

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DIVISEQ

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Diviseq

1 valkoinen tabletti sisältää	2 mg estradiolivaleraattia
1 sininen tabletti sisältää	2 mg estradiolivaleraattia ja 10 mg medroksiprogesteroniasetaattia
1 vaaleanpunainen tabletti sisältää	1 mg estradiolivaleraattia

Valmisteen apuaineet: katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen Diviseq-tabletti: valkoinen, päällystämätön, pyöreä, kupera tabletti, jonka läpimitta on 7 mm ja toisella puolen merkintä 'T'.

Sininen Diviseq-tabletti: sininen, päällystämätön, pyöreä, kupera tabletti, jonka läpimitta on 7 mm ja toisella puolen merkintä 'EM210'.

Vaaleanpunainen Diviseq-tabletti: vaaleanpunainen, päällystämätön, pyöreä, kupera tabletti, jonka läpimitta on 7 mm ja toisella puolen merkintä 'E1'.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hormonikorvaushoito joko luonnollisista tai keinotekoisesti (esim. munasarjojen poiston jälkitila) aiheutetuista vaihdevuosista johtuvan estrogeenin puutoksen aiheuttamien oireiden hoitoon naisilla, joilta kohtua ei ole poistettu.

4.2 Annostus ja antotapa

Kalenteripakkauksen mukaan yksi tabletti päivässä 28 päivän jaksoina. Läpipainoliuskosten välillä ei pidetä taukoja.

Diviseq on kolmivaiheinen sekventiaalinen estrogeeni-progestiinivalmiste. Tablettien käyttöjärjestyksellä matkitaan kuukautiskiertoa: Syklin alussa on ensin estrogeenivaihe (2 mg estradiolivaleraattia, 9 päivää, valkoiset tabletit), jonka jälkeen seuraa estrogeenin ja progestiinin yhdistelmävaihe (2 mg estradiolivaleraattia ja 10 mg medroksiprogesteroniasetaattia, 12 päivää, siniset tabletit). Syklin lopussa on toinen estrogeenivaihe (1 mg estradiolivaleraattia, 7 päivää, vaaleanpunaiset tabletit). Tyhjennysvuoto ilmaantuu yleensä tämän vaiheen aikana tai viimeisten sinisten tablettien aikana.

Kun kuukautisvuodot ovat kokonaan loppuneet eikä hormonikorvaushoito ole käytössä tai jos käytössä on aiemmin ollut jatkuva kombinaatiohoito, Diviseq-hoito voidaan aloittaa heti. Jos muusta jaksottaisesta hormonikorvaushoidosta siirrytään Diviseq-hoitoon, tulee hoito aloittaa kun viimeisen syklin loppumisesta on kulunut 5 päivää. Muussa tapauksessa hoitojakso aloitetaan 5. päivänä kuukautisten alkamisesta.

Tabletti otetaan säännöllisesti kerran päivässä. Jos yksi tabletti unohtuu, se tulisi ottaa mahdollisimman pian. Jos tabletti olisi pitänyt ottaa jo yli 12 tuntia sitten, se jätetään ottamatta. Ottamatta jäänyt annos voi aiheuttaa läpäisyvuotoa.

Erytisyryhmät (katso myös 4.3 Vasta-aiheet ja 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet):

Vanhukset: Iäkkäiden naisten hoidosta on vain rajoitetusti kokemusta.

