

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cycloterol 12 mikrog inhalaatiojauhe, kova kapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen potilaan saama annos (ts. inhalaattorin kautta saatu annos) Cycloterol-valmistetta sisältää 9 mikrog formoterolifumaraattidihydraattia, mikä vastaa mitattuna annoksena 12 mikrog formoterolifumaraattidihydraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

- Vedetöntä laktoosia 12,6 mg potilaan saamaa annosta kohti (16,8 mg mitattua annosta kohti)
- Laktoosimonohydraattia 5,4 mg potilaan saamaa annosta kohti (7,2 mg mitattua annosta kohti).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, kova kapseli.

Väritön, kova kapseli.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Formoterolia käytetään lisälääkityksenä inhaloitavien kortikosteroidien rinnalla astman ylläpito-hoidossa. Formoteroli on tarkoitettu astmapotilaiden bronko-obstruktiivisten oireiden lievitykseen ja rasisusastmaoireiden estoon, silloin kun asianmukaisella kortikosteroidihoidolla ei saada riittävä tehoa. Formoteroli on tarkoitettu myös keuhkohtaumatautiin (COPD) liittyvien bronko-obstruktiivisten oireiden hoitoon.

Hoito suositetaan aloitettavaksi keuhkosairauksien erikoislääkäreiden määräyksellä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vain aikuisille.

Astma:

Säännöllinen ylläpitohoito: 1 inhalaatio kerran tai kahdesti vuorokaudessa. Jotkut potilaat saattavat tarvita 2 inhalaatiota kerran tai kahdesti vuorokaudessa.

Rasituksen aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen esto: 1 inhalaatio ennen rasisusta. Ylläpito-hoidossa säännöllinen päivittäinen annos ei saa ylittää 4 inhalaatiota.

Enimmäisannos on 48 mikrog (4 kapselia) vuorokaudessa.

Jos potilas tarvitsee normaalia suurempia annoksia useammin kuin kahtena päivänä viikossa, on se merkki siitä, ettei astma ole hoitotasapainossa. Ylläpitohoitoa tulee tällöin arvioida uudelleen.

COPD:

Säännöllinen ylläpitohoito: 1 inhalaatio kerran tai kahdesti vuorokaudessa.

Ylläpitoehdossa säännöllinen päivittäinen annos ei saa ylittää 2 inhalaatiota.

Tarvittaessa potilas voi ottaa normaalin säännöllisen päivittäisen lääkityksen lisäksi lisäannoksia oireiden helpottamiseksi, enimmäisannoksen ollessa 4 inhalaatiota (ylläpitohoito ja lisäannokset) vuorokaudessa. Yhdellä inhalointikerralla ei tule ottaa enempää kuin 2 annosta.

Jos toinen formoteroli-inhalaattori korvataan Cycloterol-valmisteella, on otettava huomioon, että potilaan saama annos vaikuttavaa lääkeainetta voi muuttua. Annosmuutos saattaa olla tarpeellinen.

Erityiset potilasryhmät:

Suosittelua normaaliannosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa iäkkäitä potilaita. Tietoja ei ole saatavilla formoterolin käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. myös kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Cycloterol-valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

Antotapa:

Kapselit on tarkoitettu vain inhalaatioon.

Laitteen käyttö:

Cycloterol on sisäänhengitysilman virtauksella toimiva inhalaattori. Kun potilas hengittää sisään suukappaleen kautta, lääkeaine kulkeutuu hengitysilman mukana hengitysteihin.

Inhalaattorin käyttöohje on pakkauksessa olevassa pakkausselosteessa.

Oikean lääkkeenoton varmistamiseksi lääkärin tai hoitohenkilökunnan on neuvottava potilasta inhalaattorin käytössä.

Potilaan on tärkeää tietää, että hypromelloosikapseli voi särkyä, kun se puhkeaa kapselikkamiossa, ja pieniä hypromelloosipalasia voi inhaloitaessa joutua suuhun ja nieluun. Tätä voidaan minimoida välttämällä puhkaisunapin painamista useammin kuin kerran.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Cycloterol-valmistetta ei pidä käyttää (eikä se ole riittävä) astman aloitushoitoon.

