

Valmisteyhteenveto

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mitomycin Substipharm 20 mg, injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten /virtsarakkoon

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine: mitomysiini

Yksi Mitomycin Substipharm 20 mg injektio- /infuusiokuiva-ainetta liuosta varten sisältää 20 mg mitomysiiniä. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen liuottamalla kuiva-aine 40 ml:aan injektioneesteisiin käytettävää vettä, yksi millilitra injektio-/infuusioainetta sisältää 0,5 mg mitomysiiniä. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen liuottamalla kuiva-aine 20 ml:aan liuotinta, yksi millilitra liuosta virtsarakkoon sisältää 1 mg mitomysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten, liuos virtsarakkoon

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mitomysiiniä käytetään kasvainten palliativiseen hoitoon.

Mitomysiini annetaan **laskimoon** joko ainoana solunsalpaajana tai yhdistettynä muuhun solunsalpaajahoitoon seuraavissa tapauksissa:

- pitkälle edennyt metastasoitunut mahasyöpä
- pitkälle edennyt ja/tai metastasoitunut rintasyöpä

Lisäksi mitomysiiniä annetaan **laskimoon** yhdistelmäsolunsalpaajahoitona seuraavissa tapauksissa:

- ei-pienisolainen keuhkoputken syöpä
- pitkälle edennyt haimasyöpä

Anto virtsarakkoon: pinnallisen virtsarakkosyövän uusiutumisen ehkäisyyn transuretraaliresektion jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Mitomysiiniä saavat käyttää vain tähän hoitomuotoon perehtyneet lääkärit, jos käyttö on ehdottoman välttämätöntä. Veriarvoja on seurattava jatkuvasti. On välttämätöntä, että injektio annetaan laskimoon. Jos lääkeainetta annetaan laskimon ulkopuolelle, ympäröivissä kudoksissa ilmenee laajamittaista nekroosia.

Ellei toisin ole määrätty, mitomysiini annostellaan seuraavasti:

Laskimoon

Monoterapiassa mitomysiiniä annetaan tavallisesti laskimoon bolusinjektiona. Suositusannos on 10 - 20 mg/m² kehon pinta-alaa kohti 6 - 8 viikon välein, 8 - 12 mg/m² kehon pinta-alaa kohti 3 - 4 viikon välein tai 5-10 mg/m² kehon pinta-alaa kohti 1-6 viikon välein hoito-ohjelmasta riippuen.

Yhdistelmähoidossa annostus on huomattavasti pienempi. Myelotoksisuusriskin kasvamisen vuoksi hyväksytyistä hoito-ohjelmista ei voida poiketa ilman erityistä syytä.

Anto virtsarakkoon

Intravesikaalisessa hoidossa virtsarakkoon instilloidaan viikoittain 20 - 40 mg mitomysiiniä, mikä vastaa 1 - 2 Mitomycin Substipharm 20 mg injektiopulloa liuotettuna 20 - 40 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä tai natriumkloridiliuosta (0,9 %). Intravesikaalisessa annossa virtsan pH-arvon on oltava yli 6.

Vaihtoehtoinen hoitosuositus uusiutuvien pinnallisten virtsarakkokasvainten ehkäisyyn on 4-10 mg (0,06-0,15 mg/kg) instilloituna virtsarakkoon virtsaputkikatetrin kautta 1 tai 3 kertaa viikossa.

Erityisväestöryhmät

Annosta on pienennettävä potilaille, jotka ovat saaneet mittavaa sytostaattihoitoa, myelosuppressiotapauksissa tai iäkkäille potilaille.

Mitomysiinin käytöstä 65 vuotta täyttäneille potilaille ei ole riittävästi kliinisiä tutkimustietoja.

Valmistetta ei saa käyttää munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Valmistetta ei suositella maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska tätä potilasryhmää koskevia tehokkuus- ja turvallisuustietoja ei ole.

Pediatriset potilaat

Mitomysiinin tehokkuutta ja turvallisuutta lapsille ei ole varmistettu.

Antotapa

Liutuksen jälkeen mitomysiini on tarkoitettu annettavaksi laskimoinjektiona tai -infuusiona tai instillaationa virtsarakkoon. Käyttövalmiin liuoksen käyttö vain osittain myös mahdollista.