4.3 Vasta-aiheet

- Todettu, otaksuttu tai aiemmin sairastettu rintasyöpä
- akuutti tai krooninen maksasairaus tai aikaisemmin sairastettu maksasairaus, kunnes maksan toimintakokeet ovat normalisoituneet
- vaikea sydän- tai munuaissairaus
- anamneesissa toistuvat tromboemboliat, todettu tromboembolia (kuten syvä laskimoveritulppa tai keuhkoembolia) kahden viimeksi kuluneen vuoden aikana tai tunnettu trombofiilinen sairaus potilaalla, joka ei ole antikoagulanttilääkityksessä (ks. 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)
- aktiivinen tai hiljattain todettu valtimopuolen tromboembolinen sairaus
- estrogeenista riippuva sairaus tai kasvain, esim. endometriumien kasvain
- selvittämätön vuoto emättimestä
- raskaus ja imetys (ks. 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja 4.6. Raskaus ja imetys)
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille aineosille

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai uudelleen aloittamista potilaasta otetaan henkilökohtainen ja sukua koskeva anamneesi. Lisäksi potilaalle tehdään perusteellinen lääkärintarkastus ja gynekologinen tutkimus. Hoidon kontraindikaatiot ja käyttöä koskevat varoitukset tulee ottaa huomioon. Raskauden mahdollisuus tulee poissulkea. Jos potilas tulee raskaaksi Diviseq-hoidon aikana, hoito tulee lopettaa välittömästi. Diviseq ei sovi raskauden ehkäisyyn (katso myös kohta 4.6).

Hoidon aikana suositellaan lääkärintarkastuksia kunkin potilaan kliinisen tarpeen mukaan samoin kuin rintojen tutkimista sekä mammografia- ja/tai muita tutkimuksia vallitsevan hoitokäytännön mukaisesti.

Perimenopausaalisesti käytettäessä voi esiintyä endogeenisestä munasarjahormonituotannosta johtuvia läpäisyvuotoja. Yleensä normaaleja kuukautisia muistuttava tyhjennysvuoto alkaa progesteriinvaiheen päätyttyä (tai sen viime päivien aikana).

Läpäisy- ja tiputteluvuotoja esiintyy usein ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Diviseq-hoito pitää keskeyttää, jos vuoto tai tiputtelu Diviseq-annostuksen tarkistamisesta huolimatta käy sietämättömäksi. Jos vuoto ilmaantuu uudelleen vuodottoman jakson jälkeen tai jos se jatkuu hoidon keskeyttämisen jälkeen, vuodon syy tulee tutkia. Tarvittaessa kohdun limakalvosta tulee ottaa näyte.

Hyöty/haitta-suhde on arvioitava ennen hoidon aloittamista, jos potilaalla on jokin seuraavista tautitiloista tai jos kyseinen tila on vaikeutunut raskauden tai aikaisemman hormonihoidon aikana. Tällaisissa tapauksissa potilaan tilaa on tarkkailtava erityisen huolellisesti hoidon aikana, koska nämä tautitilat saattavat harvinaisissa tapauksissa uusiutua tai vaikeutua Diviseq-hoidon aikana:

- aikaisemmin esiintyneet estrogeeniperäiset kasvaimet
- rintojen fibrokystinen sairaus
- leiomyooma, endometriosisi, kohdun limakalvon hyperplasia
- aikaisemmin sairastetut tromboemboliset sairaudet tai riskitekijöiden olemassaolo (katso alla)
- korkea verenpaine
- migreeni tai (voimakas) päänsärky
- epilepsia
- MS-tauti
- otoskleroosi
- astma
- diabetes mellitus, johon liittyy verisuonimuutoksia
- maksasairaudet (esim. porfyria, maksa-adenooma, ikterus)
- kolestaasi tai sappikivitauti
- munuaisten vajaatoiminta
- sairastettu herpes gestationis (harvinainen rakkulatauti, jolla oletetaan olevan autoimmuunitausta)

- prolaktinooma

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteen kertymistä, ja siksi sydämen tai munuaisten toimintahäiriötä sairastavien potilaiden tilaa tulee seurata tarkoin.

Vaikeassa (end-stage) munuaissairaudessa Diviseqin vaikuttavien aineiden pitoisuudet veressä saattavat lisääntyä ja tällaisten potilaiden tilaa on myös seurattava tarkoin.