Pitkävaikutteista beeta-2-adrenoreseptoriagonistihoidon tarvitsevien astmapotilaiden on myös saatava optimaalista anti-inflammatorista ylläpitohoitoa kortikosteroideilla. Potilaita on neuvottava jatkamaan anti-inflammatorista hoitoa myös Cycloterol-valmisteen käytön aloittamisen jälkeen, vaikka oireet lievittyisivätkin. Jos oireet jatkuvat tai ilmenee tarvetta lisätä beeta-2-adrenoreseptoriagonistin annosta, tämä merkitsee perussairauden pahentumista. Tällöin ylläpitoehdon uudelleenarviointi on aiheellista.

Kun inhaloitavilla kortikosteroideilla ei saada astman oireita riittävästi hallintaan, voidaan lääkitykseen lisätä Cycloterol. Potilaiden ei pidä aloittaa Cycloterol-hoitoa akuutin vaikean astman pahenemisvaiheen aikana tai jos heillä on merkittävästi pahentunut tai akuutisti huonontunut astma. Cycloterol-hoidon aikana voi esiintyä vakavia astmaan liittyviä haittatapahtumia ja astman pahenemisvaiheita. Potilaita on neuvottava jatkamaan hoitoa, mutta ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos astman oireet eivät pysy hallinnassa tai pahenevat Cycloterol-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Kun astman oireet ovat hallinnassa, voidaan harkita Cycloterol-annoksen vähittäistä vähentämistä. Potilaiden säännölliset kontrollit ovat tärkeitä lääkitystä vähennettäessä. Cycloterol-annostelussa on

käytettävä pienintä tehokasta annosta.

Päivittäistä enimmäisannosta ei pidä ylittää. Ylläpitohoidon pitkäaikaisturvallisuutta ei ole osoitettu suuremmilla mitatuilla vuorokausiannoksilla kuin 36 mikrogrammaa aikuisten astmassa, 18 mikrogrammaa lasten astmassa sekä 18 mikrogrammaa keuhkohtaumataudissa.

Jos riittävästä ylläpitohoidosta huolimatta esiintyy usein toistuvaa lääkityksen tarvetta (estolääkitystä esim. kortikosteroideilla ja pitkävaikutteisilla beeta₂-agonisteilla) rasisastmaoireiden estoon useita kertoja viikossa, tämä voi olla merkki riittämättömästä hoitotasapainosta ja edellyttää astmahoidon uudelleenarviointia sekä hoitomyöntyvyyden tarkastelua.

Samanaikaiset sairaudet:

Seuraavien kliinisten tilojen yhteydessä potilaan tarkkailu on erityisen tarpeellista, ja annosrajojen harkitsemiseen on kiinnitettävä erityistä huomiota.

Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on tyreotoksikoosi, feokromosytooma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia, idiopaattinen subvalvulaarinen aorttastenoosi, vakava hypertensio, aneurysma tai jokin muu vakava sydän-verisuonisairaus, kuten iskeeminen sydänsairaus, sydämen rytmihäiriöt, erityisesti 3. asteen eteis-kammiokatkos, tai vakava sydämen vajaatoiminta.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on pidentynyt QT_c-aika (> 0,44 s) ja potilailla, jotka saavat QT_c-aikaan vaikuttavia lääkkeitä (ks. kohta 4.5). Formoteroli saattaa pidentää QT_c-aikaa.

Beeta₂-agonistien hyperglykeemisen vaikutuksen takia veren sokeripitoisuuden seuranta (ylimääräisin kokein) on suositettavaa sokeritautipotilaita hoidettaessa.

Beeta₂-agonistihoido voi johtaa hypokalemiaan, joka voi olla vakava. Erityistä varovaisuutta suositellaan akuutin vaikean astman hoidossa, sillä hypoksia voi suurentaa hoitoon liittyvää riskiä. Ksantiinijohdosten, steroidien ja diureettien samanaikainen käyttö voi lisätä hypokalemista vaikutusta. Tästä syystä seerumin kaliumpitoisuuksia on seurattava.

Kuten muillakin inhaloitavilla lääkehoidoilla, paradoksaalisen bronkospasmin mahdollisuus hoidon yhteydessä tulee ottaa huomioon. Tällaisen ilmetessä lääkkeen käyttö pitää välittömästi lopettaa ja siirtyä johonkin muuhun käypään hoitoon (ks. kohta 4.8).

