

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tetmodis 25 mg tabletit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi tabletti sisältää 25 mg tetrabenatsiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 60,8 mg laktoosia. (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti

Keltainen pyöreä tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja toiselle puolelle on kaiverrettu ”TE25”.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Tetmodis on tarkoitettu Huntingtonin tautiin (koreaan) liittyvien hyperkineettisten häiriöiden hoitoon.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Tabletit otetaan suun kautta. Hyperkineettisten häiriöiden hoitoon perehtyneen lääkärin on valvottava hoitoa.

#### Annostus

#### Aikuiset

#### *Huntingtonin tauti*

Ohjeet ovat viitteellisiä, sillä annostus ja antotapa määräytyvät potilaskohtaisesti.

Suosittelava aloitusannos on 12,5 mg 1-3 kertaa vuorokaudessa. Vuorokausiannosta voidaan nostaa 12,5 mg kerrallaan kolmen tai neljän päivän välein, kunnes saavutetaan paras mahdollinen vaikutus tai kunnes potilaalla ilmenee intoleranssista johtuvia vaikutuksia (sedaatio, parkinsonismi, masennus).

Vuorokauden enimmäisannos on 200 mg/vrk.

Jos enimmäisannosta käytettäessä potilaan tila ei kohene seitsemässä vuorokaudessa, lääkevalmisteesta ei todennäköisesti ole hyötyä potilaalle annostusta nostamalla eikä hoidon kestoa pidentämällä.

#### Iäkkäät potilaat

Iäkkäistä potilaista ei ole tehty erityisiä tutkimuksia, mutta tetrabenatsiinin normaali annostus ei ole aiheuttanut iäkkäille potilaille ilmeisiä haittavaikutuksia. Parkinsonin taudin oireiden kaltaiset haittavaikutukset ovat hyvin yleisiä iäkkäillä potilailla ja voivat olla annosta rajoittavia.

#### Pediatriset potilaat

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Lasten hoitoa lääkevalmisteella ei suositella.

#### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Potilaista, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, ei ole tehty tutkimuksia. Erityinen varovaisuus on tarpeen tällaisten potilaiden hoidossa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalla aineella tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille
- Tetrabenatsiini voi estää reserpiinin toimintaa. Näitä lääkeaineita ei saa ottaa samanaikaisesti.
- Monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjien) käyttö
- Maksan vajaatoiminta
- Parkinsonismi eli hypokineettis-rigidi taudinkuva
- Hoitamaton tai huonossa hoitotasapainossa oleva masennus. Itsemurhaa yrittävät potilaat.
- Imetys
- Feokromosytooma
- Prolaktiinista riippuvaiset kasvaimet, kuten aivolisäkkeen kasvain ja rintasyöpä.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Tetrabenatsiiniannosta on muutettava kullekin potilaalle sopivimman annoskoon määrittämiseksi.

In vitro- ja in vivo-tutkimukset osoittavat, että tetrabenatsiinin metaboliitit  $\alpha$ -HTBZ ja  $\beta$ -HTBZ ovat CYP2D6:n substraatteja (ks. kohta 5.2.). Tämän vuoksi potilaan CYP2D6-metabolointistatus ja samanaikaiset lääkitykset voimakkailla CYP2D6-estäjillä saattavat vaikuttaa annosvaatimukseen (ks. kohta 4.5).

Hoidon alussa tetrabenatsiiniannosta nostetaan hitaasti useiden viikkojen ajan, jotta löydetään annos, joka vähentää koreaa ja jota potilas sietää hyvin. Jos haittavaikutus ei häviä tai vähene, on harkittava tetrabenatsiinihoidon lopettamista.

Kun vakaa annos on saavutettu, hoitoa on arvioitava säännöllisesti potilaan perussairauden ja samanaikaisten lääkityksen (ks. kohta 4.5) mukaan.

#### Parkinsonismi

Tetrabenatsiini voi aiheuttaa parkinsonismia ja pahentaa olemassa olevia Parkinsonin taudin oireita. Tässä tapauksessa annosta on vähennettävä ja tetrabenatsiinihoidon lopettamista on harkittava, jos haittavaikutus ei häviä.

