

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alkeran 2 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Melfalaani 2 mg.

Apuaineet, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia. Ne ovat pyöreitä (Ø 6,5 mm) ja kaksoiskuperia; toisella puolella kaiverrus GX EH3 ja toisella A.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Multippeli myelooma, pitkälle edennyt ovarioadenokarsinooma, seminoma generalisata.

4.2. Annostus ja antotapa

Koska melfalaani on myelosuppressiivinen aine, tiheät veriarvojen mittaukset ovat olennaisia hoidon aikana ja annosta lykätään tai säädetään tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Melfalaanin imeytyminen vaihtelee yksilöiden välillä. Annosta voidaan joutua varovaisesti nostamaan, kunnes myelosuppressio havaitaan. Näin varmistetaan se, että vaikuttavan aineen riittävä hoidollinen lääkeainepitoisuus saavutetaan. Melfalaanitabletit on nieltävä kokonaisina.

Annostus

Multippeli myelooma

Tyypillinen annos on 0,15 mg/painokiloa kohden/vrk jaettuna useampaan annokseen, neljän päivän ajan; tämä toistetaan kuuden viikon välein. On kuitenkin käytetty useita erilaisia annoskaavioita ja sen vuoksi on syytä tutustua alan kirjallisuuteen yksityiskohtien selvittämiseksi.

Melfalaanin antaminen yhdessä prednisonin kanssa voi olla tehokkaampaa kuin pelkän melfalaanin antaminen. Kombinaatiota annetaan yleensä vaihtovuoroisesti . Hoidon jatkaminen hoitoon vastanneille potilaille yli vuoden ajan ei näytä parantavan hoitotulosta.

Levinnyt ovarioadenokarsinooma

Tyypillinen annos on 0,2 mg/painokiloa kohden/vrk viiden päivän ajan; tämä toistetaan joka

neljäs - joka kahdeksas viikko, tai kun perifeerinen verenkuvaa on toipunut .

Koska melfalaanin jatkuva käyttö voi johtaa vakavaan myelosuppressioon, on erittäin tärkeää, että verenkuvaa seurataan säännöllisesti koko hoidon ajan ja lääkkeen antaminen keskeytetään tai annosta pienennetään tarpeen mukaan.

Pediatriset potilaat

Melfalaanin käyttö lapsille, käyttäen tavanomaista annostelua, on harvoin indikoitua eikä annossuosituksia voida antaa.

Iäkkäät

Tätä potilasryhmää koskevaa erityistietoa ei ole, vaikka melfalaania annetaan usein vanhuksille tavanomaisina annoksina.

Heikentynyt munuaistoiminta

Alkeranin puhdistuma, joka muutenkin vaihtelee henkilöstä toiseen, on heikompaa potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (katso kohta 4.4). Olemassa olevan farmakokineettisen tiedon perusteella ei voida antaa selkeitä annoksen alentamissuosituksia annosteltaessa melfalaanitabletteja potilaille, joilla on heikentynyt munuaistoiminta, mutta on perusteltua antaa alussa pienempiä annoksia, kunnes potilaan sietokyky on selvitetty.

4.3. Vasta-aiheet

- Myelosuppressio (kemoterapia, sädehoito).
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Sytostaatteja ei saa antaa raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.
- Imetys.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Melfalaani on sytostaatti, joka luetaan alkyloivien aineiden luokkaan. Vain sellaisten lääkkeiden tulee määrätä melfalaania, joilla on aikaisempaa kokemusta vastaavien aineiden käytöstä malignien tautien hoidossa.

Immunisointi eläviä organismeja sisältävällä rokotteella saattaa johtaa infektiin potilaissa, joiden immuunipuolustus on heikentynyt. Eläviä, heikennettyjä organismeja sisältävien rokotteiden käyttöä ei siksi suositella.

Seuranta

Melfalaani on myelosuppressiivien aine. Liiallisen myelosuppression ja korjautumattoman luuydinplasian välttämiseksi on oleellista, että verenkuvaa seurataan usein hoidon aikana ja tarvittaessa annosta siirretään tai pienennetään.

Veriarvot voivat laskea vielä sen jälkeen, kun hoito on lopetettu . Sen vuoksi hoito on lopetettava välittömästi, kun havaitaan merkkejä liian suuresta leukosyyttien tai verisolujen määrän laskusta.