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia (alle 500 mikrog annosta kohden). Määrä ei yleensä aiheuta ongelmia laktoosi-intoleranssista kärsiville henkilöille. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Cycloterol-valmistetta ei pidä käyttää yhdessä toisen pitkävaikutteisen beeta-2-agonistin kanssa.

Cycloterol ei ole täysin samanlainen muiden formoterolia sisältävien inhalaattoreiden kanssa. Siksi potilaita ei saa vaihtaa muista formoterolia sisältävistä valmisteista Cycloterol-valmisteeseen ilman lääkärin valvontaa.

Antidoping

Cycloterol-valmisteen käyttö voi aiheuttaa positiivisen tuloksen doping-testissä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Muiden sympatomimeettien, kuten muiden beeta₂-agonistien tai efedriinin, samanaikainen käyttö saattaa voimistaa formoterolin haittavaikutuksia ja edellyttää annostitrausta.

Ksantiinjohdosten, steroidien tai diureettien (esim. tiatsidien tai loop-diureettien) samanaikainen käyttö voi lisätä beeta-2-adrenoreseptoriagonistien mahdollista, harvoin ilmenevää hypokaleemista vaikutusta. Hypokaleemia voi lisätä digitaalisglykosideja käyttävän potilaan rytmihäiriöalttiutta (ks. kohta 4.4).

Teoriassa on riski, että samanaikainen hoito muiden QTc-aikaa pidentävien lääkeaineiden kanssa saattaa aiheuttaa farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen formoterolin kanssa ja lisätä kammioarytmioiden riskiä. Esimerkkejä tällaisista lääkevalmisteista ovat mm. tietyt antihistamiinit (esim. terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini), tietyt rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi, prokaiiniamiidi), erytromysiini, fentiatsiini ja trisykliset antidepressantit.

Samanaikainen anestesia halogenoiduilla hiilivedyillä lisää potilaan rytmihäiriöalttiutta.

Antikolinergiset lääkkeet saattavat lisätä formoterolin keuhkoputkia laajentavaa vaikutusta.

Beetasalpaajat voivat heikentää tai estää formoterolin vaikutusta. Siksi formoterolia ei tule käyttää samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa (mukaan lukien silmätipat), ellei se ole aivan välttämätöntä.

Formoterolia on käytettävä varoen potilailla, jotka saavat hoitoa MAO:n estäjillä tai trisyklisillä antidepressanteilla, koska beeta-2-adrenoreseptoriagonistien kardiovaskulaariset vaikutukset saattavat tehostua.

4.6 Hedeelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Formoterolin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoja. Eläinkokeissa formoteroli on aiheuttanut keskenmenoja sekä heikentynyttä varhaista syntymänjälkeistä eloonjäämistä ja alentunutta syntymäpainoa. Nämä vaikutukset ilmenivät huomattavasti suuremmilla systeemisillä altistustasoilla, kuin mitä saavutetaan formoterolilla kliinisessä käytössä. Formoterolin käyttöä voidaan harkita raskauden kaikissa vaiheissa, jos se on astman hoitotasapainon ylläpitämiseksi tarpeellista ja jos odotettu hyöty äidille on suurempi kuin mikään sikiöön kohdistuva mahdollinen riski. Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Imetys

Formoterolin kulkeutumisesta äidinmaitoon ei ole tietoa. Pieniä määriä formoterolia on mitattu imettävien rottien maidosta. Formoterolin käyttöä imettävälle äidille tulee harkita vain jos odotettu hyöty äidille on suurempi kuin mikään lapsen kohdistuva mahdollinen riski.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Formoterolilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn tai vaikutus on merkityksetön.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoidut beeta2-agonistihoidoihin liittyvät haittavaikutukset (kuten vapina ja sydämentykytys) ovat yleensä lieviä ja ne häviävät muutaman päivän kuluessa beeta2-agonistihoidon jatkuessa.

Formoterolin käyttöön liittyvät haittavaikutukset on luokiteltu kohde-elimien ja yleisyyden mukaan. Yleisyydet on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$.

Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Yliherkkyysoireet, kuten bronkospasmi, eksanteema, urtikaria, kutina, angioneuroottinen
--------------------	-------------	---

		edeema, perifeerinen edeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinainen	Hypokalemia
	Hyvin harvinainen	Hyperglykemia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Agitaatio, levottomuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, hermostuneisuus ja ylikiihottuneisuus
Hermosto	Yleinen	Päänsärky, vapina
	Hyvin harvinainen	Makuaistin häiriöt, heitehuimaus
Sydän	Yleinen	Sydämentykytys
	Melko harvinainen	Takykardia
	Harvinainen	Sydämen rytmihäiriöt, kuten eteisvärinä, supraventrikulaarinen takykardia, lisälyönnit
	Hyvin harvinainen	Angina pectoris, QTc-ajan pidentyminen
Verisuonisto	Hyvin harvinainen	Verenpaineen vaihtelu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Nielun ärsytys
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Suun ärsytys
	Harvinainen	Pahoinvointi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Lihaskouristukset, lihassärky

Kuten muussakin inhalaatiohoidossa, paradoksaalista bronkospasmia saattaa esiintyä hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

Beeta2-agonistihoidoissa saattaa suurentaa insuliinin, vapaiden rasvahappojen, glyserolin ja ketoaineiden pitoisuutta veressä.

Apuaine laktoosi sisältää pieniä määriä maitoproteiineja, jotka voivat aiheuttaa allergisen reaktion.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen hoitamisesta on vain niukasti kliinistä kokemusta.

Formoterolin yliannostus aiheuttaa todennäköisesti beeta-2-adrenoreseptoriagonisteille tyypillisiä vaikutuksia, kuten vapinaa, päänsärkyä, sydämentykytystä, metabolista asidoosia ja uneliaisuutta. Yksittäisissä tapauksissa on raportoitu takykardiaa, hyperglykemiaa, hypokalemiaa, QTc-ajan pidentymistä, rytmihäiriöitä, pahoinvointia ja oksentelua.

Yliannostuksen hoito: Elintoimintoja tukeva, oireenmukainen hoito. Vakavissa tapauksissa potilas on hoidettava sairaalassa.

Kardioselektiivisten beetasalpaajien käyttöä voidaan harkita. Tällöin on kuitenkin noudatettava

erityistä varovaisuutta, sillä beetasalpaajat voivat laukaista bronkospasmin. Kaliumpitoisuutta seerumissa on seurattava. Hypokalemian ilmetessä korvaushoitoa kaliumilla on harkittava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ADRENERGISET INHALAATIOT, selektiiviset beeta-2-reseptoriagonistit, ATC-koodi: R03AC13

Cycloterolin vaikuttava aine, formoteroli, on tehokas beeta-2-agonisti, joka vaikuttaa selektiivisesti sileän lihaksen beeta-2-reseptoreihin. Sillä on voimakas keuhkoputkia laajentava vaikutus, joka alkaa 1–3 minuutin kuluessa ja on merkittävä vielä 12 tunnin kuluttua inhalaatiosta. Terapeuttisia annoksia käytettäessä formoterolin kardiovaskulaariset haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja niitä esiintyy melko harvoin.

Formoteroli estää histamiinin ja leukotrieenien vapautumista passiivisesti herkistyneistä keuhkojen syöttösoluista. Eläintutkimuksissa formoterolilla on todettu joitakin anti-inflammatorisia ominaisuuksia kuten turvotusta ja tulehdussolujen kerääntymistä estävä vaikutus.

Ihmisessä tämä lääkevalmiste estää allergeenien, rasituksen, kylmän ilman, histamiinin tai metakoliinin aiheuttamaa bronkospasmia.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

On todennäköistä, että potilas nielee noin 90 % inhaloidusta annoksesta ja se imeytyy ruuansulatuskanavasta. Näin ollen oraalisen annoksen farmakokinetiikka suurelta osin pätee myös inhaloituun annokseen.

Suun kautta otettu formoterolifumaraattidihydraatti imeytyy hyvin ruuansulatuskanavasta aina 300 mikrogrammaan annokseen asti. Muuttumattoman aineen huippupitoisuus plasmassa on todettavissa 0,5–1 tunnin kuluessa. 80 mikrogramman oraalista annoksesta imeytyy vähintään 65 %. Formoterolin farmakokinetiikka on lineaarista tutkituilla annosalueilla (20–300 mikrogrammaa suun kautta). Toistuva oraalinen anto (40–160 mikrog/vrk) ei kumuloidu.

