

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),
STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat EU/EØS</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (Koncentration)</u>
Frankrig		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANKRIG	GLUSCAN 500	500MBq/mL på kalibreringstidspunktet	Injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	For 1mL præparat: Fludeoxyglucose (18F) – 500MBq på kalibreringstidspunktet, vand til injektion – 1,00g, natriumcitrat – 0,62% (v/v), natriumklorid – 0,41% (v/v), saltsyre 0,39% (v/v), ethanol 0,31% (v/v) natriumhydroxid 0,24% (v/v)
Tyskland		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANKRIG	GLUSCAN 500	500MBq/mL på kalibreringstidspunktet	Injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	For 1 mL præparat: Fludeoxyglucose (18F) – 500MBq på kalibreringstidspunktet, vand til injektion – 1,00g, natriumcitrat – 0,62% (v/v), natriumklorid – 0,41% (v/v), saltsyre 0,39% (v/v), ethanol 0,31% (v/v) natriumhydroxid 0,24% (v/v)
Polen		Advanced Accelerator Applications	GLUSCAN PL	500MBq/mL på kalibreringstidspunktet	Injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	For 1 mL præparat: Fludeoxyglucose (18F) – 500MBq på

		20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANKRIG					kalibreringstidspunktet , vand til injektion – 1,00g, natriumcitrat – 0,62% (v/v), natriumklorid – 0,41% (v/v), saltsyre 0,39% (v/v), ethanol 0,31% (v/v) natriumhydroxid 0,24% (v/v)
Portugal		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANKRIG	GLUSCAN 500	500MBq/mL på kalibreringstidspunkte t	Injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	For 1 mL præparat: Fludeoxyglucose (18F) – 500MBq på kalibreringstidspunktet , vand til injektion – 1,00g, natriumcitrat – 0,62% (v/v), natriumklorid – 0,41% (v/v), saltsyre 0,39% (v/v), ethanol 0,31% (v/v) natriumhydroxid 0,24% (v/v)
Spanien		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANKRIG	GLUSCAN 500	500MBq/mL på kalibreringstidspunkte t	Injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	For 1 mL præparat: Fludeoxyglucose (18F) – 500MBq på kalibreringstidspunktet , vand til injektion – 1,00g, natriumcitrat – 0,62% (v/v), natriumklorid – 0,41%

							(v/v), saltsyre 0,39% (v/v), ethanol 0,31% (v/v) natriumhydroxid 0,24% (v/v)
--	--	--	--	--	--	--	--

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR POSITIV UDTALELSE
FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF GLUSCAN 500 OG TILKNYTTETE NAVNE (SE BILAG I)

Gluscan er et radiofarmaceutisk lægemiddel, der er sammensat af fludeoxyglukose (^{18}F), forkortet som FDG. Fludeoxyglukose (^{18}F) er en glukoseanalog, der akkumuleres i alle celler, der bruger glukose som primær energikilde. Fludeoxyglukose (^{18}F) akkumuleres i tumorer med høj glukoseomsætning. Fludeoxyglukose (^{18}F) passerer blod-hjerne-barrieren, og epileptiske foci udviser en nedsat glukosemetabolisme i de anfaldsfrie faser. Fludeoxyglukose (^{18}F) akkumuleres også af myokardium, især under og efter en reversibel myokardieiskæmi, når der forekommer en øget glukoseoptagelse i myokardiecellen.

Gluscan er beregnet til behandling af onkologiske, kardiologiske og neurologiske indikationer og infektiøse eller inflammatoriske sygdomme. De tre indikationer onkologi, kardiologi og neurologi er fastsat i det grundlæggende produktresumé for dette aktive stof. Disse indikationer var hver baseret på en biologisk proces, dvs. glukoseoptagelsen i specifikke organer eller væv: øget optagelse i de maligne celler, vedvarende optagelse i de levedygtige udsatte myokardieceller og nedsat optagelse i neuronerne i den hjernebark (kortex), der er ansvarlig for at fremkalde epilepsi, når patienten ikke er i en krise.