Melfalaania on lisääntyneen luuydintoksisuusvaaran vuoksi annettava varoen potilaille, jotka ovat vastikään saaneet muuta kemoterapiaa tai sädehoitoa.

Heikentynyt munuaistoiminta

Melfalaanin poistuminen voi vähentyä potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt ja joilla voi myös olla ureemista luuytimen suppressiota. Annoslasku voi siksi olla tarpeen (ks. kohta 4.2), ja näitä potilaita on seurattava tarkasti.

Mutageenisuus

Potilailla, joita on hoidettu melfalaanilla on havaittu kromosomipoikkeavuuksia.

Karsinogeenisuus (uudet primaarikasvaimet)

Akuutti myeloinen leukemia (AML) ja myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)

Kuten muutkin alkyloivat aineet, melfalaanin on raportoitu aiheuttavan leukemiaa, erityisesti iäkkäillä potilailla pitkään jatkuneen yhdistelmähoidon ja sädehoidon jälkeen. Akuutin leukemian esiintymistä on raportoitu tapauksissa, joissa melfalaania on käytetty amyloidoosisen, malignin melanooman, multippelin myelooman, makroglobulinemian, kylmä-agglutiniinisyndrooman ja ovariokarsinooman hoitoon.

Verrattaessa alkyloivia aineita saaneita munasarjasyöpäpotilaita sellaisiin, jotka eivät saaneet niitä, havaittiin, että alkyloivien aineiden, kuten melfalaanin, käyttö lisäsi merkittävästi akuutin leukemian esiintyvyyttä.

Ennen hoidon aloittamista leukemogeenistä riskiä (AML ja MDS) pitää verrata mahdollisiin hoidosta koituviin etuihin etenkin, jos harkitaan melfalaanin käyttöä yhdessä talidomidin tai lenalidomidin ja prednisonin kanssa. Syynä on se, että näiden yhdistelmähoitojen on osoitettu lisäävän leukemogeenistä riskiä. Lääkärin on siksi tutkittava potilas tavallisin arviointimenetelmin ennen hoitoa, hoidon aikana ja sen jälkeen, jotta syöpä voidaan havaita ajoissa ja tarvittaessa aloittaa siihen hoito.

Kiinteät kasvaimet

Alkyloivien aineiden käyttöön on liittynyt uusien primaarikasvainten kehittymistä. Melfalaanin yhteiskäyttöön etenkin lenalidomidin ja prednisonin kanssa, sekä vähemmässä määrin talidomidin ja prednisonin kanssa, on liittynyt suurentunut uusien kiinteiden primaarikasvainten riski iäkkäillä potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma.

Potilaiden ominaisuudet (esim. ikä, etninen tausta), ensisijainen käyttöaihe ja hoitoon liittyvät tekijät (esim. sädehoito, elinsiirrot) sekä ympäristön riskitekijät (esim. tupakointi) pitää arvioida ennen kuin potilas käyttää melfalaania.

Ehkäisy

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä ei suositella, koska potilailla, jotka käyttävät melfalaania yhdistelmänä lenalidomidin ja prednisonin kanssa tai yhdistelmänä talidomidin ja prednisonin tai deksametasonin kanssa, on suurentunut laskimotromboemolian riski. Jos potilas käyttää parhaillaan yhdistelmäehkäisytabletteja, hänen pitää siirtyä käyttämään jotakin muuta luotettavaa ehkäisy menetelmää (esim. ovulaation estävät, pelkkää progestiinia [kuten desogestreeliä] sisältävät ehkäisytabletit, estemenetelmä tms.). Laskimotromboemoliariski

jatkuu 4–6 viikon ajan yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisen jälkeen.

Muut varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet (tromboemboliset tapahtumat)

Melfalaanin käyttöön yhdistelmänä lenalidomidin ja prednisonin kanssa tai yhdistelmänä talidomidin ja prednisonin tai deksametasonin kanssa liittyy suurentunut laskimotromboemolian riski. Tromboosiprofylaksiaa on annettava vähintään 5 ensimmäisen hoitokuukauden ajan etenkin potilaille, joilla on useampia tromboosin riskitekijöitä. Päätös antitromboottisiin suoja toimiin ryhtymisestä on tehtävä sen jälkeen, kun yksittäisen potilaan perusriskitekijät on arvioitu huolella (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Jos potilaalla on jokin tromboembolinen tapahtuma, hoito pitää keskeyttää ja normaali antikoagulaatiohoito alottaa. Kun potilaan tila on stabiloitu antikoagulaatiohoidolla ja tromboembolisen tapahtuman mahdolliset komplikaatiot on hoidettu, hyöty-riskiarviosta riippuen potilaalle voidaan alkaa uudestaan antaa alkuperäisannoksen mukainen määrä melfalaania yhdessä lenalidomidin ja prednisonin tai talidomidin ja prednisonin tai deksametasonin kanssa. Potilaan on jatkettava antikoagulaatiohoitoa melfalaanihoitojakson ajan.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eläviä organismeja sisältävät rokotteet

