

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nexodal 0,4 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 1 ml:n ampulli injektio-/infuusionestettä sisältää 0,4 mg naloksonihydrokloridia (naloksonihydrokloridihydraattina).

Apuaine: 1 ml sisältää 3,54 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas ja väritön liuos

pH = 3,0–4,0

osmolaliteetti = 0,3 Osmol/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Luonnollisten tai synteettisten opioidien sekä osittain agonististen/antagonististen opioidien aiheuttaman keskushermostoa lamaavan vaikutuksen ja erityisesti hengityslaman täydellinen tai osittainen kumoaminen.

Epäillyn akuutin opioidiyliaannostuksen tai myrkytyksen diagnosointi.

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Valmiste voidaan injisoida laskimoon (i.v.), lihakseen (i.m.) tai se voidaan antaa infuusiona laskimoon.

Lisätietoja yhteensopimattomuuksista ja ohjeita valmisteiden laimentamiseen ennen antoa, ks. kohdat 6.2 ja 6.6.

Naloksonihydrokloridia tulisi antaa lihakseen vain silloin, kun valmisteiden antaminen laskimoon ei ole mahdollista.

Nopein vaikutus saadaan antamalla valmiste laskimoon, minkä vuoksi antoa laskimoon suositellaan akuuteissa tilanteissa.

Kun naloksonihydrokloridi annetaan lihakseen, on huomioitava, että vaikutus alkaa hitaammin kuin annettaessa valmiste laskimoon. Kun valmiste annetaan lihakseen, valmisteiden vaikutusaika on kuitenkin pidempi. Vaikutusajan kesto riippuu naloksonihydrokloridin annoksesta ja antotavasta, ja se vaihtelee 45 minuutin ja 4 tunnin välillä.

Lisäksi on huomioitava, että lihakseen annettaessa tarvittavat annokset ovat yleensä suurempia kuin laskimoon annettaessa ja että tarvittava annos on määriteltävä yksilöllisesti.

On mahdollista, että tiettyjen opioidien vaikutusaika on pidempi kuin naloksonihydrokloridin vaikutusaika. Tämän vuoksi potilaiden tilaa on seurattava jatkuvasti ja annettava tarvittaessa uusi annos.

Annostus

Luonnollisten tai synteettisten opioidien sekä osittain agonististen/antagonististen opioidien aiheuttaman keskushermostoa lamaavan ja erityisesti hengityslaman täydellinen tai osittainen kumoaminen.

Aikuiset

Annos määritellään jokaiselle potilaalle yksilöllisesti siten, että optimaalinen hengitysvaste saavutetaan ja samalla pidetään kuitenkin yllä haluttu analgesia-aste. Yleensä 0,1–0,2 mg:n naloksonihydrokloridiannos injektiona laskimoon on riittävä. Tarvittaessa voidaan antaa 2–3 minuutin välein 0,1 mg:n uusintainjektio laskimoon, kunnes saavutetaan haluttu hengityksen ja tajunnantaso. Uusintainjektio voi olla tarpeen vielä 1–2 tunnin kuluttua riippuen vaikuttavasta aineesta, jonka vaikutus halutaan kumota (lyhyt- vai pitkävaikutteinen), annetusta annoksesta, antoajankohdasta ja antotavasta.

Nexodal 0,4 mg/ml voidaan antaa vaihtoehtoisesti infuusiona laskimoon, jos tiettyjen opioidien vaikutuksen kesto on pidempi kuin boluksena laskimoon annetun naloksonihydrokloridin vaikutusaika.

Infuusionopeus määritellään yksilöllisesti sen mukaan, millaisen vasteen potilas saa laskimoon annettuun bolusinjektioon ja laskimoon annettuun infuusioon (ks. kohta 6.6).

Lapset ja nuoret

Naloksonihydrokloridin aloitusannos on 0,01–0,02 mg/kg laskimoon 2–3 minuutin välein, kunnes saavutetaan tyydyttävä hengityksen ja tajunnantaso. Potilaan vasteesta, annoksesta ja annetun opiaatin vaikutuksen kestosta riippuen 1–2 tunnin välein annettavat lisäannokset voivat olla tarpeen. Lasten ja nuorten annostus voi vaihdella paikallisten hoitosuositusten mukaan.

