja plasman huippupitoisuuden välillä on yhteys. Annettaessa kalsitoniinia parenteraalisesti 100 IU, plasman huippupitoisuus on noin 200 - 400 pg/ml. Suurempien veren kalsitoniinipitoisuuksien yhteydessä pahoinvoinnin ja oksentelun ilmaantuvuus saattaa olla suurempi.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koe-eläimillä on tehty tavanomaisia pitkäaikaisia toksisuus-, lisääntymis-, mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksia. Lohen kalsitoniinilla ei ole embryotoksista, teratogeenista eikä mutagenista vaikutusta.

Aivolisäkekasvainten ilmaantuvuuden on raportoitu suurenevan rotilla, joille on annettu synteettistä lohen kalsitoniinia yhden vuoden ajan. Vaikutusta pidetään lajikohtaisena, eikä sillä ole kliinistä merkitystä.

Ei tiedetä, läpäiseekö lohen kalsitoniini istukkaa.

Imettäville eläimille annetun kalsitoniinin on havaittu vähentävän maidon eritystä. Kalsitoniini erittyy maitoon.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Väkevä etikkahappo,  
natriumasetaattitrihydraatti,  
natriumkloridi,  
injektionesteisiin käytettävä vesi.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lasisia tai kovamuovisia infuusionestepakkauksia ei tule käyttää.

## **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäättyä.

Mikrobiologisten syiden vuoksi tämä lääke tulee antaa välittömästi kun se on huoneenlämpöistä, jos se injisoidaan tai välittömästi 0,9 % w/v natriumkloridilla laimentamisen (ainoastaan pehmeissä PVC-pusseissa) jälkeen, jos valmiste infusoidaan.

Lisäohjeiden saamiseksi katso kohdat 6.3 ja 6.6.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Tyyppin I, kirkas lasiampulli sisältää 1 ml liuosta.

Miacalcic 100 IU/ml -ampullien pakkauskoot ovat 5, 10, 50 ja 100 ampullia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet**

Miacalcic 100 IU/ml ampulli tulee tarkistaa silmämääräisesti. Jos neste ei ole kirkas ja väritön tai se sisältää partikkeleita tai jos ampulli on vahingoittunut, älä käytä lääkettä.

Infuusioneste tulee valmistaa välittömästi ennen käyttöä pehmeisiin PVC-infuusiomuovipusseihin.

Lasisia tai kovamuovisia infuusionestepakkauksia ei tule käyttää.

Ampullit on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Ylijäävä sisältö tulee hävittää. Anna valmisteeseen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen intramuskulaarista tai subkutaanista käyttöä.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Essential Pharma (M) Ltd  
Vision Exchange Building,  
Triq it-Territorjals, Zone 1,  
Central Business District,  
Birkirkara, CBD 1070,  
Malta

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

7325

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.10.1976 / 07.05.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.10.2020