

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atosiban Accord 6,75 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää atosibaaniasettaattia määrän, joka vastaa 6,75 mg atosibaania 0,9 ml:ssa injektionestettä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Kirkas, väritön, partikkeliton liuos, jonka pH on 4,0-5,0 ja osmolaliteetti 265-320 mOsmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Atosiban Accord on tarkoitettu uhkaavan ennenaikaisen synnytyksen lykkäämiseen raskaana olevilla aikuisilla naisilla silloin, kun

- kohdun supistukset ovat säännöllisiä, ja ne kestävät vähintään 30 sekuntia siten, että niiden määrä on ≥ 4 supistusta 30 minuutissa
- kohdunkaula on auennut 1-3 cm (ensisyntyjillä 0-3) ja kohdunkaulan häviäminen on $\geq 50\%$
- sikiön ikä on 24-33 täyttä viikkoa
- sikiön syke on normaali.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Atosiban Accord -hoito on aloitettava ja annettava ennenaikaisen synnytyksen hoitoon perehtyneen lääkärin toimesta.

Atosiban Accord -valmistetta annetaan laskimonsisäisesti kolmena peräkkäisenä jaksona: aluksi antamalla bolusannos (6,75 mg) Atosiban Accord 6,75 mg/0,9 ml -injektionestettä, heti sen jälkeen suuriannoksinen jatkuva infuusio (kyllästysinfuusio 300 mikrog/min) Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml -infuusio-konsentraattia kolmen tunnin aikana, ja sen jälkeen pienempi annos (jatkoinfuusio 100 mikrog/min) Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml -infuusio-konsentraattia aina 45 tuntiin saakka. Hoidon kesto ei saa ylittää 48 tuntia. Koko Atosiban Accord -hoitajakson aikana annettu kokonaisannos ei saisi olla yli 330,75 mg atosibaania.

Laskimonsisäinen anto on aloitettava mahdollisimman pian ennenaikaisen supistustoiminnan diagnoosin jälkeen antamalla aluksi bolusinjektio. Bolusinjektion annon jälkeen hoitoa jatketaan infusiona (ks. Valmisteyhteenveto Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml infuusio-konsentraatti, liuosta varten). Mikäli kohdun supistukset jatkuvat Atosiban Accord-hoidon aikana, tulee harkita muita hoitokeinoja.

Seuraavassa taulukossa esitetään bolusinjektion annostus ja sen jälkeen annettavan infuusion annostus:

Vaihe	Annostus	Infuusionopeus	Atosibaaniannos
1	0,9 ml laskimonsisäinen bolusinjektio annosteltuna 1 minuutin aikana	Ei oleellinen	6,75 mg
2	3 tunnin laskimonsisäinen kyllästysinfuusio	24 ml/h (300 µg/min)	54 mg
3	laskimonsisäinen jatkoinfuusio 45 tuntiin saakka	8 ml/h (100 µg/min)	270 mg saakka

Uusintahoito:

Myös mahdollisesti tarvittava uusintahoito atosibaanilla tulee aloittaa bolusinjektioilla Atosiban Accord 6,75 mg/0,9 ml -injektioestettä, jonka jälkeen jatketaan infuusiohoitoa Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml -infuusiokonsentraatilla, liuosta varten.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Atosibaanin käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta. Heikentynyt munuaisten toiminta ei todennäköisesti annoksen korjaamiseen, koska vain pieni osa atosibaanista erittyy virtsaan. Atosibaania tulee käyttää varoen heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivillä potilailla.

Pediatriset potilaat

Atosiban Accordin turvallisuutta ja tehoa raskaana olevilla, alle 18-vuotiailla naisilla ei ole tutkittu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6. ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Atosiban Accord-valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tiloissa:

- Sikiöikä alle 24 tai yli 33 täyttä viikkoa
- Ennenaikainen sikiökalvojen repeytyminen sikiöään ollessa >30 viikkoa
- Sikiön syke on epänormaali
- Synnytystä edeltävä kohdun verenvuoto vaatii välitöntä synnytystä
- Eklampsia ja vakava pre-eklampsia vaativat synnytystä
- Sikiö kuollut kohtuun
- Kohdunsisäisen infektion epäily
- Eteisistukka
- Istukan irtoaminen
- Muut äidin tai sikiön tilat, joissa raskauden jatkaminen on vaarallista
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun atosibaania käytetään potilailla, joilla saattaa olla ennenaikainen sikiökalvojen repeytymisen vaara, synnytyksen viivästyttämisen etuja on harkittava mahdollisen korionamnionitin riskin valossa.

