

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

SANCUSO 3,1 mg/24 timer depotplaster

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert 52 cm<sup>2</sup> depotplaster inneholder 34,3 mg granisetron som frisetter 3,1 mg granisetron over 24 timer.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Depotplaster.

Tynt, gjennomsiktig, rektangulært depotplaster av matrikstypen med avrundede hjørner.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

SANCUSO depotplaster er indisert hos voksne til forebygging av kvalme og oppkast forbundet med moderat eller svært emetogen kjemoterapi, med planlagt varighet på 3 til 5 påfølgende dager, hvor oral administrasjon av antiemetika kompliseres av faktorer som gjør svelging vanskelig (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

##### Voksne

Påfør ett depotplaster 24 til 48 timer før kjemoterapi, etter behov.

På grunn av en gradvis økning i granisetrons plasmanivå etter påføring av depotplasteret, kan det observeres at effekten inntreffer langsommere ved oppstart av kjemoterapi enn med 2 mg oral granisetron. Plasteret skal påføres 24–48 timer før kjemoterapi.

Depotplaster skal fjernes tidligst 24 timer etter fullført kjemoterapi. Depotplasteret kan sitte på i inntil 7 dager avhengig av kjemoterapiens varighet.

Etter hematologisk rutinekontroll skal depotplaster kun påføres pasienter hvor det er lite sannsynlig at kjemoterapi vil bli utsatt. Dette for å redusere faren for unødvendig granisetroneksponering.

#### Samtidig bruk av kortikosteroider

Retningslinjene fra "The Multinational Association of Supportive Care in Cancer" (MASCC) anbefaler at deksametason og 5HT<sub>3</sub>-antagonister gis før kjemoterapi. I hovedstudien med SANCUSO var samtidig bruk av kortikosteroider, f.eks. deksametason, tillatt dersom det var en del av kjemoterapiregimet. Økt kortikosteroidbruk under studien ble rapportert som nødmedisin.

#### Spesielle populasjoner

##### Eldre

Dosering som for voksne (se pkt. 4.4 og 5.2).

### *Nedsatt nyre- eller leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig. Dosering som for voksne (se pkt. 4.4 og 5.2). Selv om det ikke er sett holdepunkter for økt forekomst av bivirkninger hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon som har fått granisetron oralt eller intravenøst, krever granisetrons farmakokinetikk at det utvises en viss grad av forsiktighet hos denne populasjonen.

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av SANCUSO hos barn i alderen 0 til 18 år har enda ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Depotplasteret skal påføres ren, tørr, intakt, frisk hud på yttersiden av overarmen. Hvis det ikke er mulig å påføre depotplasteret på armen, kan det påføres på magen. Depotplasteret skal ikke påføres hud som er rød, irritert eller skadet.

Hvert depotplaster er pakket i en dosepose og skal påføres straks doseposen er åpnet. Frisettingslaget løsnes før påføring.

Depotplasteret skal ikke klippes i biter.

Dersom et depotplaster skulle løsne helt eller delvis, skal det festes igjen på samme sted ved hjelp medisinsk tape (ved behov). Dersom det ikke er mulig å feste det eller depotplasteret er skadet, skal et nytt depotplaster påføres på samme sted som det opprinnelige depotplasteret. Hvis dette ikke er mulig skal et nytt depotplaster påføres på motsatt arm. Det nye depotplasteret skal fjernes i samsvar med tidsrommet som er anbefalt ovenfor.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre 5-HT<sub>3</sub>-reseptorantagonister eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Reaksjoner på påføringsstedet

I kliniske studier med SANCUSO ble det rapportert reaksjoner på påføringsstedet som vanligvis var lette og ikke medførte opphør av bruk. Dersom det oppstår alvorlige reaksjoner eller en generalisert hudreaksjon (f.eks. allergisk utslett, inkludert erytematøse, makulære, papulære utslett eller kløe) skal depotplasteret fjernes.

### Gastrointestinale sykdommer

Da granisetron kan redusere tykktarmens motilitet, bør pasienter med tegn på subakutt tarmblokkering overvåkes etter administrering.