Joillakin potilailla on estrogeeni/progestiinihoidon aikana todettu muutoksia glukoositoleranssissa. Diviseq saattaa parantaa insuliiniherkkyyttä ja -eliminaatiota. Hyvän glukoositasapainon ylläpitämiseksi diabeetikkoja on syytä tarkkailla ensimmäisten hoitokuukausien aikana.

Analysoitaessa uudelleen 51 epidemiologisen tutkimuksen alkuperäisaineistoa on päästy tulokseen, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä tai äskettäin käyttäneillä naisilla rintasyöpädiagnoosin riski on vähän tai kohtalaisesti suurentunut. Nämä löydökset saattavat johtua rintasyövän varhaisemmasta havaitsemisesta, hormonikorvaushoidon biologisista vaikutuksista tai molemmista. Rintasyöpädiagnoosin todennäköisyys lisääntyi hoidon jatkuessa ja palasi normaalille tasolle viiden vuoden kuluessa hormonikorvaushoidon lopettamisesta. Hormonikorvaushoitoa saaneista naisista havaitut rintasyövät ovat yleensä rajoittuneempia kuin naisilla, jotka eivät ole saaneet hoitoa.

Noin 45:llä 50-70-vuotiaalta naisella 1000:sta havaitaan rintasyöpä; diagnoosien määrä lisääntyy iän myötä. On arvioitu, että 5-15 vuotta hormonikorvaushoitoa käyttäneillä naisilla havaitaan 2-12 ylimääräistä rintasyöpätapausta 1000 naista kohti. Lukumäärä riippuu hoidon aloittamisiästä ja kestosta.

Lisääntyneestä rintasyöpäriskistä on tärkeää keskustella potilaan kanssa ja sitä tulee arvioida hormonikorvaushoidon tunnettuja etuja vasten. Säännöllinen rintojen tutkiminen ja tarvittaessa mammografia ovat suositeltavia Diviseq-hoidon aikana. Riski-hyötysuhde tulee arvioida huolella, jos naisella (tai lähisukulaisella) on ollut rintasyöpä. Rintojen tilaa tulee seurata huolellisesti myös naisilla, joiden rinnoissa on tai on ollut kyhmyjä tai mastopatiaa.

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että hormonikorvaushoito ja laskimotromboemboolian (syvän laskimotromboosin tai keuhkoemboolian) suurentunut riski ovat yhteydessä toisiinsa. Tutkimuksissa hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla havaittiin 2-3 kertaa suurempi riski verrattuna niihin, jotka eivät olleet saaneet hoitoa. Tämä merkitsee terveille naisille yhtä ylimääräistä laskimon tromboemboliatapausta 5000 hormonikorvaushoitopotilasta kohti ja yhtä tai kahta ylimääräistä laskimon tromboemboliatapausta 10 000 hormonikorvaushoitopotilasvuotta kohti. Tällaisten tapausten esiintyvyyden on suurempi hormonikorvaushoidon ensimmäisen vuoden aikaan kuin myöhemmin.

Yleisesti tunnettuja laskimon tromboemboolian riskitekijöitä ovat potilaalla tai suvussa esiintynyt sairastuminen tromboemboliaan, vaikea lihavuus (painoindeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$) ja

systemic lupus erythematosus (SLE). Suonikohjujen mahdollisesta merkityksestä laskimon tromboemboliassa ei ole päästy yksimielisyyteen.

Hormonikorvaushoidon riski/hyötysuhdetta on harkittava tarkoin suunniteltaessa hoitoa potilaille, joiden anamneesissa on toistuvia laskimotukoksia, joilla on tunnettu trombofiilinen tila ja jotka jo saavat antikoagulanttihoitoa (ks. myös Vasta-aiheet).

Mahdollisen trombofiilisen alttiuden poissulkemiseksi potilaan anamneesista on selvittävä toistuvien tromboembolioiden esiintyvyys joko itsellä tai suvussa tai toistuvien, spontaanien keskenmenojen esiintyminen. Tällaisille potilaille hormonikorvaushoito on katsottava vasta-aiheiseksi, kunnes on päästy selvään diagnoosiin tai antikoagulanttihoito on aloitettu.