Atosibaanin käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta. Heikentynyt munuaisten toiminta ei todennäköisesti anna aiheutta annoksen korjaamiseen, koska vain pieni osa atosibaanista erittyy virtsaan. Atosibaania tulee käyttää varoen heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivillä potilailla. (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

Hoidettujen potilaiden pienen määrän vuoksi atosibaanin käytöstä monisikiöraskauksissa tai sikiöiän ollessa 24-27 viikkoa on vain vähän kokemusta. Atosibaanista saatava hyöty on näillä ryhmillä epävarmaa.

Atosiban Accord -valmisteella annettu uusintahoito on mahdollista, mutta kliinistä kokemusta on vain korkeintaan 3 uusintahoitokerrasta (ks. kohta 4.2).

Jos sikiön kasvu on hidastunut, päätös Atosiban Accord -hoidon jatkamisesta tai uudelleen aloittamisesta riippuu siitä, kuinka pitkälle sikiö on kehittynyt.

Kohdun supistuksia sekä sikiön sykettä olisi syytä tarkkailla atosibaania annettaessa sekä silloin, kun kohdun supistukset jatkuvat.

Atosibaani, joka on oksitosiinin antagonistti, saattaa teoriassa edesauttaa kohdun rentoutumista ja lisätä synnytyksen jälkeistä verenvuotoa, minkä vuoksi synnytyksen jälkeistä verenvuotoa tulee seurata.

Kliinisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan havaittu riittämätöntä kohdun supistusta synnytyksen jälkeen.

Monisikiöraskaus ja tokolyttisesti aktiivisten valmisteiden, kuten kalsiumkanavan salpaajien ja beetamimeettien käyttö on yhteydessä keuhkoedeeman kasvaneeseen riskiin. Tämän vuoksi atosibaania pitää käyttää varoen monisikiöraskauksissa ja/tai kun samanaikaisesti käytetään muita tokolyttisesti aktiivisia valmisteita (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska *in vitro* -tutkimuksissa on osoitettu ettei atosibaani ole sytokromi P450 -järjestelmän substraatti eikä estä lääkkeitä metaboloivia sytokromi P450 -entsyymejä, on epätodennäköistä, että atosibaani osallistuisi sytokromi P450 -välitteisiin lääkeaineinteraktioihin.

Terveillä vapaaehtoisilla naisilla on tehty interaktiotutkimuksia labetalolilla ja beetametasonilla. Kliinisesti merkittävää interaktiota ei todettu atosibaanin ja beetametasonin tai labetalolin välillä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Atosibaania saa käyttää vain silloin, kun ennenaikaiset kohdun supistukset todetaan raskauden keston ollessa 24-33 täyttä viikkoa.

Imetys

Jos nainen imettää vanhempaa lastaan raskaana ollessaan, tulisi imetys keskeyttää Atosiban Accordin käytön ajaksi. Imetyksen aikaansaama oksitosiinin erityys voi lisätä kohdun supistuvuutta ja haitata tokolyttisen hoidon vaikutusta.

Kliinisissä tutkimuksissa atosibaanilla ei ole havaittu olevan vaikutusta imettämiseen. Pieniä atosibaanimääriä on havaittu siirtyvän plasmasta imettävien äitien rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Alkio- ja sikiötoksisuus tutkimuksissa atosibaanilla ei ole todettu toksisia vaikutuksia. Tutkimuksia koskien fertiilitettä ja alkionkehityksen varhaisvaihetta ei ole tehty (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä atosibaanitutkimuksissa kuvattiin mahdollisia atosibaanin äidille aiheuttamia haittavaikutuksia. Yhteensä 48 % atosibaanihoitoa saaneista potilaista koki haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa. Havaitut haittavaikutukset olivat yleensä lieviä. Yleisimmin raportoitu haittavaikutus äideillä oli pahoinvointi (14 %).