Eläviä, heikennettyjä organismeja sisältävien rokotteiden antoa ei suositella potilaille, joiden immuunipuolustus on heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Nalidiksiinihappo

Nalidiksiinihappo yhdessä korkea-annoksisen iv-melfalaanin kanssa on aiheuttanut lapsipotilaiden kuolemia, joissa välittömänä kuolinsyynä on ollut hemorraaginen enterokoliitti.

Busulfaani

Kun pediatria potilaita on hoidettu busulfaani-melfalaaniyhdistelmällä, on raportoitu, että melfalaanin anto alle 24 tuntia viimeisen suun kautta annetun busulfaaniannoksen jälkeen voi vaikuttaa toksisuuksien kehittymiseen.

Siklosporiini

Munuaisten toiminnan heikkenemistä on kuvattu luuytimensiirtopotilailla, jotka saivat esihoitona korkea-annoksista iv-melfalaania ja myöhemmin siklosporiinia käänteishyljinnän estämiseen .

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Melfalaanin teratogeenista potentiaalia ei ole tutkittu. Sen mutageeniset ominaisuudet ja rakenteellinen samankaltaisuus teratogeenisiin yhdisteisiin huomioiden on mahdollista, että melfalaani voi aiheuttaa synnynnäisiä poikkeamia lääkeaineella hoidettavien potilaiden lapsissa.

Melfalaanin käyttöä pitää mahdollisuuksien mukaan välttää raskauden ja erityisesti ensimmäisen kolmanneksen aikana. Jokaisessa yksittäisessä tapauksessa mahdollista riskiä

sikiölle on verrattava äidin mahdollisesti saamaan hyötyyn.

Kuten kaikkien sytotoksisten kemoterapioiden yhteydessä, riittäviä ehkäisykeinoja on käytettävä, kun kumpi tahansa partnereista saa melfalaanihoitoa.

Imetys

Melfalaania käyttävät äidit eivät saa imettä.

Hedelmällisyys

Melfalaani aiheuttaa munasarjojen toiminnan heikentymistä naisilla, joilla ei ole ollut vaihdevuosisia, aiheuttaen amenorreaa merkittäväällä määrällä potilaita.

Joidenkin eläinkokeiden perusteella on osoitettu että melfalaani voi vaikuttaa negatiivisesti spermatogeneesiin (ks. kohta 4.3). Siksi on mahdollista, että melfalaani voi aiheuttaa tilapäistä tai pysyvää steriliteettiä miespuolisissa potilaissa. Melfalaanihoitoa saaville miehille suositellaan, että he eivät siitä lasta hoidon aikana ja kuusi kuukautta sen jälkeen ja että he keskustelevat sperman keräämisestä ennen hoidon aloittamisesta johtuen melfalaanihoidon mahdollisesti aiheuttamasta pysyvästä steriliteetistä.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että melfalaani voi olla letaalisti embryotoksinen ja sitä on pidettävä potentiaalisesti teratogeenisena. Sen vuoksi on mahdollista, että melfalaani aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia sillä hoidettujen potilaiden jälkeläisissä.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei tietoja.

4.8. Haittavaikutukset

Alkeranille ei ole uudenaikaista kliinistä dokumentaatiota, jota voisi käyttää haittavaikutusten frekvenssien arvioinnissa. Haittavaikutusten insidenssi voi vaihdella käyttöaiheesta ja annoksesta sekä samanaikaisesti annetuista terapeuttisesti vaikuttavista aineista riippuen.