Käyttövalmiin injektio- tai infuusioliuoksen valmistaminen

Yhden Mitomycin Substipharm 20 mg injektiopullon sisältö liuotetaan 40 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä pyörittelemällä.

Jos kuiva-aine ei liukene välittömästi, anna sen levätä huoneenlämmössä kunnes se on täysin liuennut. Injektiopullon sisällön on liuettava kirkkaaksi liuokseksi 2 minuutin kuluessa.

Laskimoinfuusiota varten Mitomycin Substipharm 20 mg, joka on liuotettu 40 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, voidaan laimentaa edelleen isotoniseen natriumkloridi-infuusionesteeseen pitoisuuteen 20 - 40 mikrogrammaa mitomysiiniä/ml.

Käyttövalmiin intravesikaalisen liuoksen valmistaminen

1 - 2 Mitomycin Substipharm 20 mg -injektiopullon sisältö (joka vastaa 20-40 mg mitomysiiniä) liuotetaan 20 - 40 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä tai natriumkloridiliuosta (0,9 %).

Huomioitavaa

- Mitomycin Substipharm 20 mg -valmistetta ei saa käyttää sekainjektioissa.
- Muut injektio- tai infuusionesteet on annettava erikseen.
- Injektio on ehdottomasti annettava laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Imetys

Systeeminen hoito

Pansytopenia tai pelkkä leukopenia/trombopenia, verenvuototaipumus ja akuutit infektiot ovat absoluuttisia vasta-aiheita.

Keuhkokuuleetusta vähentävät tai heikentävät häiriöt, heikentynyt munuaisten toiminta, heikentynyt maksan toiminta ja/tai heikko yleisterveydentila ovat suhteellisia vasta-aiheita. Ajallinen yhteys säde- tai muuhun sytostaattihoitoon voi myös olla vasta-aihe.

Intravesikaalinen hoito

Virtsarakon seinämän puhkeaminen on absoluuttinen vasta-aihe.

Kystiitti on suhteellinen vasta-aihe.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska mitomysiinillä on toksisia vaikutuksia luuytimeen, muita myelotoksisia hoitomuotoja (erityisesti muita sytostaatteja ja sädehoitoa) on käytettävä varoen, jottei myelosuppression riski kasvaisi enempää.

Injektio on ehdottomasti annettava laskimoon. Jos lääkeainetta annetaan laskimon ulkopuolelle, ympäröivissä kudoksissa ilmenee laajamittaista nekroosia. Nekroosin välttämiseksi annetaan seuraavat suositukset:

- Anna injektio aina käsivarren suuriin laskimoihin.
- Älä anna injektiota suoraan laskimoon, vaan mieluummin infuusioletkuun, jossa neste valuu hyvin ja turvallisesti.
- Ennen poistoa keskuslaskimokatetrasta huuhtele kanyylia muutaman minuutin ajan infuusiolla mitomysiini jäämien poistamiseksi.

Ekstravasatiotapauksissa suositellaan alueen välitöntä infiltraatiota 8,4 % natriumbikarbonaattiliuoksella, minkä jälkeen annetaan injektiona 4 mg deksametasonia. 200 mg:n systeemisestä B₆-vitamiini-injektioista saattaa olla hyötyä vaurioituneiden kudosten uudelleenkasvulle.

Pitkäaikainen hoito saattaa johtaa luuytimen kumulatiiviseen toksisuuteen. Luuydinsuppressio voi ilmetä viiveellä ja olla voimakkaimmillaan 4-6 viikon jälkeen, akkumuloitua pitkittyneen käytön jälkeen ja vaatii siksi annoksen yksilöllistä säätöä.

Läkkäillä potilailla fysiologiset toiminnot ovat heikentyneet ja luuydinlama viivästynyt. Näille potilaille mitomysiiniä on annettava erityistä varovaisuutta noudattaen ja potilaiden tilaa tarkasti seuraten.

Ihmisillä mitomysiini on mutageeninen ja mahdollisesti karsinogeeninen. Vältä aineen joutumista iholle ja limakalvoille.

Hoito on lopetettava välittömästi, jos potilaalla ilmenee keuhko-oireita, joita ei voida liittää taustalla olevaan sairauteen. Keuhkotoksisuutta voidaan hoitaa hyvin steroideilla.

Hoito tulee lopettaa välittömästi myös silloin, kun potilaalla ilmenee hemolyysin oireita tai merkkejä munuaisten toimintahäiriöistä (nefrotoksisuus).