Kliinisissä tutkimuksissa vastasyntyneillä ei havaittu erityisiä atosibaanin aiheuttamia haittavaikutuksia. Vastasyntyneillä haittatapahtumat kuuluivat normaaliin vaihteluun ja niiden ilmaantuvuutta voitiin verrata plaseboryhmään tai beetamimeettihoitoa saavaan ryhmään.

Haittavaikutusten yleisyys on esitetty alla olevassa taulukossa seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); Harvinainen ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA luokitus	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Immuunijärjestelmä				Allerginen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperglykemia		
Psyykkiset häiriöt			Unettomuus	
Hermosto		Päänsärky, huimaus		
Sydän		Takykardia		
Verisuonisto		Hypotensio, kuumat aallot		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudokset			Kutina, ihottuma	
Sukupuolielimet ja rinnat				Kohdun verenvuoto, kohdun atonia
Yleisoireet ja muut antopaikassa todettavat haitat		Pistoskohdan reaktio	Kuume	

Markkinoille tulon jälkeinen kokemus

Valmisteen markkinoilla olon aikana on raportoitu hengitykseen liittyviä tapahtumia, kuten hengenahdistusta ja keuhkoedeemaa, varsinkin kun samanaikaisesti on käytetty muita tokolyttisesti aktiivisia valmisteita, kuten kalsiumkanavan salpaajia tai beetamimeettejä ja/tai kun kyseessä on ollut naiset joilla on monisikiöraskaus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Muutama atosibaanin yliannostus on raportoitu, eikä niihin liittynyt mitään erikoisia merkkejä tai oireita. Yliannostukseen ei tunneta erityistä hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut gynekologiset valmisteet, ATC-koodi: G02CX01

Atosiban Accord sisältää atosibaania (INN), synteettistä peptidiä ($[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -oksisitiini), joka on ihmisen oksitosiinin kilpaileva antagonistireseptorasolla. Rotilla ja marsuilla atosibaanin osoitettiin sitoutuvan oksitosiinireseptoreihin vähentäen kohtulihaksen supistustiheyttä ja lihastonusta ja estävän siten kohdun supistelua. Atosibaanin osoitettiin sitoutuvan myös vasopressiinireseptoriin estäen siten vasopressiinin vaikutusta. Eläimillä atosibaanilla ei ollut kardiovaskulaarisia vaikutuksia.

Ihmisellä atosibaani estää suosituksenmukaisella annostuksella ennen aikaista kohdun supistelua ja edistää kohdun rauhoittumista. Kohtu rentoutuu nopeasti sen jälkeen, kun atosibaania on annettu laskimonsisäisesti, ja kohdun supistukset vähenevät huomattavasti 10 minuutissa, ja kohtu rauhoittuu (≤ 4 supistusta/tunti) 12 tunnin ajaksi.

Faasi III:n kliinisiin tutkimuksiin (CAP-001-tutkimukset) osallistui 742 naista, joilla oli diagnosoitu ennen aikainen kohdun supistelu 23-33 raskausviikolla ja joille annettiin satunnaistetusti joko atosibaania (tämän selosteen mukaisesti) tai β -agonistia (annos titrattu).

Ensisijaiset tulostapahtumat: Primaarinen tehotulos oli niiden naisten osuus, jotka eivät synnyttäneet eivätkä tarvinneet vaihtoehtoista tokolyysia 7 vuorokauden kuluessa hoidon aloituksesta. Tiedot osoittavat, että atosibaanihoitoa saaneista naisista 59,6 % ($n = 201$) ja β -agonistihoidon saaneista naisista 47,7 % ($n = 163$) ($p = 0,0004$) ei synnyttänyt eikä tarvinnut muuta tokolyysia 7 päivän sisällä hoidon aloittamisesta. Suurin osa hoidon epäonnistumisista CAP-001-tutkimuksessa johtui huonosta siedettävyydestä. Riittämättömästä tehosta johtuvia hoidon epäonnistumisia oli merkitsevästi enemmän ($p = 0,0003$) atosibaaniryhmässä ($n = 48$, 14,2 %) kuin β -agonistihoidon saaneiden naisten ryhmässä ($n = 20$, 5,8 %).

