

DROGLICAN
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Droglican 200 mg/250 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 200 mg naudan rustosta valmistettua kondroitiinatriumsulfaatti ja 250 mg glukosamiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Kova gelatiinikapseli, koko 1, turkoosi. Kapselin sisältö: valkoinen tai lähes valkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Droglican-valmiste on tarkoitettu polven nivelrikon oireenmukaiseen hoitoon potilailla, joilla on keskivaikeaa tai vaikeaa kipua.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset (myös iäkkäät):

Suosittelun annos on 2 kapselia 3 kertaa vuorokaudessa (1 200 mg/vuorokausi kondroitiinisulfaattia ja 1 500 mg/vuorokausi glukosamiinihydrokloridia) vähintään 6 kuukauden ajan.

Pediatriset potilaat

Valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 18 vuoden ikäisten lasten hoitoon, koska tehoon ja turvallisuuteen liittyvät tiedot puuttuvat.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta:

Annossuosituksia ei voida antaa potilaille, joiden munuaisten ja/tai maksan toiminta on heikentynyt, sillä tutkimuksia ei ole tehty.

Antotapa

Kapselit voidaan ottaa ennen aterialla, aterian yhteydessä tai sen jälkeen. Jos jokin muu lääke on aikaisemmin aiheuttanut potilaalle vatsaärsytystä, lääke suositellaan otettavaksi aterian jälkeen.

Kapselit on nieltävä kokonaisina pureskelematta ja riittävän nestemäärän kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Droglican-valmistetta ei saa antaa potilaille, jotka ovat allergisia äyriäisille, sillä yksi vaikuttavista aineista (glukosamiini) on peräisin äyriäisistä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaan sokerinsietokyky on alentunut, verensokeriarvoja ja mahdollista insuliinin tarvetta on seurattava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana.

Sydämen ja/tai munuaisten vajaatoiminta:

Hyvin harvoin (alle yhdellä 10 000:sta) on raportoitu turvotuksesta ja/tai nesteretentiosta kondroitiinisulfaattilla hoidetuilla potilailla. Tämä voi johtua kondroitiinisulfaatin osmoottisesta vaikutuksesta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia glukosamiinin ja kondroitiinin käytöstä ei ole tehty.

Rotilla kondroitiinisulfaattilla havaittiin lievä veren hyytymistä ehkäisevä vaikutus paljon suositeltua suuremmilla annoksilla (50 mg/kg/vrk vastaten 4 000 mg/vrk ihmisellä). Vaikutus on otettava huomioon, kun valmistetta käytetään yhdessä veren hyytymistä ehkäisevien lääkeaineiden kanssa (asetyyliisalisyylihappo, dipyridamoli, klopidogreeli, ditatsoli, triflusaali ja tiklopidiini). Tästä huolimatta veren hyytymistä ehkäisevää vaikutusta ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa eikä myyntiluvan myöntämisen jälkeisissä kokemuksissa kondroitiinisulfaatin suositellulla annostuksella.

Yhteisvaikutuksesta glukosamiinin kanssa on saatavilla tietoa vain rajallisesti, mutta suun kautta otettavia K-vitamiiniantagonisteja saavilla potilailla on havaittu INR-arvojen kohoamista. Tästä syystä suun kautta otettavia K-vitamiiniantagonisteja saavia potilaita on seurattava tarkkaan glukosamiinihoidon aloittamisen tai lopettamisen yhteydessä.

Glukosamiini voi lisätä tetrasykliinien imeytymistä ja pitoisuutta seerumissa ja vähentää penisilliinin ja kloramfenikolin imeytymistä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja kondroitiinisulfaatin ja glukosamiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeista saadut tiedot eivät riitä määrittämään vaikutuksia raskauteen ja/tai alkion/sikiön

kehitykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Sen vuoksi valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö kondroitiinisulfaatti tai glukosamiini ihmisen rintamaitoon. Tämän vuoksi, ja koska ei ole riittävästi turvallisuustietoja vaikutuksista vastasyntyneeseen, valmisteen käyttöä ei suositella rintaruokinnan aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteen vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttöön ei ole tutkittu

Jos potilaalla ilmenee huimausta tai uneliaisuutta, auton ajamista ja koneiden käyttämistä on vältettävä.