### Hjertesykdommer

5-HT<sub>3</sub>-reseptorantagonister, som granisetron, kan være forbundet med arytmier eller EKG-forandringer. Dette kan eventuelt ha klinisk signifikans hos pasienter med underliggende arytmier eller ledningsforstyrrelser i hjertet eller pasienter som behandles med antiarytmika eller betablokkere. Det er ikke sett klinisk relevante effekter i kliniske studier med SANCUSO.

### Eksposering for sollys

Granisetron kan påvirkes av direkte, naturlig eller kunstig sollys, se pkt. 5.3 for mer informasjon. Pasienter skal rådes til å dekke depotplasterets påføringssted, f.eks. med klær, hvis det er fare for eksponering for sollys i plasterperioden eller de første 10 dagene etter fjerning.

### Dusjing eller vasking

Dusjing eller vasking kan vanligvis foretas ved bruk av SANCUSO. Aktiviteter som svømming, anstrengende trening og bruk av badstue bør unngås.

### Eksterne varmekilder

Eksterne varmekilder (for eksempel varmeflaske eller varmeteppe) bør unngås på depotplasterets område.

### Spesielle populasjoner

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre og pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Selv om det ikke er sett holdepunkter for økt forekomst av bivirkninger hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon som har fått granisetron oralt eller intravenøst, krever granisetrons farmakokinetikk at det utvises en viss grad av forsiktighet hos denne populasjonen.

### Serotoninsyndrom

Det er rapportert om serotoninsyndrom ved bruk av 5-HT<sub>3</sub>-antagonister både alene og, aller mest, i kombinasjon med andre serotonerge legemidler (inkludert selektive serotoninreopptakshemmere [SSRI-er] og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere [SNRI-er]). Egnert observasjon av pasienter for serotoninsyndromlignende symptomer anbefales.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

For serotonerge legemidler (f.eks. SSRI-er og SNRI-er) er det rapportert om serotoninsyndrom etter samtidig bruk av 5-HT<sub>3</sub>-antagonister og andre serotonerge legemidler (inkludert SSRI-er og SNRI-er).

Det er rapportert at samtidig bruk av intravenøse 5-HT<sub>3</sub>-reseptorantagonister og oral paracetamol hos forsøkspersoner medfører blokkering av den analgetiske effekten via en farmakodynamisk mekanisme.

Da granisetron metaboliseres i lever av virkestoffmetaboliserende cytokrom P450-enzym (CYP1A1 og CYP3A4), kan induktorer eller hemmere av disse enzymene endre granisetrons clearance og halveringstid.

Hos forsøkspersoner har fenobarbitals leverenzyminduksjon gitt økt total plasmaclearance (ca. 25 %) etter intravenøs tilførsel av granisetron.

*In vitro*-studier har vist at ketokonazol kan hemme metabolisme av granisetron via cytokrom P450 3A-isoenzymgruppen. Klinisk signifikans av dette er ukjent.

*In vitro*-studier med humane mikrosomer indikerer at granisetron verken stimulerer eller hemmer cytokrom P450-enzymet.

I studier med friske forsøkspersoner har det ikke vært holdepunkter for interaksjoner mellom granisetron og benzodiazepiner (lorazepam), antipsykotika (haloperidol) eller legemidler mot ulcus (cimetidin).

Det er ikke sett klinisk relevante interaksjoner mellom SANCUSO og emetogen kjemoterapi mot kreft. Det er heller ikke sett interaksjoner mellom granisetron og emetogen kreftbehandling. I samsvar med disse data er det ikke rapportert klinisk relevante interaksjoner i kliniske studier med SANCUSO. I kliniske interaksjonsstudier hadde aprepitant ingen klinisk relevant påvirkning på granisetrons farmakokinetikk.

### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Det er begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av granisetron hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som en forholdsregel bør bruk av SANCUSO under graviditet helst unngås.

### Amming

Det er ukjent om granisetron eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk. Amming bør opphøre under behandling med SANCUSO.