Det særlige ved nærværende ansøgning er, at den foreslåede indikation i infektiøse eller inflammatoriske sygdomme for tiden ikke er en del af det grundlæggende produktresumé for FDG. Som med de andre indikationer i det grundlæggende produktresumé er indikationen i infektiøse eller inflammatoriske sygdomme også baseret på en biologisk proces: glukoseoptagelsen i væv eller strukturer med et anormalt indhold af aktiverede hvide blodlegemer. Det er beregnet til behandling af patienter med infektiøse eller inflammatoriske sygdomme i de foreslåede miljøer. En teknik til specifik scanning af væv eller strukturer med et unormalt indhold af aktiverede hvide blodlegemer vil sandsynligvis give vigtige oplysninger i behandlingen af patienter med infektiøse og inflammatoriske sygdomme.

Det juridiske grundlag for denne ansøgning henviser til artikel 10, litra a), i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, vedrørende ansøgninger, der er baseret på veletableret medicinsk anvendelse understøttet af bibliografisk litteratur.

En del betænkeligheder blev dog fremsat af den medlemsstat, der gjorde indsigelse, og som ikke betragtede ansøgningen for Gluscan som acceptabel. Sagen blev henvist til den humanmedicinske koordineringsgruppe CMD(h), og en vurdering blev gennemført af referencemedlemsstaten. Da der ikke var opnået enighed på dag 60, blev sagen henvist til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP). CHMP vurderede dossieret og de tilgængelige data, herunder de spørgsmål, som den medlemsstat, der havde gjort indsigelse, havde rejst.

I alt 6.125 patienter på verdensplan er til dato blevet indberettet i offentliggjorte serier (bortset fra rapporter om enkelte tilfælde), som havde gavn af FDG PET indiceret til inflammation og infektion (med undtagelse af tilfældige resultater af infektion/inflammation hos patienter, der er blevet henvist for en anden indikation). Den første offentliggørelse af en serie hos 7 patienter med sarkoidose går tilbage til 1994, og i alt 1988 patienter er blevet indberettet i offentliggjorte serier for EU-serier fra 1999 til 2009. Desuden er FDG allerede blevet registreret i 3 EU-medlemsstater (EI, UK og CZ) for denne "nye" indikation i infektiøse eller inflammatoriske sygdomme, og de tidlige resultater, der har vist sig at være gunstige i disse lande, er blevet bekræftet med erfaringer fra fortsat brug. CHMP nåede til enighed om, at der har været lang erfaring med fortsat brug af FDG, som støtter dets veletablerede anvendelse.

Kvaliteten af de data, der bruges til vurdering af virkningen, er blevet kontrolleret (ensartethed i serierne i et givet miljø ifølge de specifikke inklusionskriterier, billeder, der er taget i overensstemmelse med en accepteret protokol, som er til rådighed for FDG, og ligeledes for

sammenligningsstoffet i sammenlignende undersøgelser og beskrivelse af den sande standard indhentet fra alle vurderbare patienter, undtagen i tilfælde af en undersøgelse af indvirkningen alene på behandlingen), og kvaliteten har vist sig at være på linje med kravene til de punkter, der skal overvejes (PtC = Points to Consider) ved vurderingen af diagnostiske produkter (CPMP/EWP/1119/98). Kvaliteten af de undersøgelser, der er blevet bevaret til analysen, efter at mange andre er blevet kasseret, er blevet bekræftet i den offentliggjorte meta-analyse eller nylige revurderingsartikler i flere miljøer.

Desuden gælder det for alle de infektiøse og inflammatoriske sygdomme, som ansøgningen vedrører, at den diagnostiske ydelse er blevet fastsat og har vist sig at være mindst på niveau med sammenligningsstoffet, efter at undersøgelserne af den samme sygdom er blevet poolet. En høj generel indvirkning på patientbehandling er blevet indberettet for den generelle indikation og for hver specifik sygdom. Denne indvirkning blev undersøgt indirekte for to miljøer.

CHMP nåede til enighed om, at den kliniske effekt (diagnostisk ydelse og indvirkning på diagnostisk tankegang) af PET/PET-CT med FDG er blevet tilfredsstillende påvist.