Iäkkäät potilaat

Naloksonihydrokloridia on annettava varoen iäkkäille potilaille, jotka sairastavat jo ennestään sydän- ja verisuonitautia tai saavat mahdollisesti sydäntoksisia lääkkeitä, koska leikkauspotilailla on esiintynyt naloksonihydrokloridin annon jälkeen vakavia sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten kammiotakykardiaa ja kammioväriä.

Epäillyn akuutin opioidiylännöstyksen tai myrkytyksen diagnosointi ja hoito

Aikuiset

Aikuisten tavanomainen aloitusannos on 0,4–2 mg naloksonihydrokloridia laskimoon. Jos hengitystoiminta ei palaudu halutulle tasolle välittömästi laskimoon annetun injektion jälkeen, laskimoon annettava injektio voidaan uusida 2–3 minuutin välein. Naloksonihydrokloridi voidaan antaa myös lihakseen, jos sen antaminen laskimoon ei ole mahdollista.

Jos 10 mg:n naloksonihydrokloridiannoksella ei saada potilaan tilaa kohenemaan merkitsevästi, on syytä epäillä, että lama ei johdu pelkästään opioideista, vaan joko kokonaan tai osittain muista patologisista tiloista tai vaikuttavista aineista.

Lapset ja nuoret

Lasten tavanomainen aloitusannos on 0,01 mg naloksonihydrokloridia/painokilo (mg/kg) laskimoon. Jos tyydyttävää kliinistä vastetta ei saada, voidaan antaa suurempi lisäannos 0,1 mg/kg. Potilaasta riippuen, infuusio laskimoon voi myös olla tarpeen. Jos valmisteen antaminen laskimoon ei ole mahdollista, Nexodal 0,4 mg/ml voidaan antaa injektiona lihakseen (aloitusannos 0,01 mg/kg) useaan annokseen jaettuna.

Lasten ja nuorten annostus voi vaihdella paikallisten hoitosuositusten mukaan.

Vastasyntyneet, joiden äidit ovat saaneet opioideja

Tavanomainen annostus on 0,01 mg naloksonihydrokloridia painokiloa kohden (mg/kg) laskimoon. Jos hengitystoiminnot eivät palaudu tyydyttäväksi tällä annoksella, injektio voidaan uusida 2–3 minuutin välein. Jos valmisteen antaminen laskimoon ei ole mahdollista, Nexodal 0,4 mg/ml voidaan antaa myös injektiona lihakseen (aloitusannos 0,01 mg/kg).

Vastasyntyneiden annostus voi vaihdella paikallisten hoitosuositusten mukaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Nexodal 0,4 mg/ml –injektio-/infuusionestettä on annettava varoen potilaille, jotka ovat saaneet suuria opioidiannoksia tai jotka ovat fyysisesti riippuvaisia opioideista (myös opioidiriippuvaisten äitien vastasyntyneille vauvoille). Opioidivaikutuksen nopea ja täydellinen kumoaminen liian suurella Nexodal-annoksella voi edistää akuuttien vieroitusoireiden ilmaantumista. Hypertensiota, sydämen rytmihäiriöitä, keuhkoedeemaa ja sydämenpysähdyksiä on raportoitu. Tämä koskee myös näiden potilaiden vastasyntyneitä vauvoja.

Jos potilas saa tyydyttävän vasteen naloksonihydrokloridihoitoon, hänen tilaansa on seurattava tarkoin. Opioidien vaikutus voi olla pidempi kuin naloksonihydrokloridin, ja uusintainjektio voi olla tarpeen.

Potilaille leikkauksen jälkeen annetut liian suuret naloksonihydrokloridiannokset voivat johtaa analgesian selkeään kumoutumiseen, kiihtyneisyyteen ja verenpaineen kohoamiseen. Opioidivaikutuksen liian nopea kumoutuminen voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua, hikoilua ja takykardiaa.