Mikroangiopaattista hemolyyttistä anemiaa on havaittu > 30 mg mitomysiiniannoksilla/m² kehon pinta-alaa kohti. Munuaisten toiminnan tiivis seuranta on suositeltavaa.

Uudet tutkimuslöydökset viittaavat siihen, että hoitokokeilu voi olla sopiva poistamaan immuunikomplekseja, joilla näyttää olevan merkittävä tehtävä stafylokokkiproteiini A:n aiheuttamien oireiden käynnistymisessä.

Samanaikaisesti muilla syöpälääkkeillä hoidetuilla potilailla on raportoitu akuuttia leukemiasa (joissakin tapauksissa preleukemisen vaiheen jälkeen) ja myelodysplastista oireyhtymää.

Suositteluja tutkimuksia ja turvatoimia laskimoon annon yhteydessä:

Ennen hoidon alkua

- Täysi verenkuvaa
- Keuhkojen toimintatutkimus, jos epäillään aiempaa keuhkojen toimintahäiriötä
- Munuaisten toimintatutkimus vajaatoiminnan poissulkemiseksi
- Maksan toimintatutkimus vajaatoiminnan poissulkemiseksi

Hoidon aikana

- Säännölliset verikokeet
- Munuaisten toiminnan tiivis seuranta

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Myelotoksiset yhteisvaikutukset muiden luuydintoksisuutta aiheuttavien hoitomuotojen (erityisesti muiden sytotoksisten lääkevalmisteiden ja sädehoidon kanssa) ovat mahdollisia.

Yhteiskäyttö vinka-alkaloidien tai bleomysiinin kanssa saattaa voimistaa keuhkotoksisuutta.

Hemolyytis-ureemisen oireyhtymän riskin kohoamisesta on ilmoitettu potilailla, jotka saavat mitomysiinin kanssa samanaikaisesti fluorourasiilia tai tamoksifeenia.

Eläinkokeissa pyridoksiinihydrokloridi (B₆-vitamiini) johti mitomysiinin tehon häviämiseen.

Mitomysiinihoidon aikana ei saa antaa eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita.

Mitomysiini saattaa voimistaa Adriamycinin (doksorubisiini) sydäntoksisuutta.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Mitomysiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mitomysiinillä on mutageeninen, teratogeeninen ja karsinogeeninen vaikutus ja se saattaa häiritä alkionkehitystä. Mitomysiiniä ei saa käyttää raskauden aikana. Mikäli raskaana olevan potilaan hoito on elintärkeää, on tehtävä konsultaatio, jossa selvitetään hoitoon liittyvien, lapselle haitallisten vaikutusten riski.

Imetys

On oletettavaa, että mitomysiini erittyy rintamaitoon. Mutageenisten, teratogeenisten ja karsinogeenisten vaikutustensa vuoksi mitomysiiniä ei saa käyttää imetyksen aikana, minkä vuoksi Mitomycin Substipharmin on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys / Ehkäisy naisilla ja miehillä

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee huolehtia ehkäisystä kemoterapian aikana ja enintään 6 kk sen jälkeen tai pidättäytyä yhdynnästä.

Mitomysiini vaikuttaa haitallisesti perimään. Mitomysiinillä hoidettavia miehiä kehoitetaan olemaan siittämättä lasta hoidon aikana ja enintään 6 kk sen jälkeen sekä tiedustella mahdollisuutta sperman

säilyttämiseen ennen hoidon aloittamista, koska mitomysiinihoito saattaa aiheuttaa peruuttamatonta hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ohjeenmukaisesti käytettynäkin nämä lääkevalmisteet saattavat aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua sekä hidastaa reaktiokykyä siinä määrin, että ajokyky ja koneiden käyttökyky heikkenevät. Ajokyky ja koneiden käyttökyky heikkenevät vielä enemmän alkoholin käytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu alla esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokan mukaisesti.

Esiintymistiheydet ovat seuraavat:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tai tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin)

Mahdolliset haittavaikutukset systeemisen hoidon aikana

Systeemisesti annetun mitomysiinin yleisimmät haittavaikutukset ovat ruoansulatuselimistön oireet kuten pahoinvointi ja oksentelu, luuydinsuppressio ja leukopenia ja useimmin dominantti trombosytopenia. Luuydinsuppressiota esiintyy jopa 65 prosentilla potilaista.