4.8 Haittavaikutukset

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)

Kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa ja aktiivikontrolloidussa Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT) -monikeskustutkimuksessa 317 potilasta sai hoitoa kondroitiinisulfaatin ja glukosamiinihydrokloridin yhdistelmällä, ja suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä ja ohimeneviä.

Vähintään kahdella tämän tutkimuksen potilaalla esiintyneet haittatapahtumat, joiden katsotaan vähintään mahdollisesti liittyvän **kondroitiinisulfaatin ja glukosamiinihydrokloridin yhdistelmään**, on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmittäin. Jokaisessa yleisyysluokassa haittavaikutukset esitetään vakavuuden suhteen alenevassa järjestyksessä.

Tutkimukset

Harvinainen: maksaentsyymiarvojen suureneminen, poikkeavat virtsakokeiden tulokset

Infektiot

Harvinainen: ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio

Hermosto

Yleinen: päänsärky

Harvinainen: dysgeusia (makuhäiriöt)

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ripuli, pahoinvointi, dyspepsia, ilmavaivat

Harvinainen: ruokatorven refluksitauti, ylävatsan kipu, ummetus, vatsavaivat, vatsan pingottuminen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Harvinainen: väsymys

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinainen: lihaskrampit, kipu raajassa

Kondroitiinisulfaatin valmisteyhteenvedoon sisältyvät haittatapahtumat on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmittäin.

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: yliherkkyys

Ruoansulatuselimistö

Harvinainen: pahoinvointi, ruoansulatuskanavan häiriö

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin harvinainen: turvotus, nesteretentio

Glukosamiinihydrokloridin valmisteyhteenvedoon sisältyvät haittatapahtumat on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmittäin.

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinainen: ihottuma, kutina, punastelu

Tunteaton: angioödeema, urtikaria

Hermosto

Yleinen: päänsärky

Tunteaton: heitehuimaus

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: pahoinvointi, vatsakipu, dyspepsia, ripuli, ummetus

Tunteaton: oksentelu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Tunteaton: turvotus, perifeerinen ödeema, väsymys

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

arvioinnin. Terveydenhuollon 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

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Tapaturmaisen tai tarkoituksellisen glukosamiinin yliannostuksen oireita ja merkkejä ovat muun muassa päänsärky, kiertohuimaus, sekavuus, artralgia, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Kliinisissä tutkimuksissa yhdellä viidesosalla nuorista terveistä tutkittavista oli päänsärkyä, kun heille annettiin enintään 30 g glukosamiinia infuusiona. Yhdestä yliannostustapauksesta raportoitiin 12-vuotiaalla naisella, joka otti suun kautta 28 g glukosamiinihydrokloridia. Hänelle kehittyi artralgiaa, oksentelua ja sekavuutta. Potilas toipui täysin.

Yliannostustapauksessa hoito on keskeytettävä ja on annettava hoitosuosituksen mukaisesti tarpeenmukaista elintoimintoja ylläpitävää tukihoitoa.

Akuuttia ja kroonista toksisuutta koskevien tutkimusten tulosten perusteella toksisia oireita ei ole odotettavissa edes suurilla annoksilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut spesifiset reumalääkkeet. ATC-koodi: M01CX.

Droglican koostuu kondroitiinisulfaatista, glykosaminoglykaaniryhmän polysakkaridista, ja glukosamiinista (glukosamiinihydrokloridina), luonnollisesta aminomonosakkaridista.

Kondroitiinisulfaatti on merkittävä ruston ainesosa, ja se sitoutuu endogeenisiin proteiineihin muodostaen proteoglykaaneja, joihin ruston mekaaniset ja elastiset ominaisuudet perustuvat. Kondroitiinisulfaatin terapeuttinen vaikutus nivelrikkopotilailla perustuu moniin eri tekijöihin: anti-inflammatoriseen vaikutukseen (välittyy interleukiini-1-beetan, matriksin metalloproteinaasi 3:n [MMP-3] ja prostaglandiini E2:n eston kautta); proteoglykaanin ja hyaluronihapon synteesin stimulaatioon; ruston proteolyttisten entsyymien (ml. kollageenaasi, elastaasi, proteoglykanaasi, fosfolipaasi A₂, N-asetyyliglukosaminidaasi ym.) estoon; ja

joihinkin kroonisiin inflammatorisiin prosesseihin liittyvän tumatekijän κ B (NF- κ B) tumaan siirtymiseen.