Den tekniske virkning - FDG's overlegenhed sammenlignet med alle radiofarmaceutiske sammenligningsstoffer - er blevet dokumenteret i artikler og gælder for alle de foreslåede miljøer i disse indikationer.

Det blev konkluderet:

- at den iboende opløsning i en PET-scanner er dobbelt så god som den, der er i et gammakamera med en lavenergi-kollimator, som bruges til technetium-99m, og over dobbelt så god med en mellemenergi-kollimator, som bruges til gallium-67 eller indium-111,
- at ventetiden for patienten (1 time mellem injektion og billedoptagelse) er den korteste af alle registrerede radiofarmaceutiske lægemidler på dette område,
- at de andre besværligheder/risici for patienten er færre end ved gallium-67 (besværlig patientforberedelse) eller ved mærkede hvide blodlegemer (white blood cells, WBC), som kræver tapning af en stor mængde blod og indebærer risiko for fejl ved reinjektion,
- at dosimetrien ved FDG PET svarer til dosimetrien ved technetium-99m-mærkede produkter og er mere gunstig end ved gallium-67 eller indium-111 radiofarmaceutiske lægemidler.

CHMP fastslog derfor, at den tekniske ydelse og proceduremæssige nemhed ved FDG er af generel fordel i denne indikation. Dette bør omhyggeligt differentieres til diagnostisk ydelse.

Vedrørende den diagnostiske effekt af fludeoxyglukose (^{18}F) til patienter med immuninsufficiens har ansøgeren stillet data fra litteraturen til rådighed, der viser, at FDG PET er effektiv til aids-patienter til påvisning af maligniteter og/eller infektionssygdomme.

Med hensyn til virkningen af et fald i leukocyttallet hos patienter med leukocytdysfunktion er det blevet påvist hos myelomatosepatienter (Mahfouz (2005)), at "FDG-PET kan være diagnostisk, når det drejer sig om svær neutropeni til forskel fra de fleste andre kernerålingsteknikker til scanning". Det er tydeligt, at *in vitro*-mærkning af cirkulerende leukocytter, som er påkrævet ved nogle af sammenligningsstofferne (^{111}I oxin- eller $^{99\text{m}}\text{Tc}$ HMPAO-mærkede leukocytter), hæmmes af et dårligt leukocyttal. Dette er dog ikke tilfældet for FDG, som er målrettet mod *in vivo*-foci af aktiverede leukocytter. Ansøgeren hævder, at der, så vidt vides (på dette tidspunkt), ikke har været nogen rapport om leukocytdysfunktion, der fører til, at de ikke kan aktiveres i nærheden af målceller.

For patienter, der er under behandling med specifik samtidig medicinering som f.eks. antibiotika og betændelseshæmmende midler, er det oplagt, at der ikke var nogen effekt i de tilsvarende hævdede sammenhænge ved langvarig eller kronisk sygdom (feber af ukendt oprindelse, kronisk knogleinfektion, mistanke om inficeret hofteprotese, aktiv inflammatorisk tarmsygdom osv.), da patienten blev henvist til FDG PET. Eftersom FDG PET præcist diagnosticerer disse tilstande, ville påvirkningen af disse uundgåelige behandlinger helt sikkert blive betragtet som mindre væsentlige. Dette er blevet bekræftet i 2000 af Meller: "Antibiotika og immunosuppressiv behandling så ikke ud

til at påvirke resultaterne af FDG-scanning, da 66 % af de patienter, der blev behandlet, udviste en patologisk optagelse, der klarlagde årsagen til feberen."

Kortikosteroider har vist sig i høj grad at nedsætte eller undertrykke optagelsen af FDG. Dette blev primært indberettet ved sarkoidose og ligeledes ved vaskulitis (Rehæk 2006). I denne sammenhæng indberettede Walter (2005) en påvisningshyppighed af patologisk stort blodkar på 8/9 = 89 % uden behandling over for 10/21 = 48 % med kortikosteroider. Et afsnit, der fremhæver effekten af kortikosteroider på FDG-optagelsen i infektions- og inflammationsindikationen, og overvejelse af mulig midlertidig tilbageholdelse af denne behandling blev foreslået af en medlemsstat i afsnit 4.5 i produktresuméet ("Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion"), og dette blev efterfølgende godkendt af CHMP.