Naloksonihydrokloridi ei tehoa muiden kuin opioidien aiheuttamaan keskushermostolamaan. Buprenorfiinin indusoiman hengityslaman kumoaminen voi jäädä epätäydelliseksi. Hengitystä on avustettava mekaanisesti, jos vaste ei ole täydellinen.

Naloksonia on annettava varoen potilaille, joilla on jo ennestään sydän- ja verisuonitauti tai jotka käyttävät suhteellisen sydäntoksisia lääkkeitä (esim. kalsiumkanavan salpaaajia, beetasalpaaajia, digoksiinia) (ks. kohta 4.8).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Yhdessä 1 ml:n liuosampullissa on 3,54 mg natriumia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Naloksonin vaikutus perustuu yhteisvaikutukseen opioidien ja opioidiantagonistien kanssa. Normaalilla annoksella naloksonilla ei ole yhteisvaikutuksia barbituraattien tai sedatiivisten valmisteiden kanssa. Tieto naloksonin yhteisvaikutuksista alkoholin kanssa ei ole yhtenäistä. Potilailla, joilla on sekä opioidien että alkoholin tai alkoholin aiheuttama myrkytystila, naloksonin vaikutuksen alkaminen voi hidastua.

Kun naloksonia annetaan potilaalle, joka on saanut kipulääkkeeksi buprenorfiinia, täydellinen analgesia voidaan palauttaa. Tämän vaikutuksen oletetaan johtuvan buprenorfiinin kaarenmuotoisesta annosvastekuvaajasta, jossa analgesia heikkenee (liian) suurilla annoksilla. Buprenorfiinin aiheuttama hengityslama kumoutuu kuitenkin vain rajallisesti.

Vakavaa hypertensiota on raportoitu, kun naloksonia on annettu klonidiinin yliannostuksen aiheuttamassa koomassa oleville potilaille.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja naloksonihydrokloridin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Naloksonihydrokloridi voi aiheuttaa vastasyntyneelle lapselle vieroitusoireita (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö naloksonihydrokloridi rintamaitoon eikä sitä ole tutkittu, vaikuttaako naloksonihydrokloridi imetettävään lapseen. Imettämistä on sen vuoksi vältettävä 24 tunnin ajan hoidon jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Kun potilaalle on annettu naloksonihydrokloridia opioidien vaikutuksen kumoamiseksi, hänelle on kerrottava, ettei hän saa ajaa mitään ajoneuvoa, käyttää koneita eikä ryhtyä mihinkään fyysistä tai henkistä ponnistelua vaativiin toimintoihin vähintään 24 tuntiin, koska opioidien vaikutus voi palautua.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset on ryhmitelty elinluokittain niiden esiintymistiheyden mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinaiset: allergiset reaktiot (nokkosihottuma, nuha, hengenahdistus, Quincken edeema), anafylaktinen sokki.

Hermosto

Yleiset: huimaus, päänsärky

Melko harvinaiset: vapina, hikoilu

Harvinaiset: kouristukset, jännittyneisyys

Naloksonihydrokloridin annon jälkeen on raportoitu harvoin kouristuskohtauksia, mutta syy-yhteyttä lääkevalmisteseeseen ei kuitenkaan ole vahvistettu. Leikkauksen jälkeen annettu suositeltua suurempi annos voi johtaa jännitystilojen kehittymiseen.

Sydän

Yleiset: takykardia

Melko harvinaiset: sydämen rytmihäiriöt, bradykardia

Hyvin harvinaiset: kammiovärinä, sydämenpysähdys

Verisuonisto

Yleiset: hypotensio, hypertensio

Hypotensiota, hypertensiota ja sydämen rytmihäiriöitä (myös kammioperäistä takykardiaa ja kammi-

värinää) on esiintynyt naloksonihydrokloridin käytön yhteydessä leikkauksen jälkeen. Kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia on esiintynyt leikkauksen jälkeen tavallisimmin sydän- ja verisuonitautia jo ennestään sairastavilla potilailla ja potilailla, jotka käyttävät samankaltaisia kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia aiheuttavia lääkkeitä.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinaiset: keuhkoedeema