Haittavaikutusten esiintyvyys on luokiteltu seuraavasti: Hyvin yleiset: $>1/10$, yleiset: $>1/100$ - $<1/10$, melko harvinaiset: $>1/1000$ - $<1/100$, harvinaiset: $>1/10\ 000$ - $<1/1000$, hyvin harvinaiset: $<1/10\ 000$, tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Hyvälaatuiset, pahanlaatuiset ja määritlemättömät neoplasmat (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Tuntematon	Toissijainen, akuutti myeloinen leukemia ja myelodysplastinen oireyhtymä (katso kohta 4.4)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Luuytimen toiminnan väheneminen, joka johtaa leukopeniaan, tromosytopeniaan ja anemiaan
	Harvainen	Hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Harvainen	Yliherkkyys ¹ (katso kohta Iho ja ihonalainen kudos)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Interstitiaalinen keuhkosairaus ja keuhkofibroosi (mukaan lukien kuolemantapauksia)
Ruoansulatusjärjestelmä	Hyvin yleinen	pahoinvointi ² , oksentaminen ² ja ripuli; suutulehdus korkeilla annoksilla
	Harvinainen	Suutulehdus tavallisilla annoksilla
Maksa ja sappi	Harvinainen	Maksan toimintahäiriöt maksan toimintotestien epänormaaliuksista klinisiin tapahtumiin, kuten hepatiittiin ja keltatautiin
Ihon ja ihonalainen kudokset	Hyvin yleinen	Hiustenlähtö suurilla annoksilla
	Yleinen	Hiustenlähtö tavallisilla annoksilla
	Harvinainen	Makulopapulaarinen ihottuma ja pruritus (katso Immuniijärjestelmä)
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Veren kohonnut ureapitoisuus ³
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Amenorrea ja azoospermia
Verisuonisto ⁴	Tuntematon	Syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume

1. Melfalaanin aiheuttamia allergisia reaktioita, kuten urtikariaa, edeemaa, ihottumaa ja anafylaktista shokkia on raportoitu epätavallisina reaktioina alkuannostuksen, toistuvan annostuksen ja erityisesti laskimonsisäisen annostuksen yhteydessä. Näihin tapahtumiin liittyviä sydämen pysähdyksiä on myös raportoitu harvoin.
2. Ruoansulatuskanavaan kohdistuvia vaikutuksia, kuten pahoinvointia ja oksentelua, on raportoitu jopa 30 %:lla potilaista tavanomaisilla melfalaaniannoksilla.
3. Munuaisvaurioista kärsivien myeloomapotilaiden veren ureapitoisuuden on havaittu kohoavan tilapäisesti huomattavan paljon melfalaanihoidon alkuvaiheessa.
4. Kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia, jotka liitetään melfalaanin yhteiskäyttöön talidomidin ja prednisonin tai deksametasonin kanssa ja vähemmässä määrin melfalaanin yhteiskäyttöön lenalidomidin ja prednisonin kanssa, ovat muun muassa seuraavat: syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Oireet ja merkit

Gastrointestinaalioireet, mm. pahoinvointi, oksentelu ja ripuli ovat todennäköisimmät akuutin, oraalisen yliannostuksen ensioireet. Tärkein toksinen vaikutus on luuytimen suppressio, joka johtaa leukopeniaan, trombosytopeniaan ja anemiaan.

Hoito

Yleisiä tukihoitoja, yhdessä sopivien veren- ja verisolujensiirtojen kanssa, tulee antaa tarvittaessa ja on syytä harkita sairaalaan ottoa, tulehduksilta suojaavien lääkkeiden antamista sekä hematologisten kasvutekijöiden käyttämistä.

Melfalaanille ei ole spesifistä vasta-ainetta. Verenkuva on seurattava tarkoin vähintään neljän viikon ajan yliannostuksen jälkeen, kunnes toipumisesta on merkkejä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset ja immuno-moduloivat aineet, antineoplastiset aineet, alkyloivat aineet, typpisinappikaasuanalogit, ATC-koodi: L01AA03.

Melfalaani on kaksitehoinen alkyloiva aine. Kummastakin bis-2-kloorietyyliryhmästä muodostuvat hiiliyhdisteet mahdollistavat alkylaation muodostamalla kovalenttisen sidoksen guaniinin 7-typen kanssa, liittäen kaksi DNA-rihmaa ristikkäin ja siten estäen solujen lisääntymisen.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Oraalinen annoksen jälkeen melfalaanin imeytyminen on hyvin vaihtelevaa. Tämä koskee sekä aikaa, joka kuluu ennen kuin lääke havaitaan plasmassa, että lääkkeen huippupitoisuutta plasmassa.

Keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus vaihteli tutkimuksissa 56 %:sta 85 %:iin. Myeloablatiiviseen hoitoon liittyy suuria imeytymisvaihteluita ja näissä tilanteissa melfalaani voidaan antaa laskimoon.