Jopa 10 %:lla potilaista voidaan odottaa vakavaa elintoksisuutta kuten interstitiaalista keuhkokuumetta tai nefrotoksisuutta.

Mitomysiini saattaa olla maksatoksinen.

Veri ja imukudos	<u>Hyvin yleinen</u> Luuydinsuppressio, leukopenia, trombosytopenia <u>Harvinainen</u> Hengenvaarallinen infektio, sepsis, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	<u>Hyvin harvinainen</u> Vakava allerginen reaktio
Sydän	<u>Harvinainen</u> Sydämen vajaatoiminta aiemman antrasykliinihoidon jälkeen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Yleinen</u> Interstitiaalinen keuhkokuume, dyspnea, yskä, hengenahdistus <u>Harvinainen</u> Pulmonaarinen hypertensio, <i>keuhkojen veno-okklusiivinen tauti (PVOD)</i>
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Pahoinvointi, oksentelu <u>Melko harvinainen</u> Mukosiitti, stomatiitti, ripuli, anoreksia
Maksa ja sappi	<u>Harvinainen</u> Maksan toimintahäiriö, transaminaasiarvojen kohoaminen, keltaisuus, maksan veno-okklusiivinen sairaus (VOD)
Iho ja ihonalainen kudos	<u>Yleinen</u>

	<p>Eksanteema, allerginen ihottuma, kosketusdermatiitti, palmaaris-plantaarinen eryteema</p> <p><u>Melko harvinainen</u></p> <p>Alopesia</p> <p><u>Harvinainen</u></p> <p>Yleistynyt eksanteema</p>
Munuaiset ja virtsatiet	<p><u>Yleinen</u></p> <p>Munuaisten toimintahäiriö, seerumin kreatiniinin nousu, glomerulopatia, nefrotoksisuus</p> <p><u>Harvinainen</u></p> <p>Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS) (johtaa yleensä kuolemaan), mikroangiopaattis-hemolyyttinen anemia (MAHA-oireyhtymä)</p>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<p><u>Yleinen</u></p> <p>Ekstravasaaation jälkeen: Selluliitti, kudoksetekroosi</p> <p><u>Melko harvinainen</u></p> <p>Kuume</p>

Mahdolliset haittavaikutukset intravesikaalisen hoidon aikana

Iho ja ihonalainen kudos	<p><u>Yleinen</u></p> <p>Kutina, allerginen ihottuma, kosketusdermatiitti, palmaaris-plantaarinen eryteema</p> <p><u>Harvinainen</u></p> <p>Yleistynyt eksanteema</p>
Munuaiset ja virtsatiet	<p><u>Yleinen</u></p> <p>Kystiitti (mahdollisesti hemorraginen), dysuria, nokturia, pollakisuria, hematuria, virtsarakon seinämän paikallinen ärsytys</p> <p><u>Hyvin harvinainen:</u></p> <p>nekrotisoiva kystiitti, allerginen (eosinofiilinen) kystiitti, vievän virtsanjohtimen stenoosi, virtsarakon tilavuuden pieneneminen, rakonseinämän kalsifikaatio ja rakonseinämän fibroosi.</p>

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

Yliannostustapauksissa voidaan odottaa vakavaa myelotoksisuutta tai jopa myeloftiisia. Täysi kliininen vaikutus näkyy vasta noin 2 viikon jälkeen.

Ajanjakso, jonka aikana leukosyyttien määrä laskee matalimpaan arvoonsa, voi olla 4 viikkoa. Mikäli yliannostusta epäillään, potilaan veriarvoja on seurattava tiiviisti pitkän aikaa.

Tehokkaita vasta-aineita ei ole, joten kaikkien antojen aikana on noudatettava erittäin suurta varovaisuutta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, muut sytotoksiset antibiootit
ATC-koodi: L01DC03

Mitomysiini on antibiootti ja alkyloiva solunsalpaaja.

Mitomysiini on antibiootti, joka on eristetty *Streptomyces caespitosus* -kannasta, jolla on syöpää tuhoava vaikutus.