#### Sedaatio ja uneliaisuus

Sedaatio on tetrabenatsiinin yleisin annosta rajoittava haittavaikutus. Potilasta on neuvottava olemaan varovainen, kun hän suorittaa valppautta vaativia tehtäviä, kuten moottoriajoneuvon kuljetus tai

vaarallisten koneiden käyttö. Varovaisuutta on noudatettava, kunnes tetrabenatsiinin ylläpitoannos on saavutettu ja potilas tietää, miten lääke vaikuttaa häneen.

#### Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä

Pahanlaatuisesta neuroleptioireyhtymästä on raportoitu tetrabenatsiinin käytön yhteydessä ja hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen.

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä on tetrabenatsiinihoidon harvinainen komplikaatio. Se ilmenee useimmiten hoidon alkuvaiheessa, annoksen muuttamisen tai pitkittyneen hoidon jälkeen. Sen pääoireita ovat mielentilan muutokset, jäykkyys, kuume, autonomisen hermoston toimintahäiriöt (hikoilu ja verenpaineen heilahtelut) ja kreatiiniinipitoisuuden nousu. Jos epäillään pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää, tetrabenatsiinihoito on keskeytettävä heti ja soveltuva hoito on aloitettava.

#### QTc-ajan piteneminen

Tetrabenatsiini pidentää korjattua QT-aikaa hieman (enintään 8 ms). Varovaisuutta on noudatettava, jos tetrabenatsiinia käytetään yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, jos potilaalla on synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä ja jos potilaalla on ollut rytmihäiriöitä (ks. kohta 4.5).

#### Masennus/itsemurhakäyttäytyminen

Tetrabenatsiini voi aiheuttaa masennusta tai pahentaa olemassa olevaa masennusta. Lääkevalmistetta käytävillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä. On oltava erityisen varovainen hoidettaessa potilaita, joilla on ollut masennusta tai aikaisempia itsemurhayrityksiä tai -ajatuksia. (ks. myös kohta 4.3). Potilaita on seurattava tarkoin näiden haittavaikutuksen ilmenemisen varalta, ja potilaille sekä heidän hoitajilleen on kerrottava riskeistä ja neuvottava heitä ilmoittamaan heti lääkärille kaikista mahdollisista huolenaiheista.

Jos masennusta tai itsemurha-ajatuksia ilmenee, niitä voidaan hallita pienentämällä tetrabenatsiiniannosta ja/tai aloittamalla masennuslääkitys. Jos masennus tai itsemurha-ajatukset ovat syviä tai jatkuvia, on harkittava tetrabenatsiinihoidon lopettamista ja masennuslääkityksen aloittamista.

Tetrabenatsiinin käyttöön liittyy vihan ja aggressiivisen käyttäytymisen ilmenemis- tai pahenemisriski potilailla, joilla on aiemmin ollut masennusta tai muita psyykkisiä sairauksia.

#### MAO-estäjät

Tetrabenatsiinia käytettäessä MAO-estäjät ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3) ja ne on lopetettava 14 päivää ennen tetrabenatsiinihoidon aloittamista.

#### Akatisia, levottomuus ja kiihtyneisyys

Tetrabenatsiinia käyttäviä potilaita on seurattava paitsi ekstrapyramidaalioireiden ja akatisian, myös levottomuuden ja kiihtyneisyyden oireiden varalta, koska nämä saattavat viitata akatisian kehittymiseen. Jos potilaalla ilmenee akatisiaa, tetrabenatsiiniannosta on pienennettävä. Joillakin potilailla hoidon lopettaminen voi olla tarpeen.

#### Ortostaattinen hypotensio

Terapeuttisina annoksina käytetty tetrabenatsiini voi aiheuttaa posturaalista hypotensiota. Tämä on otettava huomioon sellaisten potilaiden osalta, jotka voivat olla alttiita hypotensiolle tai sen vaikutuksille. Hypotensiolle alttiiden potilaiden osalta on harkittava vitaalimerkkien seuranta potilaan seisoessa.