### Fertilitet

Det foreligger ingen data på granisetrons påvirkning av fertilitet hos mennesker. Fertilitet ble ikke påvirket etter granisetronbehandling av rotter.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

SANCUSO har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofil

Sikkerhetsprofilen til SANCUSO er basert på kontrollerte kliniske studier og erfaring etter markedsføring. De vanligst rapporterte bivirkningene i kliniske studier var forstoppelse som forekom hos ca. 8,7 % av pasientene. De fleste bivirkningene var lette eller moderate.

### Bivirkningstabell

Bivirkninger fra kliniske studier og spontanrapporter med SANCUSO er listet opp i tabellen nedenfor:

Innenfor hvert organklassesystem er bivirkningene listet opp etter frekvens ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1: Bivirkninger rapportert med SANCUSO**

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjoner	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringskifte-sjoner sykdommer	Redusert appetitt	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Mindre vanlige
	Dystoni	Sjeldne
	Dyskinesi	Sjeldne
Sykdommer i øre og labyrint	Vertigo	Mindre vanlige
Karsykdommer	Rarsykdom	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse	Vanlige
	Munntgepels, kvalme, brekninger	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Økt alaninamino-transferase, økt aspartatamino-transferase, økt gammaglutamyl-transferase	Mindre vanlige

Hud- og underhudssykdommer	Irritasjon pr ppritasjon kdom Reaksjoner på påføringsstedet (smerter på påføringsstedet, kløe på påføringsstedet, erytem på påføringsstedet, utslett på påføringsstedet, irritasjon på påføringsstedet)*	Mindre vanlige Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Generalisert ødem	Mindre vanlige

\*Spontanrapporter

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Pasienter som behandles med moderat eller svært emetogen kjemoterapi kan kaste opp til tross for behandling med antiemetika, inkludert SANCUSO.

#### Gruppeeffekter

Gruppeeffekter av granisetron sett med andre formuleringer (orale og intravenøse) omfatter følgende:

- Overfølsomhetsreaksjoner, f.eks. anafylaksi, urticaria
- Søvnløshet
- Hodepine
- Ekstrapyramidale reaksjoner
- Søvnighet
- Svimmelhet
- QT-forlengelse
- Forstoppelse
- Diaré
- Økte levertransaminaser
- Utslett
- Asteni

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V\\*](#).

## 4.9 Overdosering

Det er intet spesifikt antidot for granisetron. Ved en overdosering skal depotplasteret fjernes. Det bør gis symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiemetika, serotonin (5HT<sub>3</sub>)-antagonister, ATC-kode: A04AA02.

Granisetron er et potent antiemetikum og en svært selektiv antagonist av 5-hydroksytryptamin (5HT<sub>3</sub>-reseptorer). Farmakologistudier har vist at granisetron er effektivt mot kvalme og oppkast forårsaket av cytostatikabehandling. Radioligandbindingsstudier har vist at granisetron har ubetydelig affinitet til andre reseptortyper, inkludert 5HT<sub>1</sub>-, 5HT<sub>2</sub>-, 5HT<sub>4</sub>- og dopamin D<sub>2</sub>-bindingssteder.

En randomisert, dobbeltblindet, dobbel-dummy, multinasjonal fase III-hovedstudie sammenlignet effekt, tolerabilitet og sikkerhet av SANCUSO og 2 mg oral granisetron én gang daglig ved forebygging av kvalme og oppkast hos totalt 641 pasienter som fikk kjemoterapi i flere dager. Studien var designet for å vise at SANCUSO ikke var dårligere enn oral granisetron.