Laskimon tromboembolian riski saattaa väliaikaisesti lisääntyä pitkittyneessä immobilisaatiossa, suuren vamman tai suuren leikkauksen yhteydessä. Kuten kaikilla leikkauspotilailla, ennaltaehkäiseviin toimenpiteisiin leikkauksen jälkeisen laskimon tromboembolian estämiseksi on kiinnitettävä erityistä huomiota. Kun elektiivista kirurgista toimenpidettä, erityisesti vatsan alueen tai alaraajojen ortopedistä leikkausta, seuraa pitkittynyt immobilisaatio, tulee harkita hormonikorvaushoidon väliaikaista keskeyttämistä mahdollisuuksien mukaan 4-6 viikkoa ennen leikkausta.

Jos laskimotromboembolia kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen, hoito on lopetettava.

Potilaita on pyydyttävä ottamaan yhteys lääkäriinsä välittömästi, jos heille ilmaantuu mahdollisia tromboembolian oireita (esim. jalan kivulias turpoaminen, äkillinen rintakipu, dyspnea).

Hormonikorvaushoidon riskit ja hyödyt tulee arvioida perusteellisesti, ja potilaita tulee seurata huolellisesti seuraavien tilojen yhteydessä: sydän- ja verisuonisairaudet mukaan lukien aivoverisuonihäiriöt ja vaikea verenpainetauti, vaikeat rasva-aineenvaihdunnan häiriöt, systemic lupus erythematosus (SLE) ja porfyria.

Estrogeenihoitoon saattaa liittyä plasman triglyseriditason kohoaminen, joka voi johtaa pankreatiittiin tai muihin komplikaatioihin potilailla, joilla on periytyvää häiriötä lipoproteiinien metaboliassa.

Jos ensimmäistä kertaa esiintyy migreeniä tai toistuvaa poikkeuksellisen vaikeaa päänsärkyä tai muita oireita, jotka voivat olla mahdollisia verisuonitukoksen ennusoireita, hoito tulee keskeyttää.

Hoito tulee keskeyttää heti, jos keltaisuutta, koko vartalon kutinaa, epilepsiakohtausten lisääntymistä tai merkittävää verenpaineen nousua esiintyy.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen maksan mikrosomaalisia entsyymejä indusoivien lääkkeiden, kuten esimerkiksi barbituraattien, hydantoiinin, fenytoiinin, karbamatsepiinin, rifampisiinin tai griseofulviinin käyttö voi heikentää merkitsevästi Diviseq-tablettien estrogeenivaikutusta.

Samanaikainen maksan mikrosomaalisia entsyymejä estävien lääkkeiden, kuten esimerkiksi ketokonatsolin ja siklosporiinin, käyttö voi lisätä Diviseq-tablettien estrogeenivaikutusta.

Diviseq voi lisätä seerumin siklosporiinipitoisuutta ja näin nostaa seerumin kreatiniinipitoisuutta.

Oraalisten diabeteslääkkeiden tai insuliinin tarve voi lisääntyä, koska Diviseq voi huonontaa glukoositoleranssia.

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmä voi muuttaa kilpirauhasen ja maksan sekä glukoositoleranssia mittaavien toimintakokeiden tuloksia. Metyraponitesti voi antaa heikentyneen vasteen.

4.6 Raskaus ja imetys

Diviseq on kontraindisoitu raskauden ja imetyksen aikana.

Päinvastoin kuin dietyylstilbestroli, estrogeeni yksin tai yhdessä progestiinin kanssa käytettynä ei ole johtanut lisääntyneeseen teratogeenisuuteen raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana monilla suun kautta otettavilla ehkäisyvalmisteilla tehtyjen epidemiologisten tutkimusten kliinisten tulosten mukaan.