Det bør huskes, at de farmakodynamiske virkninger af disse lægemidler (f.eks. kortikosteroider) på leukocytter, der optager FDG, er identiske i alle sammenhænge, samt at der ikke er noget behov for en visning fra sammenhæng til sammenhæng af denne påvirkning, selv om konsekvensen på den diagnostiske tankegang kan være anderledes fra en sammenhæng til en anden.

Der er ingen grund til at forvente en lavere effekt hos børn sammenlignet med voksne for en diagnostisk undersøgelse, der er nyttig ved et bredt spektrum af årsager, der forekommer hos børn og voksne, uden nogen metabolisk specificitet hos børn. Det bemærkes ligeledes, at FDG længe har været registreret til lymfomer, der opstår i barndommen, selv om der ikke på det tidspunkt var flere offentliggjorte data om børn, end der for øjeblikket er om infektion/inflammation. Det er også tilfældet, at der i produktresuméet anmodes om en omhyggelig vægtning af indikationen til pædiatrisk anvendelse. CHMP nåede derfor til enighed om, at den nuværende ordlyd i produktresuméet vedrørende anvendelse til børn også tilpasses til infektion/inflammation (ved at slette ordet "onkologi").

Ansøgeren henviser også til nogle konkrete undersøgelser, der er blevet gennemført for inflammatorisk tarmsygdom (Lemberg 2005, Löffler 2006) hos i alt 88 patienter, og for kronisk granulomatøs sygdom med en tarmlæsion hos 5 af de 7 Güngör-patienter (2001), og for nogle børn, som også er blevet inkluderet i en serie med andre tilstande (f.eks. 13 børn med feber af ukendt oprindelse). Indvirkningen på behandlingen var lige så tydelig som hos de voksne (feber af ukendt oprindelse, inflammatorisk tarmsygdom) og endnu mere påfaldende i tilfælde af granulomatose (Güngör 2001). Det ville sandsynligvis være skadeligt og imod Euratom-direktiverne (optimering af bestråling) at udelukke børn fra fordelene ved FDG PET til behandling af infektion og betændelse (især feber af ukendt oprindelse eller inflammatorisk tarmsygdom), da andre scintigrafiske muligheder (gallium-67 scintigrafi, indium-111 leukocyt-scintigrafi) faktisk giver mere bestråling og/eller er mere krævende og ville føre til behandling af børn på en mindre fordelagtig måde end voksne.

Selv om der argumenteres for, at den effektive bestrålingsdosis fra ^{99m}Tc -mærkede forbindelser svarer til bestrålingsdosen fra FDG, er det ^{99m}Tc -mærkede sammenligningsstof, immunoscintigrafi, der er nemmest at bruge, kontraindiceret til børn af en veldokumenteret grund, nemlig at forekomsten af antistoffer vil hæmme yderligere anvendelse. Besværet og risiciene ved ^{99m}Tc HMPAO *in vitro*-mærkede leukocytter er åbenlys: tapning af en stor mængde blod fra et barn til *in vitro*-mærkning og anafylaksi. Desuden er de ^{99m}Tc HMPAO *in vitro*-mærkede leukocytter ikke indiceret til hele det spektrum, der er dækket af FDG, eftersom ikke-cirkulerende leukocytter, der er involveret i mange kroniske infektions- og betændelsestilstande, ikke er mærkede, og baggrunden i knoglemarven er høj, hvilket hæmmer påvisningen af foci i det aksiale skelet.