#### Hyperprolaktinemia

Tetrabenatsiini nostaa ihmisen seerumin prolaktiinipitoisuutta. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin tetrabenatsiinia 25 mg, prolaktiinin huippupitoisuus plasmassa suureni 4-5 kertaiseksi. Kudosviljelykokeiden mukaan noin kolmasosa ihmisen rintasyövistä on prolaktiini-riippuvaista *in vitro*.

Tällä tekijällä voi olla merkitystä harkittaessa tetrabenatsiinihoitoa potilaalle, jolla on aiemmin todettu rintasyöpä. Vaikka seerumin prolaktiinipitoisuuden nousu voi aiheuttaa kuukautisten puuttumista, maitovuotoa, gynekomastiaa ja impotenssia, seerumin prolaktiinipitoisuuden nousun kliinistä merkitystä useimmille potilaille ei tiedetä.

Seerumin prolaktiinipitoisuuden pitkäaikainen suureneminen (vaikkakaan sitä ei arvioitu tetrabenatsiinin kehitysohjelman aikana) on yhdistetty matalaan estrogeenitasoon ja suurentuneeseen osteoporoosiriskiin. Jos kliinisesti epäillään symptomaattista hyperprolaktinemiaa, on otettava asianmukaiset laboratoriotestit ja harkittava tetrabenatsiinihoidon lopettamista.

#### Sitoutuminen melaniinia sisältäviin kudoksiin

Tetrabenatsiini tai sen metaboliitit sitoutuvat melaniinia sisältäviin kudoksiin, joten kumuloituminen ajan mittaan näihin kudoksiin on mahdollista. Tästä syystä tetrabenatsiinin pitkäaikainen käyttö saattaa mahdollisesti aiheuttaa toksisuutta näissä kudoksissa. Melaniinia sisältäviin kudoksiin sitoutumisen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Vaikka säännöllisestä silmälääkärin seurannasta ei ole annettu erityisiä suosituksia, lääkkeen määrääjien on tiedostettava silmään kohdistuvien vaikutusten mahdollisuus pitkäaikaisen altistuksen seurauksena.

#### Lääkkeiden ja sairauksien yhteisvaikutukset

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Tetmodis-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti reserpiinin tai MAO:n estäjien kanssa.

Levodopan käytössä on noudatettava varovaisuutta Tetmodis-hoidon yhteydessä.

Trisyklisen masennuslääkkeiden, alkoholin, opioidien, beetasalpaajien, verenpainelääkkeiden, unilääkkeiden ja neuroleptien samanaikaista käyttöä ei suositella.

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty *in vivo* eikä kaikkia aineenvaihduntaan osallistuvia entsyymejä tunneta. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että tetrabenatsiini saattaa olla CYP2D6:n estäjä ja lisätä CYP2D6:n kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa.

*In vitro*- ja *in vivo*-tutkimukset osoittavat, että tetrabenatsiinin metaboliitit  $\alpha$ -DTBZ ja  $\beta$ -DTBZ ovat CYP2D6:n substraatteja. CYP2D6:n estäjät (kuten fluoksetiini, paroksetiini, terbinafiini, moklobemidi ja kinidiini) saattavat nostaa  $\alpha$ -HTBZ ja  $\beta$ -HTBZ pitoisuutta plasmassa, joten näiden aineiden yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta. Tetrabenatsiiniannoksen pienentäminen voi olla tarpeen.

Varovaisuutta on noudatettava, jos tetrabenatsiinia käytetään yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, mukaan lukien psykoosilääkkeet (esim. klooripromatsiini ja tioridatsiini), antibiootit (esim. gatifloksasiini ja moksifloksasiini) sekä luokan IA ja III rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, prokaiinamidi, amiodaroni ja sotaloli).

### **4.6 Heidehmällisyys, raskaus ja imeytys**

#### Raskaus

Vaikutuksia raskauteen, sikiön ja alkion kehitykseen, synnytykseen tai synnytyksenjälkeiseen kehitykseen ei ole tutkittu riittävästi eläinkokeissa (ks. kohta 5.3). Ei ole olemassa riittävästi tietoja tetrabenatsiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Tetmodis-lääkevalmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos mitään muuta hoitoa ei ole käytettävissä.