Vaikuttavan aineen pitoisuudet plasmassa inhaloitujen terapeuttisten formoteroliannosten jälkeen ovat niin pieniä, ettei niitä voinut aiemmin havaita silloisilla mittausmenetelmillä. Virtsaan erittymisen mittaukset viittaavat formoterolin nopeaan imeytymiseen. Erittymisnopeuden huippu on todettavissa 1–2 tunnin kuluessa 12–96 mikrogramman inhaloidusta annoksesta.

Formoterolin kumulatiivinen erittyminen virtsaan on osoittanut imeytyneen formoterolimäärän kasvavan suhteessa annokseen, inhalaatiojauheen annoksen ollessa joko 12–24 mikrogrammaa tai kahden eri koostumuksen omaavan inhalaatioaerosolin annoksen ollessa 12–96 mikrogrammaa.

Jakautuminen

Formoteroli sitoutuu plasman proteiiniin 61–64-prosenttisesti (34 % pääasiassa albumiiniin). Terapeuttisten formoteroliannosten aikaansaamat plasmapitoisuudet eivät saturei sitoutumiskohtia.

Biotransformaatio

Formoteroli eliminoiduu pääasiassa suoran glukuronisaation kautta. Metabolialla tapahtuu myös O-demetylaation kautta tapahtuvan glukuronisaation kautta.

Eliminaatio

Formoterolin eliminaatio verenkierrosta näyttää olevan monivaiheista; näennäinen puoliintumisaika riippuu tarkastellusta aikavälstä. Plasmasta tai verestä 6, 8 tai 12 tuntia oraalisen annon jälkeen mitattujen pitoisuuksien perusteella eliminaation puoliintumisajaksi on määritetty noin 2–3 tuntia. Kun virtsaan erittymisnopeudet on määritetty 3–16 tuntia inhalaation jälkeen, on puoliintumisajaksi saatu noin 5 tuntia.

Formoteroli ja sen metaboliitit eliminoituvat täydellisesti; 2/3 oralisesta annoksesta erittyy virtsaan ja 1/3 ulosteeseen. Inhalaatioannoksen jälkeen keskimäärin noin 6–9 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Formoterolin munuaispuhdistuma on 150 ml/min.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Formoterolin vaikutus rotilla ja koirilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa näkyi pääasiassa kardiovaskulaarijärjestelmässä aiheuttaen hyperemiaa, takykardiaa, rytmihäiriöitä ja sydänlihaksen leesioita. Nämä ovat tunnettuja suurten beeta-2-adrenoreseptoriagonistiannosten aiheuttamia farmakologisia vaikutuksia.

Urosrotilla on todettu hieman alentunutta fertiilisuutta suurten systeemisten formoteroliannosten jälkeen.

Formoterolilla ei ole todettu genotoksisia vaikutuksia *in vitro*- eikä *in vivo*-testeillä. Rotilla ja hiirillä on huomattu hieman suurentunutta hyvänlaatuisten kohdun sileälihaskasvainten esiintyvyyttä. Tätä pidetään luokkaominaisuutena, jota tavataan jyrksijöillä pitkäaikaiskäytössä suurten beeta-2-adrenoreseptoriagonistiannosten jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön laktoosi
Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-purkki, joka on suljettu polypropeenillä kierrekorkilla. Purkki sisältää kuivausainetta (silikageelia).

Pakkauksessa on 1 x 60 kovaa kapselia + 1 inhalaattori.

Pakkauksessa on 2 x 60 kovaa kapselia + 2 inhalaattoria.

Pakkauksessa on 3 x 60 kovaa kapselia + 3 inhalaattoria.

Pakkauksessa on 4 x 60 kovaa kapselia + 4 inhalaattoria.

Inhalaattori koostuu muoviosista.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia (ks. kohta 4.2 (antotapa)).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoires SMB SA,
rue de la Pastorale 26-28,
1080 Brysseli,
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

20674

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02.02.2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04.11.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.07.2016