Keuhkoedeemaa on esiintynyt myös, kun naloksonihydrokloridia on annettu leikkauksen jälkeen.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: pahoinvointi

Yleiset: oksentelu

Melko harvinaiset: ripuli, suun kuivuminen

Pahoinvointia ja oksentelua on raportoitu leikkauksen jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet suositeltua annosta suurempia annoksia. Syy-yhteyttä ei ole kuitenkaan vahvistettu ja oireet voivat myös olla merkki liian nopeasta opioidivaikutuksen kumoamisesta.

Iho ja ihonalainen kudosis

Hyvin harvinaiset: erythema multiforme

Yhdessä tapauksessa erythema multiforme parani pian naloksonihydrokloridin annon lopettamisen jälkeen.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: leikkauksen jälkeinen kipu

Melko harvinaiset: hyperventilaatio, suonen seinämän ärsytys (laskimoon tapahtuvan annon jälkeen)

Leikkauksen jälkeen annettu suositeltua suurempi annos voi johtaa kivun uusiutumiseen.

Nopea opioidivaikutuksen kumoaminen voi aiheuttaa hyperventilaatiota.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Käyttöaiheen ja laajan terapeuttisen indeksin johdosta yliannostusta ei ole odotettavissa.

Laskimoon annetut 10 mg:n naloksonihydrokloridikerta-annokset ja ihon alle kumulatiivisesti annetut annokset enintään 90 mg/vrk on siedetty hyvin ilman haittavaikutuksia tai laboratorioarvojen muutoksia.

Tähän mennessä ei tiedetä myrkytystapauksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antidootti

ATC-koodi: V03AB15

Naloksonihydrokloridi on spesifinen opioidiantagonisti, joka vaikuttaa kilpailemalla opioidireseptoreista. Naloksonilla on korkea affiniteetti opioidireseptoreihin, ja siksi se syrjäyttää sekä opioidiantagonistit, että osittaiset antagonistit.

Naloksonihydrokloridi ei estä hypnoottien eikä muiden ei-opioidien aiheuttamaa keskushermostolamaa eikä sillä ole agonistien tai morfiinin kaltaisia opioidiantagonistin ominaisuuksia. Suuretkin annokset (10-kertainen annos hoitoannokseen verrattuna) aiheuttivat vain merkityksettömän analgesian tai vähäistä uneliaisuutta. Hengityslamaa, psykotomimeettisiä vaikutuksia, verenkierron muutoksia tai mioosia ei havaittu.

Opioidien tai muiden opioidiantagonistien agonististen vaikutusten puuttuessa naloksonihydrokloridilla ei juurikaan ole farmakologisia vaikutuksia. Koska naloksonihydrokloridi, toisin kuin nalorfiini, ei pahenna muiden aineiden aiheuttamaa hengityslamaa, sitä voidaan käyttää erotusdiagnoosissa.

Naloksonihydrokloridin ei ole osoitettu aiheuttavan toleranssia tai fyysistä tai henkistä riippuvuutta. Opioidiriippuvuuden yhteydessä naloksonihydrokloridin anto lisää fyysisen riippuvuuden oireita.

Laskimoon annetun naloksonihydrokloridin farmakologiset vaikutukset ilmaantuvat tavallisesti kahden minuutin kuluessa.

Antagonistivaikutuksen kesto riippuu annoksesta, mutta se vaihtelee yleensä 45 minuutista 4 tuntiin.

Annoksen uusimisen tarve riippuu antagonisoitavan opioidin määrästä, tyypistä ja antotavasta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Naloksonihydrokloridi imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta, mutta sen ensikierron metabolia on huomattavaa ja se inaktivoituu nopeasti oraalisien annosten jälkeen. Vaikka lääkeaine on tehokas suun kautta annettuna, tarvittavat annokset täydellisen opioidiantagonismivaikutuksen aikaansaamiseksi ovat huomattavasti suurempia kuin parenteraalisesti annettaessa (hyötyosuus on noin 1/50 verrattuna parenteraaliseen antoon). Siksi naloksonihydrokloridi annetaan parenteraalisesti.