Glukosamiini on endogeeninen aine, rustomatriksin polysakkaridiketjujen sekä nivelnesteen glykosaminoglykaanien ainesosa. *In vitro*- ja *in vivo* -tutkimukset ovat antaneet näyttöä siitä, että glukosamiini stimuloi glykosaminoglykaanien ja proteoglykaanien fysiologista synteesiä kondrosyyteissä sekä hyaluronihapon synteesiä synoviosyyteissä. Myöhemmät tutkimukset ovat paljastaneet, että glukosamiini saattaa estää superoksidiradikaalien synteesiä ja lysosomaalisten entsyymien sekä rustoa tuhoavien entsyymien, kuten kollageenaasin ja fosfolipaasi A2:n, aktiivisuutta.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että kondroitiinisulfaatti ja glukosamiini edistävät uuden ruston muodostumista stimuloimalla sekä kollageenin että proteoglykaanien synteesiä. Vaikutus on synerginen, kun molempia lääkkeitä annetaan yhdessä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kondroitiinisulfaatin ja glukosamiinin yhdistelmän vaikutuksia nivelrikkoon on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa, ja tulokset ovat olleet oireiden suhteen myönteisiä. Alla on kuvattu tulokset merkittävimmistä kliinisistä tutkimuksista, joissa kumpaakin vaikuttavaa ainetta annettiin yhdessä.

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, jossa oli mukana 1 583 polven nivelrikosta kärsivää potilasta, selvitettiin viiden eri hoidon tehoa kivun vähentämisessä 6 kuukauden hoidon jälkeen. Hoidot olivat 500 mg glukosamiinia kolmesti vuorokaudessa, 400 mg kondroitiinisulfaattia kolmesti vuorokaudessa, 200 mg selekoksibia kerran vuorokaudessa, 500 mg glukosamiinia + 400 mg kondroitiinisulfaattia kolmesti vuorokaudessa sekä lumelääke. Tulokset osoittivat, että glukosamiini (64,0 %), kondroitiinisulfaatti (65,4 %) tai molempien hoitojen yhdistelmä (66,6 %) eivät vähentäneet kipua merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna (60 %) tutkimuksen koko potilasjoukossa. Tilastollisen merkitsevyyden puutetta saattaa selittää se, että useimmilla potilailla oli lievää kipua lähtötilanteessa (mikä vaikeuttaa kivun vähentymisen arvioimista), ja se, että vaste lumelääkkeelle oli korkea (60 %) verrattuna odotettuun vasteeseen (35 %). Tästä huolimatta lähtöryhmien mukaisessa analyysissä, jossa arvioitiin keskivaikeasta tai vaikeasta kivusta kärsiviä potilaita, kondroitiinisulfaatin ja glukosamiinin yhdistelmähoito vähensi kipua merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna (79,2 % vs. 54,3 %, $p = 0,002$) potilailla, joilla oli polven nivelrikko. Kondroitiinisulfaatilla hoidetussa ryhmässä havaittiin merkittävä väheneminen nivelen turvotuksessa/effuusiassa verrattuna lumelääkeryhmään ($p = 0,01$).

Lisäksi keskivaikeasta tai vaikeasta kivusta kärsivien potilaiden hoito kondroitiinisulfaatin ja glukosamiinin yhdistelmällä sai myös aikaan tilastollisesti merkittävää paranemista lumelääkkeeseen verrattuna useissa toissijaisissa lopputulostapahtumissa: kivun ja toimintakyvyn osa-alueiden pisteissä WOMAC-indeksissä (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis), globaaleissa WOMAC-pisteissä ja 50 %:n väheneminen WOMAC-kipupisteissä ja OMERACT-OARSI-vastekriteereissä (Osteoarthritis Research Society

International -järjestön kriteerit vasteen saamiselle nivelrikkoa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa, Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials).

Monikeskuksinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu kliininen tutkimus arvioi Droglican-valmisteen vaikutusta verrattuna selekoksibiiniin 606 potilaalla, joilla oli Kellgren ja Lawrence -luokituksen mukaan asteen 2–3 polven nivelrikko ja keskivaikeaa tai vaikeaa kipua (WOMAC-indeksin kivun osa-alueen pisteet > 301). Tässä samanveroisuustutkimuksessa ($\Delta = 8$; $\sigma = 26$) ensisijainen tehon lopputulostapahtuma oli keskimääräinen lasku WOMAC-indeksin kivun osa-alueen pisteissä lähtötilanteesta 6 kuukauteen asti. Toissijaisia lopputulostapahtumia olivat WOMAC-pisteet toimintakyvyn ja jäykkyyden osa-alueissa, VAS-kipujana, nivelen turvotuksen/effuusion esiintyminen, kipulääkkeiden kulutus, OMERACT-OARSI-kriteerit (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials, Osteoarthritis Research Society International) ja EuroQol-5D. Kuuden kuukauden kohdalla Droglican-hoitoa saaneilla potilailla oli 50,1 %:n lasku WOMAC-indeksin kivun osa-alueen pisteissä (185,8 [7,4] WPS) verrattuna 50,2 %:n laskuun (184,7 [7,6] WPS) selekoksibiryhmässä. Näiden kahden hoidon keskimääräinen ero oli 1,1 WOMAC-indeksin kivun osa-alueella, mikä on selvästi ennalta määriteltyjen samanveroisuuden rajojen sisällä. Molemmissa ryhmissä saatiin aikaan > 50 %:n lasku nivelen turvotuksessa; vastaava lasku todettiin effuusiosta. Kuuden kuukauden kohdalla OMERACT-OARSI-kriteerit täytti 79,7 % potilaista yhdistelmähoitoryhmässä ja 79,2 % selekoksibiryhmässä. Hoitojen välillä ei havaittu eroja toissijaisten lopputulostapahtumien suhteen.

5.2 Farmakokineetiikka

Yhdistelmähoito:

Yhdistelmähoidosta ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia.

Kondroitiinisulfaatti:

Imeytyminen

Useiden tutkimusten mukaan kondroitiinisulfaatin oraalisen annoksen hyötyosuus on 15–24 %. Imeytyneestä kondroitiinisulfaatista 10 % on kondroitiinisulfaattina ja 90 % depolymeroituina johdoksina, joilla on pienempi molekyylipaino, mikä on merkki maksan ensikierron metabolian vaikutuksesta. Oraalisen annoksen jälkeen kondroitiinisulfaatin huippupitoisuus veressä saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua.

Jakautuminen

Veressä 85 % kondroitiinisulfaatista ja sen depolymeroituneista johdoista on sitoutuneena useisiin plasman proteiineihin. Kondroitiinisulfaatin jakautumistilavuus on suhteellisen alhainen (noin 0,3 l/kg). Ihmisellä kondroitiinisulfaatti sitoutuu nivelkudokseen. Rotilla kondroitiinisulfaatti sitoutuu nivelkudoksen lisäksi ohutsuolen seinämiin, maksaan, aivoihin ja munuaisiin.

Metabolia tai biotransformaatio

Vähintään 90 % annetusta kondroitiinisulfaattiannoksesta metaboloituu ensin lysosomaalisten sulfataasien välityksellä ja depolymerisoituu sitten hyaluronidaasien, β -glukuronidaasien ja β -N-asetyyliheksosaminidaasien välityksellä. Maksa, munuaiset ja muut elimet osallistuvat kondroitiinisulfaatin depolymerisaatioon. Metabolisia interaktioita muiden lääkeaineiden kanssa ei ole kuvattu. Kondroitiinisulfaatti ei metaboloitu sytokromi P450 -entsyymien välityksellä.