Kun 18 potilaalle annettiin 0,2 - 0,25 mg/painokilo melfalaania suun kautta, maksimipitoisuudet plasmassa (jotka vaihtelivat 87 ja 350 ng/ml välillä) saavutettiin 0,5 - 2,0 tunnissa.

Melfalaanin antaminen heti ruuan jälkeen hidasti huippupitoisuuksien saavuttamista plasmassa ja pienensi AUC:tä 39 - 54 %.

Jakautuminen

Melfalaani läpäisee veriaivoesteen rajoitetusti. Useat tutkijat ovat ottaneet näytteitä selkäydinnestestä löytämättä lääkettä mitattavissa määrissä. Matalia pitoisuuksia (~10 % plasman vastaavista) havaittiin yhdessä suurannoksissa tutkimuksessa pediatriassa populaatiossa.

Eliminaatio

Kun 13 potilaalle annettiin melfalaania suun kautta annoksella 0,6 mg/painokilo, plasman keskimääräinen, terminaalinen eliminaatiopuoliintumisaika oli 90 ± 57 min ja 11 % lääkettä poistui virtasta 24 tunnin aikana.

Kun 18 potilaalle annettiin melfalaania suun kautta annoksella 0,2 - 0,6 mg/painokilo, plasman keskimääräinen, terminaalipuoliintumisaika oli $1,12 \pm 0,15$ h.

Erityiset potilasryhmät

Melfalaanin puhdistuma voi huonontua munuaisten vajaatoiminnassa (ks kohdat 4.2 ja 4.4).

Vanhukset

Iän ja melfalaanin puhdistuman tai eliminaation terminaalipuoliintumisajan välillä ei ole osoitettu korrelaatiota (katso kohta 4.2).

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageneesi

Melfalaani on sytostaatti ja siten sitä ei ole tutkittu laajalta prekliinisissä tutkimuksissa, vaikka sen on osoitettu olevan mutageeninen *in vitro* ja klastogeeninen *in vivo*.

Hedelmällisyystutkimukset

Hiiirille intraperitoneaalisesti annettu melfalaaniannos 7,5 mg/kg vaikutti lisääntymiskykyyn. Vaikutukset johtuvat sytotoksisuudesta tietyissä urosten itusolujen kehitysvaiheissa, ja ne aiheuttivat dominoivia kuolemaan johtaneita mutaatioita ja perinnöllisiä translokaatioita meioosin jälkeisissä itusoluissa etenkin keski- ja myöhäsvaiheen spermatideissä.

Melfalaanin vaikutusta naarashiirten kokonaislisääntymiskykyyn tutkittiin yhdessä tutkimuksessa, jossa naarashiiret saivat intraperitoneaalisen 7,5 mg/kg:n kerta-annoksen melfalaania. Tämän jälkeen naaraat sijoitettiin samaan tilaan hoitamattoman uroshiiren kanssa lähes koko hedelmällisen iän ajaksi (vähintään 347 päiväksi hoidon jälkeen). Ensimmäisen hoidonjälkeisen jakson aikana poikueiden koko väheni huomattavasti, minkä jälkeen tilanne palasi lähes täysin ennalleen. Tämän jälkeen poikueiden koko pieneni vähitellen. Samaan aikaan lisääntymiskykyisten naaraiden osuus pieneni – löydös liitettiin pienten rakkuloiden määrän aiheutettuun vähenemiseen (ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin

mikrokiteinen selluloosa, krosprovidoni, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti;

Kalvopäällyys

hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), makrogoli.

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta yhteensopimattomuuksia.

6.3. Kesto aika

2 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä +2 - +8°C (jääkaapissa).

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

25 tablettia ruskeassa lasipurkissa, jossa on turvakorkki.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Alkeran-tablettien turvallinen käsittely

Alkeranin käsittelyn yhteydessä on noudatettava sytostaattien käsittelemisestä annettuja ohjeita. Jos lääkkeen pinta ei ole rikkoutunut, tabletin käsitteleminen ei aiheuta vaaraa. Alkeran tabletteja ei pidä jakaa.

Hävittäminen

Melfalaanitabletit tulee hävittää soveltuvien, paikallisten, sytotoksisten lääkeaineiden hävittämiseen liittyvien määräysvaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

4568

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.3.1967
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.8.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.7.2017