Som nævnt ovenfor ville det være imod optimeringsprincippet i Euratom-direktivet (som er gennemført i lovgivningen i alle EU-medlemsstater) at udelukke børn fra fordelene ved FDG PET i tilfælde af infektions-/inflammationssygdomme, da de andre scintigrafiske muligheder faktisk giver mere bestråling for barnet (gallium-67 scintigrafi, indium-111 leukocyt-scintigrafi) eller for personalet (*in vitro*-mærkning med technetium-99m HMPAO) uden nogen fordel i effekten. Med denne substitution af gallium-67 gennem FDG nedsættes bestrålingseksponeringen med en faktor 3-5, som er af stor betydning for børn med godartede tilstande. CHMP nåede derfor til enighed om, at den

pædiatriske population under 18 år bør inkluderes i produktresuméet. Underrubrikken "børn under 18 år" under afsnit 4.2 Dosering og indgivelsesmåde er blevet ændret, og ordet "onkologisk" er blevet slettet.

Dosimetri-tabellerne i afsnit 11 omfatter allerede de beregnede doser til børn.

Anvendelsen af FDG PET-CT er på nuværende tidspunkt blevet indberettet i alle de 10 foreslåede indikationer ved "infektiose eller inflammatoriske sygdomme", bortset fra påvisningen af infektion i hofteproteser. I denne sammenhæng er CT ikke til ret megen hjælp på grund af artefakter fremkaldt af strålehærdning i nærheden af den metalholdige protese. Omvendt er dette ikke en kontraindikation, da de ikke-dæmpede korrigerede PET-billeder forbliver fri for artefakter.

Den dosering (dvs. den injicerede aktivitet), der anbefales i det grundlæggende produktresumé, nemlig 100-400MBq med tilpasning til børn, er på linje med den aktivitet, der bruges i de indberettede kliniske undersøgelser for infektion/inflammation, uanset hvilken maskine der bruges, PET, CDET eller PET-CT. Tilpasning er ikke nødvendig efter det kliniske miljø, men en tilpasning er nødvendig (inden for ovenstående område) efter patientens kropsvægt og den type PET/(CT)-maskine, der anvendes til scanningen.

Anvendelsen af PET-CT er et spørgsmål om udstyr i PET-centret og om professionelle retningslinjer (herunder ovennævnte Euratom-direktiv, der definerer bestrålingens berettigelse og optimering) og behøver ikke at blive behandlet i produktresuméet, bortset fra de tilfælde, hvor PET-CT har vist sig at øge effekten. Dette er blevet påvist for nogle miljøer inden for onkologi og er medtaget i det grundlæggende produktresumé, men er for tiden ikke tilfældet ved infektion/inflammation.

Sikkerhedsdataene for den kombinerede PET/CT-teknologi adskiller sig ikke fra den tilsvarende PET-teknologi, idet den eneste forskel er en stigning i bestrålingsdosis på grund af den lave CT-dosis, som ikke har nogen påviselig konsekvens. Den totale effektive dosis af FDG PET/CT med en lav dosis af CT er mindre end den effektive dosis af en komplet kontrastforbedret diagnostisk CT i det samme område.

Da bestrålingsbeskyttelse er en del af sikkerheden, noteres det også, at, selv om alle registrerede diagnostiske radiofarmaceutiske lægemidler er globalt sikre, menes FDG at være blandt de sikreste og at give langt lavere bestråling end gallium-67 eller indium-111.

PET/CT er nu state-of-the-art for FDG-detektion, og det fremgår klart af litteraturen og ekspertudtalelser, at det ikke kan forringe tekniske og diagnostiske ydelser, når der sammenlignes med PET alene. De fleste data er indhentet med PET alene og er derfor stadig gyldige; men man kunne dog overveje, om de ville repræsentere den minimumsydelse, der kunne forventes med PET/CT. CHMP ser derfor ikke noget behov for yderligere informationer til at understøtte anvendelsen af denne teknik i de 10 infektiose og inflammatoriske sygdomme, som ansøgningen vedrører, samt den foreslåede dosering i disse indikationer.

Det påvirker ikke produktresuméet for øjeblikket, da det ikke er blevet påvist, at nogen af sammenhængene for denne indikation har betydelig fordel af sammenlægningen af PET/CT sammenlignet med PET alene.