CAP-001-tutkimuksissa todennäköisyys, että synnytys lykkääntyi eikä muuta tokolyysia tarvittu 7 päivän sisällä hoidon aloittamisesta, oli samanlainen atosibaani- ja beetamimeettiryhmän naisilla sikiöiän ollessa 24-28 viikkoa. Tämä havainto perustuu kuitenkin hyvin pieneen otokseen ($n = 129$ potilasta).

Sekundaariset tulostapahtumat: Sekundaarisiin tehokkuusparametreihin kuului niiden naisten osuus, joilla synnytys oli lykkääntynyt 48 tunnin jälkeen hoidon aloittamisesta. Eroa atosibaani- ja beetamimeettiryhmän välillä ei ollut tämän parametrin osalta.

Sikiöiän keskiarvo (SD) synnytys hetkellä oli molemmilla ryhmillä sama: 35,6 (3,9) viikkoa atosibaanilla hoidetussa ryhmässä ja 35,3 (4,2) viikkoa β -agonistilla hoidetussa ryhmässä ($p = 0,37$). Vastasynntyneiden tehohoitoyksikköön otto oli samanlaista molemmissa ryhmissä (noin 30 %), samoin kuin hoitoaika ja ventilaatiohoito. Syntymäpainon keskiarvo (SD) oli 2 491 (813) grammaa atosibaaniryhmässä ja 2 461 (831) grammaa β -agonistilla hoidetussa ryhmässä ($p = 0,58$).

Sikiön ja äidin osalta lopputulos ei näyttänyt eroavan atosibaanin ja β -agonistiryhmän kesken, mutta kliinisten tutkimusten voima ei ollut riittävä mahdollisen eron poissulkemiseksi.

Niistä 361 naisesta, jotka saivat atosibaanihoitoa faasi III:n tutkimuksissa, 73 sai vähintään yhden uusintahoidon, 8 sai vähintään kaksi uusintahoittoa ja 2 sai kolme uusintahoittoa (ks. kohta 4.4).

Koska atosibaanin turvallisuutta ja tehokkuutta alle 24 täyttä viikkoa kestäneissä raskauksissa ei ole selvitetty kontrolloiduissa, satunnaistetuissa tutkimuksissa, ei atosibaanihoitoa suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.3).

Plasebokontrolloidussa tutkimuksessa sikiö/imeväiskuolemien määrä plaseboryhmässä oli 5/295 (1,7 %) ja atosibaaniryhmässä 15/288 (5,2 %), joista kaksi tapahtui viiden ja kahdeksan kuukauden iässä. Atosibaaniryhmässä tapahtuneista kuolemista yksitoista koski raskauksia, joissa sikiöikä oli 20-24 viikkoa, mutta tässä alaryhmässä potilaiden jakautuminen oli epätasainen (19 naista atosibaaniryhmässä, 4 plaseboryhmässä). Silloin kun raskaus oli kestänyt yli 24 viikkoa, ei kuolleisuusluvuissa ollut eroja (plaseboryhmässä 1,7 % ja atosibaaniryhmässä 1,5 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Terveillä ei-raskaana olevilla koehenkilöillä, joille annettiin atosibaani-infuusioita (10-300 mikrog/min 12 tunnin aikana), vakaan tilan plasmapitoisuudet lisääntyivät suhteessa annokseen.

Puhdistuman, jakautumistilavuuden ja puoliintumisajan todettiin olevan annoksesta riippumattomia.

Imeytyminen

Kun atosibaania annettiin infuusiona (300 mikrog/min 6-12 tunnin ajan) naisille, joilla oli kohdun ennen aikaista supistustoimintaa, vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutettiin tunnin kuluessa infuusion aloittamisesta (keskiarvo 442 ± 73 ng/ml, vaihteluväli 298-533 ng/ml).