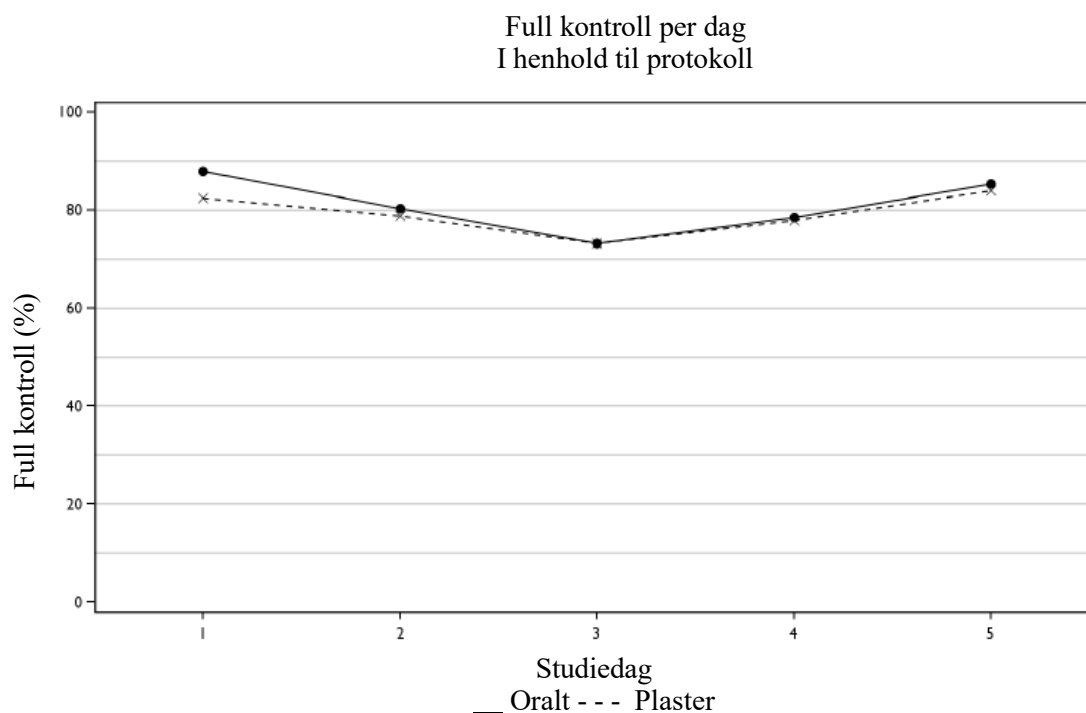
Populasjonen som ble randomisert i studien omfattet 48 % menn og 52 % kvinner i alderen 16 til 86 år som fikk moderat eller svært emetogen kjemoterapi i flere dager. 78 % av pasientene var hvite, 12 % asiatiske og 10 % spanske/latinamerikanske.

Granisetron depotplaster ble påført 24 til 48 timer før første kjemoterapidose, og beholdt i 7 dager. Oral granisetron ble gitt daglig i kjemoterapiperioden, én time før hver kjemoterapidose. Antiemetisk effekt ble vurdert fra første administrasjon til 24 timer etter oppstart av siste dags administrasjon av moderat eller svært emetogen kjemoterapi.

Det ble bekreftet at SANCUSO ikke var dårligere enn oral granisetron, og full kontroll ble oppnådd hos 60,2 % av pasientene i SANCUSO-gruppen og 64,8 % av pasientene som fikk oral granisetron i henhold til protokoll (forskjell -4,89 %, 95 % konfidensintervall -12,91 % til +3,13 %, n=284 depotplaster, n=298 oral). Full kontroll ble definert som ingen oppkast og/eller brekninger, ikke mer enn lett kvalme og ingen nødmedisin fra første administrasjon til 24 timer etter oppstart av siste dags administrasjon av flere dagers kjemoterapi.

På grunn av en gradvis økning i granisetrons plasmanivå etter påføring av depotplasteret, kan innledende plasmanivå ved oppstart av kjemoterapi være lavere enn med 2 mg oral granisetron, og det kan derfor observeres at effekten inntreffer langsommere. Følgelig er SANCUSO indisert for bruk hos pasienter hvor oral administrasjon av antiemetika kompliseres av faktorer som gir svelgevansker.

Full kontroll per dag er illustrert nedenfor.



I kliniske studier med SANCUSO var det ingen behandlingsrelatert påvirkning av puls eller blodtrykk. Vurdering av serie-EKG hos pasienter viste ingen QT-forlengelse og ingen endringer i EKG- morfologi. Effekt av SANCUSO på QTc-tiden ble spesifikt evaluert i en blindet, randomisert, parallellgruppe QTc-studie med placebo og positiv (moksifloksacin) kontroll hos 240 voksne menn og kvinner. Det ble ikke sett signifikant QTc-forlengelse forårsaket av SANCUSO.