#### Imetys

Tetrabenatsiini on vasta-aiheinen rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3). Rintaruokinta on lopetettava, jos tetrabenatsiinihoito on tarpeen.

#### Hedelmällisyys

Tetrabenatsiinin eläinkokeissa ei havaittu merkkejä tiineyteen tai sikiökautiseen eloonjäämiseen kohdistuvista vaikutuksista. Naaraiden kierron pituus kasvoi, ja hedelmällisyyden viivästyminen huomattiin. (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Potilaille on kerrottava, että Tetmodis voi aiheuttaa uneliaisuutta ja heikentää kykyä selvitä tarkkuutta vaativista tehtävistä (ajamisesta, koneiden käytöstä jne.) annoksen suuruuden ja yksilöllisen herkkyyden mukaan.

### **4.8 Haittavaikutukset**

**Seuraavat haittavaikutukset on lueteltu linjärjestelmän ja yleisyyden mukaan:**

**Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )**

**Yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ )**

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

**Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )**

**Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )**

#### Psyykkiset häiriöt

Hyvin yleiset: masennus

Yleiset: ahdistus, unettomuus, sekavuus

#### Hermosto

Hyvin yleiset: uneliaisuus (suurten annosten yhteydessä), Parkinsonin taudin kaltaiset oireet (suurten annosten yhteydessä)

Melko harvinaiset: tajunnan tason muutokset

Harvinaiset: Neuroleptioireyhtymä (ks. kohta 4.4)

#### Verisuonisto

Yleiset: hypotensio

#### Ruoansulatuselimistö

Yleiset: nielämishäiriö, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus

#### Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinaiset: vaikeat ekstrapyramidaalioireet, kuten lihasjäykkyys ja autonomisen hermoston toimintahäiriöt

Hyvin harvinaiset: luustolihasvauriot

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: alilämpö

Saatavissa oleva tieto ei riitä seuraavien haittavaikutusten yleisyyden arviointiin:

Psyykkiset häiriöt: ajan ja paikan tajun hämärtyminen, hermostuneisuus

Hermosto: ataksia, akatisia, dystonia, heitehuimaus, muistinmenetykset

Sydän: bradykardia

Verisuonisto: ortostaattinen hypotensio

Ruoansulatuselimistö: keskiylävatsakipu, suun kuivuminen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista.

Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL55

FI-00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksen oireita voivat olla uneliaisuus, hikoilu, matala verenpaine ja hypotermia. Hoito on oireenmukainen.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut hermostoon vaikuttavat lääkkeet, ATC-koodi. N07XX06

Tetmodiksen keskeiset vaikutukset muistuttavat reserpiiniä, mutta Tetmodiksen perifeerinen vaikutus on pienempi ja se on paljon lyhytvaikutteisempi.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että tetrabenatsiini häiritsee biogeenisten amiinien, kuten serotoniinin ja noradrenaliinin, aineenvaihduntaa. Tämä vaikutus rajoittuu aivoihin. Oletuksena on, että tetrabenatsiinin kliiniset vaikutukset aivoissa perustuvat tähän amiineihin kohdistuvaan vaikutukseen.

Tetrabenatsiini estää monoamiinien takaisinottoa keskushermoston presynaptisten neuronien hermopäätteisiin. Tämä aiheuttaa monoamiinien, kuten dopamiinin, vajeita. Dopamiinin vaje aiheuttaa lihasten vajaatoimintaa, mikä lievittää korean vaikeusastetta.

Tetrabenatsiini estää monoamiinien takaisinottoa synapsipäätteisiin sitoutumalla palautuvasti ja lyhytaikaisesti vesikulaarisiin monoamiinien kuljettajaproteiineihin (VMAT). VMAT2 kuljettaa monoamiineja etenkin perifeerisissä ja sentraalisissa hermosoluissa, ja VMAT1 säätelee kuljetusta

perifeerisiin kromaffiinkudoksiin. Tetrabenatsiinilla on suurempi affiniteetti VMAT2:een kuin VMAT1:een. Siksi tetrabenatsiinilla on lyhyt, lähes olematon perifeerinen vaikutus.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen/jakautuminen

Tetrabenatsiini imeytyy nopeasti ja kokonaan suun kautta ottamisen jälkeen. Ruoan nauttiminen ei vaikuta sen imeytymiseen.