Infuusion lopettamisen jälkeen pitoisuus plasmassa laski nopeasti, alkuvaiheen (t_a) puoliintumisajan ollessa $0,21 \pm 0,01$ ja loppuvaiheen puoliintumisajan (t_b) $1,7 \pm 0,3$ tuntia. Puhdistuma oli keskimäärin $41,8 \pm 8,2$ litraa/h.

Jakaantuminen

Jakaantumistilavuus oli keskimäärin $18,3 \pm 6,8$ litraa.

Atosibaani sitoutuu plasman proteiineihin raskaana olevilla naisilla 46–48 %:sti. Ei tiedetä, eroavatko äidin ja sikiön vapaa fraktio toisistaan tuntuvasti. Atosibaani ei jakaannu punaisiin verisoluihin.

Atosibaani läpäisee istukan. Kun terveille naisille, joiden raskaus oli täysiaikainen, annettiin 300 mikrog/min infuusiona, sikiön/äidin atosibaanipitoisuussuhde infuusion jälkeen oli 0,12.

Biotransformaatio

Ihmisellä plasmassa ja virtsassa tunnistettiin kaksi metaboliittia. Päämetaboliitin M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oksisitiini) suhde plasman atosibaanipitoisuuksiin oli 1,4 toisen tunnin kohdalla ja 2,8 infuusion lopussa. Ei tiedetä, kumuloituu ko M1 kudoksiin.

Eliminaatio

Virtsasta atosibaania on todettu vain vähän; päämetaboliitin pitoisuuden todettiin olevan ainakin 50-kertainen atosibaanin pitoisuuteen verrattuna. Atosibaanin poistumisesta ulosteeseen ei ole tietoa. Päämetaboliitti M1 estää oksitosiinin indusoimia kohdun supistuksia *in vitro* noin 10 kertaa heikommin kuin atosibaani. Metaboliitti M1 erittyy maitoon (ks. kohta 4.6).

Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta

Atosibaanin käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta. Heikentynyt munuaisten toiminta ei todennäköisesti anna aiheutta annoksen korjaamiseen, koska vain

pieni osa atosibaanista erittyy virtsaan. Atosibaania tulee käyttää varoen heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivillä potilailla (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

On epätodennäköistä, että atosibaani estäisi ihmisellä maksan sytokromi P450:n isoentsyymejä (ks. kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaksi viikkoa kestäneissä i.v.-toksisuustutkimuksissa (rotilla ja koirilla) ei havaittu lainkaan systeemisiä toksisia vaikutuksia annoksilla, jotka olivat noin 10-kertaiset ihmisen terapeutiseen annokseen nähden. Niitä ei havaittu myöskään kolmen kuukauden toksisuustutkimuksissa rotilla ja koirilla (enintään 20 mg/kg/vrk s.c.). Suurin ihon alle annettu atosibaaniannos, joka ei aiheuttanut haittavaikutuksia, oli noin kaksi kertaa suurempi kuin terapeutinen annos ihmistä hoidettaessa.

Tutkimuksia koskien fertiilitettä ja alkionkehityksen varhaisvaihetta ei ole tehty. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa annostelu kesti implantaatiovaiheesta raskauden myöhäisvaiheeseen, ei ilmennyt mitään vaikutuksia emoissa ja sikiöissä. Rotan sikiöllä altistus oli noin 4-kertainen verrattuna ihmisen sikiöön naisen saadessa laskimonsisäisiä infuusioita. Eläintutkimuksissa on havaittu, että atosibaanilla on maidoneritystä estävää vaikutusta, kuten oksitosiinivaikutuksen estosta voidaan odottaa.

Atosibaani ei ollut onkogeeninen eikä mutageeninen *in vitro* ja *in vivo*.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Kloorivetyhappo (1M)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,9 ml liuosta, joka vastaa 6,75 mg atosibaania.
2,25 ml:n esitäytetty ruisku (väritön tyyppi I lasi), jossa on kärkisuojus. Männän bromobutyylimuutokset ja polypropeenivarret on työnnetty tulppaan ruiskun männän muodostamiseksi.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Älä käytä tätä lääkettä, jos havaitset siinä hiukkasia tai värimuutoksia ennen valmisteen antamista.

Vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Hollanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35139

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.10.2018