Jakaantuminen

Parenteraalisen annoksen jälkeen naloksonihydrokloridi jakaantuu nopeasti elimistön kudoksiin ja nesteisiin, etenkin aivoihin, koska lääkeaine on erittäin lipofiilinen. Seerumin enimmäispitoisuuksilla (15 minuuttia injektion jälkeen) pitoisuus aivoissa on 1,5-kertainen plasman pitoisuuteen nähden. Aikuisilla vakaan tilan jakaantumistilavuuden on raportoitu olevan noin 2 l/kg.

Proteiineihin sitoutuu 32–45 %.

Naloksonihydrokloridi läpäisee istukan helposti. Ei kuitenkaan tiedetä, erittyykö naloksonihydrokloridi rintamaitoon.

Biotransformaatio

Naloksonihydrokloridi metaboloituu nopeasti maksassa lähinnä konjugoitumalla glukuronihappoon ja dealkyloitumalla 6-ketoryhmän pelkistymisen avulla. Naloksonihydrokloridi ja sen metaboliitit erittyvät virtsaan (72 tunnin aikana 70 %).

Eliminaatio

Naloksonihydrokloridin puoliintumisaika plasmassa on parenteraalisen annoksen jälkeen lyhyt, noin 1–1,5 tuntia. Vastasyntyneillä puoliintumisaika plasmassa on noin 3 tuntia. Kokonaispuhdistuma elimistössä on 22 ml/min/kg.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Naloksonihydrokloridi osoittautui heikosti positiiviseksi Amesin mutageenisuustestissä ja ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuustestissä *in vitro* ja oli negatiivinen Kiinan hamsterin V79-solun HGPRT-mutageenisuusanalyysissä *in vitro* sekä rotan luuytimen kromosomipoikkeavuutta kuvaavassa tutkimuksessa *in vivo*.

Naloksonihydrokloridilla ei ole tähän mennessä tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Rotilla on ilmoitettu esiintyneen annosriippuvaisia muutoksia syntymänjälkeisessä hermoston ja käyttäytymisen kehityksen nopeudessa sekä poikkeavia löydöksiä aivoissa *in utero* –altistuksen jälkeen. Rotilla on lisäksi kuvattu tiineyden loppuvaiheen aikana tapahtuneen altistumisen jälkeen vastasyntyneiden kuolleisuuden lisääntymistä ja painon alenemista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Suolahappo, laimennettu (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Nexodal on yhteensopimaton sellaisten lääkemuotojen kanssa, jotka sisältävät bisulfiittia, metabisulfiittia, pitkäketjuisia tai molekyylipainoltaan raskaita anioneja. Yhteensopimaton myös emäksisten liuosten kanssa.

6.3 Kestoaika

Kolme vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika:
Lääkevalmiste on käytettävä heti.

Laimentamisen jälkeinen kesto aika:

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistetta ole saatettu käyttövalmiiksi valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyyppi I kirkas, väritön lasiampulli.

Yksi pakkaus sisältää kymmenen 1 ml:n ampullia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste on yhtä käyttökertaa varten. Hävitä käyttämätön liuos.

Tarkista lääkevalmiste silmämääräisesti ennen sen antamista.

Käytä valmiste vain, jos liuos on kirkasta ja väritöntä eikä siinä ole hiukkasia havaittavissa.

Jos Nexodal 0,4 mg/ml -injektio-/infuusioneste annetaan infuusion laskimoon, valmiste laimennetaan 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella tai 5-prosenttisellä glukoosiliuoksella.

Kun viisi ampullia Nexodal 0,4 mg/ml (2 mg) -injektio-/infuusionestettä laimennetaan 500 ml:aan, saadaan lopulliseksi pitoisuudeksi 4 mikrogrammaa/ml.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH

A-3002 Purkersdorf

Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

24260

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.10.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ 05.09.2019