Kliiniset kokeet ovat osoittaneet, että tetrabenatsiinin kerta-annos imeytyy suurimmaksi osaksi ( $\geq 75\%$ ) maha-suolikanavasta.

Tetrabenatsiinin pitoisuudet plasmassa vähenevät nopeasti, ja puoliintumisaika on 1,9 tuntia.

### Biotransformaatio

Tetrabenatsiinin biologinen hyötyosuus on pieni ja vaihteleva (4,9–6 %). Vaikuttaa siltä, että tetrabenatsiini metaboloituu pääasiassa ensikierron aineenvaihdunnassa. Tärkeimmät aineenvaihduntatuotteet, alfa-dihydrotetrabenatsiini ( $\alpha$ -HTBZ) ja beeta-dihydrotetrabenatsiini ( $\beta$ -HTBZ), muodostuvat reduktion kautta.

Ensisijaiset metaboliitit  $\alpha$ -HTBZ ja  $\beta$ -HTBZ metaboloituvat pääasiassa sytokromi P450 2D6 - maksaentsyymin välityksellä. CYP2D6:n estäjät saattavat nostaa näiden metaboliittien pitoisuutta plasmassa.

### Eliminaatio

Tetrabenatsiini eliminoiduu pääasiassa metaboloituna muodossa virtsaan (vain 2,1 % tetrabenatsiinista erittyy muuttumattomana virtsaan).

### Lineaarisuus

Kun potilaalle oli annettu 12,5–50 mg:n kerta-annos tetrabenatsiinia, maksimipitoisuus plasmassa ja AUC-arvo (käyrän alle jäävä pinta-ala) suurenivat suhteessa annokseen, mikä viittaa lineaariseen kinetiikkaan.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeissa tutkimuksissa suun kautta annetun tetrabenatsiinin havaitut vaikutukset liittyivät monoamiinien sentraalisten varastojen tyhjenemiseen. Yleisiä oireita olivat vähentynyt aktiivisuus, letargia, karsastus ja silmien sulkeutuminen. Havaitut vaikutukset, kuten sedaatio, olivat pääasiassa farmakologisia, ja niitä pidettiin annosta rajoittavina.

Tetrabenatsiinin genotoksisuutta on tutkittu useissa konventionaalisissa tutkimuksissa. Kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) ei esiintynyt pistemutaatioita *in vitro*. Kromosomipoikkeavuuksia oli, mutta ainoastaan sytotoksisilla pitoisuuksilla. Tetrabenatsiini ei ollut genotoksinen *in vivo* -kromosomipoikkeavuustestissä. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Hedelmällisyyttä ja alkion varhaisvaiheen kehitystä rotilla selvittävässä tutkimuksessa, jossa käytettiin kliinisessä käytössä havaittuja altistuksia pienempää systeemistä altistusta, ei havaittu merkkejä tiineyteen tai sikiökautiseen eloonjäämiseen kohdistuvista vaikutuksista. Naarasrottien kiimakierto pitenee ja hedelmällisyys viivästy. Tetrabenatsiini ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen.

Tetrabenatsiinilla ei ollut alkiotoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia kaniineihin, mutta havaittu systeeminen altistus oli pienempi kuin kliinisesti havaittu. Mahdollisia alkiotoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia ei ole tutkittu rotilla riittävästi. Rottien syntymää edeltävässä ja syntymänjälkeisessä tutkimuksessa havaittiin vastasyntyneiden kuolleisuuden lisääntymistä, jonka syytä ei tunneta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Esigelatinoitu maissitärkkelys  
Laktoosimonohydraatti  
Talkki  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä tablettipurkki alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.  
Säilytä alle 25°C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Valkoinen pyöreä HDPE-tablettipurkki, jossa on kuiva-ainetta ja lapsiturvallinen polypropeeninen kierrekorkki. Purkki sisältää 112 tablettia.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Wilhelminenstraße 91/II f  
1160 Wien, Itävalta



**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MTnr: 25035

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13 joulukuu 2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16 syyskuu 2014

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.02.2019