I langt de fleste FDG-undersøgelser, som er offentliggjort inden for onkologi, er tilfælde af infektion/inflammation blevet indberettet som en kilde til falske positive resultater: Disse FDG-foci svarede ikke til malignt væv. Dette er allerede medtaget i det grundlæggende produktresumé. Det er tydeligt, at FDG er i stand til at påvise infektion/betændelse som et tilfældigt resultat hos patienter, der er blevet henvist på grund af cancer. I det særlige tilfælde med myelomatose (som nu betragtes som en del af lymfomer og angiver FDG som sådan) er FDG blevet brugt bevidst til at søge efter infektion inden starten på kemoterapi i relation til deplektion af immunitet og leukocyter.

Mahfouz (2005) gennemførte 2.631 FDG-PET-undersøgelser af 1.110 patienter med multipelt myelom for cancerstadier og/eller for diagnose af mistanke om infektion. Journalerne for de 248 patienter med multipelt myelom, hvor det blev indberettet, at FDG-PET viste øget optagelse af radioaktive sporstoffer på ekstramedullære steder og/eller knogle- og ledlæsioner (der ville være atypiske for multipelt myelom), blev gennemgået for at identificere tilfælde, der var forbundet med infektion. En perfekt positiv forudsigelsesværdi (positive predictive value, PPV) og en betydelig indvirkning på behandlingen blev indberettet.

Selv om den perfekte, positive forudsigelsesværdi var gunstig, og virkningen på behandlingen var til rådighed, blev man ifølge de punkter, der bør overvejes (Points to Consider, PtC), og under forudgående drøftelser med referencemedlemsstaten, den berørte medlemsstat og ansøgeren enig om, at disse vigtige oplysninger skulle bevares i afsnit 4.4 i produktresuméet, da disse oplysninger ville være værdifulde for ordinerings og fortolkningen af FDG-PET i denne indikation. CHMP godkendte også denne indfaldsvinkel.

Således er benefit/risk-forholdet klart mere gunstigt for FDG end for nogen af de andre registrerede radiofarmaceutiske lægemidler i den anmodede indikation "infektøse og inflammatoriske sygdomme".

BEGRUNDELSER FOR POSITIV UDTALELSE

CHMP vurderer således, at benefit/risk-forholdet er gunstigt for Gluscan (FDG) i indikationen "infektiøse og inflammatoriske sygdomme", som er behandlet ovenfor.

Ud fra følgende betragtninger:

- Bevismaterialet vedrørende de infektiøse eller inflammatoriske sygdomme, der er taget med i betragtning i vurderingen af denne veldokumenterede anvendelse, er en omhyggelig udvælgelse af undersøgelser ifølge kriterierne for de punkter, der bør overvejes (PtC) ved vurderingen af diagnostiske produkter (CPMP/EWP/1119/98) og begrænset til de bedst dokumenterede kliniske miljøer.
- En høj indvirkning på patientbehandling er blevet indberettet for den generelle indikation og for den enkelte infektiøse eller inflammatoriske sygdom.
- Den tekniske ydelse er blevet dokumenteret i artikler og gælder for alle de foreslåede infektiøse eller inflammatoriske sygdomme.
- Der er givet tilfredsstillende overvejelser af situationer som patienter med immuninsufficiens, patienter med leukocytdysfunktion og patienter, der får specifik samtidig medicin, som påvirker leukocyternes levedygtighed og/eller funktion (som f.eks. antibiotika, non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler osv.).
- Anvendelsen af Gluscan kan også anbefales til børn for indikationer af infektiøse eller inflammatoriske sygdomme.
- PET/CT er nu state-of-the-art for FDG-detektion og viser ikke nogen forringelse af de tekniske og diagnostiske ydelser, når der sammenlignes med PET alene -

anbefaler CHMP, at der udstedes markedsføringstilladelser for GLUSCAN 500 og tilknyttede navne (se bilag I). Produktresumé, etikettering og indlægsseddel er de endelige udgaver, der er fremkommet under koordinationsgruppens procedure, og fremgår af bilag III.

BILAG III

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Det gyldige produktresumé, etiketteringen og indlægssedlen er de endelige versioner, der er opnået under koordinationsgruppens procedure.