Vaihdevuosien jälkeen raskaus on erittäin harvinainen, ja tapausselostuksia sikiön estrogeenialtistuksesta ei ole käytettävissä. Monissa tutkimuksissa on selvitetty sukupuolihormonien, kuten estradiolivaleraatin, vaikutuksia naisiin, joilla on käytössä jokin suun kautta annosteltava ehkäisyvalmiste, jossa estrogeeniannos on paljon suurempi kuin hormonikorvaushoidossa käytetyissä valmisteissa. Niistä voidaan todeta, että näinkään suuret estrogeenialtistukset eivät ole aiheuttaneet sikiön epämuodostumia. Keltarauhashormonivalmisteista, kuten MPA, ei myöskään ole raportoitu vaikutuksia ihmisen lisääntymiseen hormonikorvaushoidossa käytettävillä annoksilla.

Jos potilas tulee raskaaksi, tulee Diviseq-hoito lopettaa välittömästi.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hormonikorvaushoidon ei tiedetä vaikuttavan haitallisesti ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

4.8. Haittavaikutukset

Haittavaikutukset hormonikorvaushoidon aikana ovat harvinaisia, ja ne ovat yleisimpiä ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat rintojen arkuus ja vuotohäiriöt.

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Yleiset (>1/100)</i>	<i>Melko harvinaiset (>1/1,000, <1/100)</i>	<i>Harvinaiset(>1/10,000; <1/1,000)</i>
Ruoansulatus	Pahoinvointi, vatsan alueen kipu ja turvotus	Dyspepsia, oksentelu, ripuli, ummetus	
Iho			Alopesia, hirsutismi, ihottuma, kutina.
Keskushermosto	Päänsärky, huimaus	Migreeni	
Urogenitaaliset	Verenvuoto kohdusta, kohdun myoomien suureneminen	Emättimen hiivatulehdukset	
Sydän ja verenkierto	Verenpaineen nousu		Laskimotromboembolia, sydämen tykytys
Maksa ja sappitiet		Maksaentsyymien pitoisuuden muutokset, sappirakon häiriöt	
Sekalaiset	Painon nousu/lasku, turvotus, rintojen arkuus, rintojen suureneminen, mielialan muutokset mukaan lukien ahdistuneisuus ja depressiivisyys, libidon muutokset, väsymys	Lihaskrampeja jaloissa	

Hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla on erittäin harvoin raportoitu kloasmaa, eryteema multiformea, eryteema nodosumia ja hemorragisia iho-oireita.

Laskimotromboemboliaa, ts. syviä laskimotukoksia jalassa tai lantion alueella sekä keuhkoemboliaa, esiintyy useammin hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla kuin ei-käyttäjillä. Ks. lisätietoja kohdista 4.3 Vasta-aiheet ja 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

4.9 Yliannostus

Estrogeenin yliannos voi aiheuttaa pahoinvointia, päänsärkyä ja vuotoa emättimestä. Suuria annoksia estrogeenia sisältäviä oraalisia ehkäisyvalmisteita syöneillä lapsilla ei useiden raporttien mukaan ole todettu vakavia haittavaikutuksia. Estrogeenin yliannostuksen hoito on oireenmukaista. Syövän hoidossa käytetyt suuret annokset medroksiprogesteroniasetaattia eivät ole aiheuttaneet vakavia haittavaikutuksia.

5. FARMAKOLOGISET TIEDOT

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, sekventiaalivalmisteet
ATC-koodi G 03 FB

Estradiolivaleraatti on elimistön oman estrogeenin, estradiolin, esterin. Estradiolin farmakologiset vaikutukset välittyvät kohdekudosten spesifisten estrogeenireseptorien kautta. Sitoutumalla spesifisiin reseptoreihin estrogeenit muun muassa edistävät kohdun limakalvon kasvua ja vaikuttavat sekundaarisiin sukupuoliominaisuuksiin.