Lääkevalmisteessa se on inaktiivisessa muodossa. Aktivoituminen kolmitoimiseksi alkyloivaksi aineeksi on nopeaa joko fysiologisessa pH:ssa, kun NADPH:ta on seerumissa tai solun sisällä, miltei kaikissa elimistön soluissa aivoja lukuun ottamatta, koska mitomysiini ei läpäise veri-aivoestettä. Kolme alkyloivaa radikaalia ovat peräisin atsiridiini- ja uretaaniryhmän kinonista. Vaikutusmekanismi perustuu etupäässä DNA:n (vähemmässä määrin RNA:n) alkylaatioon ja DNA-synteesin estoon. DNA-vaurio korreloi kliinisen tehon kanssa ja se on pienempi resistenteissä kuin herkissä soluissa. Muiden alkyloivien aineiden tavoin proliferoivat solut vaurioituvat enemmän kuin solusyklin lepovaiheessa (G₀) olevat. Lisäksi etenkin suuremmilla annoksilla erittyy vapaita peroksidiradikaaleja, mikä johtaa DNA:n katkeamiseen. Peroksidiradikaalien vapautuminen liittyy haittavaikutusten elinspesifiseen esiintyvyyteen.

5.2 Farmakokineetiikka

Sen jälkeen, kun laskimoon on annettu 10 - 20 mg/m² mitomysiiniä, plasman maksimipitoisuuksiksi on mitattu 0,4 - 3,2 mikrog/ml. Biologinen puoliintumisaika on lyhyt, 40–50 minuuttia. Seerumipitoisuudet laskevat biekspontiaalisesti: aluksi jyrkästi ensimmäisten 45 minuutin aikana, sen jälkeen hitaammin.

Noin 3 tunnin kuluttua seerumipitoisuudet ovat yleensä laskeneet alle havaitsemisrajan. Mitomysiini hajoaa ja poistuu pääasiassa maksan kautta. Vastaavasti korkeita mitomysiinipitoisuuksia on löydetty sappirakosta. Munuaisilla on vähän merkitystä mitomysiinin poistumiseen.

Intravesikaalisessa hoidossa mitomysiiniä imeytyy mitättömän pieniä määriä. Systeemistä vaikutusta ei kuitenkaan voida kokonaan sulkea pois.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä mitomysiini on toksista kaikille proliferoiville kudoksille, etenkin luuytimen ja maha-suolikanavan limakalvosoluille ja johtaa spermiogeneesin estymiseen.

Mitomysiinillä on mutageenisia, karsinogeenisiä ja teratogeenisiä vaikutuksia, jotka voidaan osoittaa vastaavissa koeasetelmissa.

Paikallinen toleranssi

Mitomysiini aiheuttaa vaikeaa nekroosia, jos sitä injektoidaan laskimon ulkopuolelle tai jos sitä vuotaa ympäröivään kudokseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli

36 % vetykloorihappo ja natriumhydroksidi pH:n säätöön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhteensopimattomuuksia esiintyy voimakkaasti happamien ja emäksisten aineiden kanssa. Käyttövalmiiksi saatetun mitomysiiniliuoksen optimaalinen pH-arvo on 7,0.

6.3 Kesto aika

Injektio-/infuusiokuiva-ainetta liuosta varten tai intravesikaalista käyttöä varten sisältävät injektio-pullot: 3 vuotta

Käyttövalmis liuos:

Käytä vain kirkasta liuosta.

Injektio-pullojen sisältö on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys huoneenlämmössä ja valolle alttiina on

- 1 tunti (liuottimena injektioneesteisiin käytettävä vesi)
- 2 tuntia (liuottimena 9 mg/ml natriumkloridiliuos (0,9 %))

Kaikki käyttövalmiiksi saatetut liuokset on käytettävä välittömästi!

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä injektio-pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

1 ruskea lasinen injektio-pullo (Ph. Eur., tyyppi I)

5 ruskeaa lasista injektio-pulloa (Ph. Eur., tyyppi I)

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Noudata sytotoksisten lääkevalmisteiden hävittämisestä annettuja varotoimia.

Käyttövalmiiksi saatettu liuos on säilytettävä jääkaapissa valolta suojattuna.

Ennen käyttövalmiiksi saatetun liuoksen käyttöä se on lämmitettävä huoneen- tai kehonlämpöiseksi.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Substipharm
24 Rue Erlanger
75016 Paris
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

29619

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN PÄIVÄMÄÄRÄ

21.03.2014/07.01.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.8.2019