Eliminaatio

Kondroitiinisulfaatin systeeminen puhdistuma on 30,5 ml/min tai 0,43 ml/min/kg. Puoliintumisaika on 5–15 tuntia tutkimuksesta riippuen. Kondroitiinisulfaatti ja sen depolymeroituneet johdannaiset erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kondroitiinisulfaatti noudattaa ensimmäisen asteen kinetiikkaa 3 000 mg:n kerta-annoksiin saakka. Toistuvat 800 mg:n annokset nivelrikkopotilaille eivät vaikuta kondroitiinisulfaatin kinetiikkaan.

Glukosamiini:

Kahta glukosamiinin suolaa, hydrokloridia ja sulfaattia, on käytetty hoitotarkoituksessa, ja ne katsotaan aihiolääkkeiksi: molemmat suolat hajoavat täysin vatsassa, jossa ne muuttuvat glukosamiinin konjugaattimäkeksi, ja voivat sen jälkeen imeytyä ohutsuolessa.

Imeytyminen

Oraalisen annoksen jälkeen noin 90 % annetusta glukosamiinisulfaatista imeytyy ruoansulatuskanavasta.

Jakautuminen, biotransformaatio

Tietoja ei ole saatavilla muista farmakokineettisistä muuttujista ihmisillä, mutta niitä on tutkittu kattavasti rotilla ja koirilla käyttämällä yhdenmukaisesti merkittyä ^{14}C -glukosamiinia.

Vapaa ^{14}C -glukosamiini häviää nopeasti plasmasta, ja samaan aikaan radioaktiivisuus kertyy plasman globuliineihin, maksaan ja munuaisiin sekä myös nivelkudokseen, jossa pitoisuudet ovat suuremmat kuin veressä.

Eliminaatio

Oraalisen annoksen jälkeen noin 5 % glukosamiinista erittyy virtsaan 48 tunnin kuluessa. Suurin osa oraalista glukosamiiniannoksesta metaboloituu kudoksissa ja poistuu hengityksen kautta hiilidioksidina.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kun ^{14}C -merkittyä glukosamiinisulfaattia annetaan toistuvasti päivittäin, lääkeaine saavuttaa vakaan pitoisuuden veressä kolmantena päivänä antamisen aloittamisesta, eikä pitoisuus enää kasva sen jälkeen.

Ihmistutkimukset

¹⁴C-glukosamiinisulfaatin farmakokinetiikkaa tutkittiin terveillä miespuolisilla vapaaehtoisilla, joille annettiin kerta-annos laskimoon, lihakseen tai suun kautta. Oraalisen annostelun jälkeen vapaata glukosamiinia ei ollut havaittavissa plasmassa. Plasman proteiineihin sitoutuneen radioaktiivisuuden farmakokinetiikka vastasi laskimoon ja lihakseen annostelun jälkeistä farmakokinetiikkaa, mutta aineen pitoisuudet plasmassa olivat alhaisemmat kuin parenteraalisen annon jälkeen mitatut pitoisuudet, mikä todennäköisesti johtuu maksan ensikierron metabolian vaikutuksesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavien saatavilla olevien tutkimusten mukaan ei-kliinisten kondroitiinisulfaatilla ja glukosamiinilla tehtyjen tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille:

- Kondroitiinisulfaatin farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, mutageenisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevat konventionaaliset tutkimukset.
- Glukosamiinin farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevat konventionaaliset tutkimukset.

In vitro- ja *in vivo* -eläintutkimuksissa on osoitettu glukosamiinin vähentävän insuliinin erittymistä ja lisäävän insuliiniresistenssiä, todennäköisesti estämällä beetasolun glukokinaasia. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Magnesiumstearaatti. *Kapselin koostumus*: gelatiini, titaanidioksidi (E-171), indigokarmiini (E-132).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C:n lämpötilassa. Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa kosteudelta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauksen sisältö

Pahvipakkaus, joka sisältää 90 kovaa kapselia PVC/PVDC/alumiini-PVDC-läpipainopakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

LABORATORIO REIG JOFRE, S.A.

Gran Capitán, 10

08970 Sant Joan Despí (Barcelona)

Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO

34954

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.11.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.09.2019