Medroksiprogesteroniasetaatti on elimistön oman progesteronin, 17- α -hydroksi-6-metyyliprogesteronin, johdos. Medroksiprogesteroniasetaatti sitoutuu progestiinispesifisiin reseptoreihin ja vaikuttaa endometriumiin muuttamalla sen proliferaatiovaiheen sekretoriseksi vaiheeksi.

Estradioli kiihdyttää endometriumin paksuuntumista, ja ilman progestiinia se lisää endometriumin hyperplasian ja syövän riskiä. Hoidossa on mukana medroksiprogesteroniasetaattia juuri tämän vaikutuksen ehkäisemiseksi.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annettuna estradiolivaleraatti imeytyy lähes täydellisesti maha-suolikanavasta ja hydrolysoituu esteraasien vaikutuksesta estradioliksi lähinnä maksassa mutta myös suoliston seinämässä. Estradiolin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 5-6 tunnin kuluessa. Verenkierrossa estradioli on lähes täysin sitoutuneena plasman proteiineihin, lähinnä albumiiniin ja sukupuolihormonia sitovaan globuliiniin (SHBG).

Metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan glukuronidina ja sulfaattikonjugaatteina. Virtsaan erittymisen lisäksi tapahtuu merkitsevässä määrin estrogeenin metaboliittien enterohepaattista kiertoa. Vain pieni määrä suun kautta otetusta estradiolivaleraatista erittyy ulosteeseen.

Suun kautta annettu medroksiprogesteroniasetaatti imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta ja jakautuu verisuonten ulkopuoliseen tilaan. Suun kautta otetun Diviseq-tabletin antama medroksiprogesteroniasetaatin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1-2 tunnissa. Seerumin medroksiprogesteroniasetaattipitoisuudet vaihtelevat huomattavasti eri ihmisillä.

Medroksiprogesteroniasetaatti sitoutuu yli 90 %:sti plasman proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Oraalisen medroksiprogesteroniasetaatin eliminaatio on hidasta ja kaksivaiheista. Vanhempien tutkimusten mukaan eliminaation puoliintumisaika on noin 24 tuntia, kun sen uudemmista tutkimuksista on arvioitu olevan jopa kaksi vuorokautta. Medroksiprogesteroniasetaatti metaboloituu laajalti maksassa hydroksylaation ja konjugaation kautta, ja metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeet ovat osoittaneet estradiolilla ja medroksiprogesteroniasetaatilla olevan odotettuja estrogeeni- ja progestageeni-vaikutuksia.

Estradiolivaleraatin ja medroxyprogesteroniasetaatin toksisuus on hyvin tunnettu ja vähäinen eikä sisällä ihmiselle terveysriskejä lukuun ottamatta niitä, joita on pohdittu tämän valmisteyhteenvedon muissa kappaleissa tai jotka ovat yhteisiä hormonikorvaushoidon valmisteille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Diviseq 2 mg tabletit (valkoiset): laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, talkki, liivate ja magnesiumstearaatti.

Diviseq 2/10 mg tabletit (siniset): laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, liivate, hypromelloosi, magnesiumstearaatti, indigokarmiini (E132).

Diviseq 1 mg tabletit (vaaleanpunaiset): laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, talkki, liivate, magnesiumstearaatti ja punainen rautaoksidi (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

6.3. Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei saa säilyttää yli 30 °C:ssa. Säilytettävä alkuperäispakkauksessaan.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

<u>Tuote</u>	<u>Määrä ja sisältö</u>
Diviseq tabletit	1 x 28 tablettia ja 3 x 28 tablettia, läpipainopakkaus (PVDC – laminoitu PVC, jossa alumiinifoliotausta).

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYN TILUVAN HALTIJA

Orion-yhtymä Oyj
ORION PHARMA

Diviseq/valmisteyhteenveto

Orion-yhtymä Oyj
PL 65
02101 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13932

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.11.1999

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.02.2001