Vurdering av depotplasterets festeevne hos 621 pasienter som fikk aktivt eller placebodepotplaster viste at mindre enn 1 % av depotplastrene løsnet i løpet av en 7-dagersperiode.

Det foreligger ingen klinisk studieerfaring med SANCUSO og pasienter som har fått kjemoterapi i færre enn 3 påfølgende dager, ved flere kjemoterapisykluser eller med høydosekjemoterapi før stamcelletransplantasjon.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Granisetron går gjennom intakt hud til systemisk sirkulasjon ved en passiv diffusjonsprosess. Etter påføring av SANCUSO absorberes granisetron langsomt, med maksimal konsentrasjon etter 24 til 48 timer.

Basert på måling av restinnhold i depotplasteret etter fjerning frisettes ca. 65 % av granisetron, noe som gir en gjennomsnittlig døgndose på 3,1 mg.

Tilførsel av en intravenøs bolusdose på 0,01 mg/kg (maksimalt 1 mg) granisetron på samme tidspunkt som SANCUSO depotplaster ble påført, ble undersøkt hos friske forsøkspersoner. En innledende topp i granisetrons plasmakonsentrasjon som kunne tilskrives den intravenøse dosen, oppsto 10 minutter etter administrering. Den kjente farmakokinetiske profilen til depotplasteret i bruksperioden (7 dager) ble ikke påvirket.

Etter to påfølgende perioder med påføring av SANCUSO depotplaster hos friske forsøkspersoner, hver på syv dager, ble granisetronnivået opprettholdt i studieperioden med holdepunkter for minimal akkumulering.

I en studie designet for å vurdere effekt av varme på transdermal tilførsel av granisetron fra SANCUSO hos friske forsøkspersoner, ble et varmeteppe som ga en gjennomsnittstemperatur på 42 °C lagt over depotplasteret i 4 timer hver dag i bruksperioden på 5 dager. Dette var forbundet med en liten og forbigående økning i depotplasterets frisetting mens varmeteppe lå på, men det ble ikke sett noen totaløkning i granisetroneksponeringen sammenlignet med en kontrollgruppe.

I en farmakokinetikkstudie med friske forsøkspersoner, hvor SANCUSO ble påført i en periode på 7 dager, var gjennomsnittlig totaleksponering ( $AUC_{0\text{-slutt}}$ ) 416 ng timer/ml (55–1192 ng timer/ml), med en interindividuell variasjon på 89 %. Gjennomsnittlig  $C_{\max}$  var 3,9 ng/ml (0,7–9,5 ng/ml), med en interindividuell variasjon på 77 %. Denne variasjonen samsvarer med den kjente store variasjonen i granisetrons farmakokinetikk etter oral eller intravenøs administrasjon.

### Distribusjon

Granisetron distribueres med et gjennomsnittlig distribusjonsvolum på ca. 3 l/kg. Plasmaproteinbindingen er ca. 65 %. Granisetron distribueres fritt mellom plasma og røde blodceller.

### Biotransformasjon

Det er ikke sett forskjeller i granisetrons metabolismeprofil ved oral og transdermal bruk.

Granisetron metaboliseres hovedsakelig til 7-hydroksygranisetron og 9'-N-desmetylgranisetron. *In vitro*-studier med humane levermikrosomer indikerer at CYP1A1 er hovedenzymet ansvarlig for 7-hydroksylering av granisetron, mens CYP3A4 bidrar til 9'-desmetylering.

### Eliminasjon

Granisetron elimineres hovedsakelig ved levermetabolisme. Etter intravenøs dosering varierte gjennomsnittlig plasmaclearance fra 33,4 til 75,7 l/time hos friske forsøkspersoner og fra 14,7 til 33,6 l/time hos pasienter med stor interindividuell variasjon. Gjennomsnittlig plasmahalveringstid hos friske forsøkspersoner er 4–6 timer og hos pasienter er den 9–12 timer. Etter påføring av depotplaster var granisetrons tilsynelatende plasmahalveringstid hos friske forsøkspersoner forlenget til ca. 36 timer som følge av langsom absorpsjon av granisetron gjennom huden.



Kliniske studier med SANCUSO har vist at kreftpasienter har ca. halvparten så høy clearance som friske forsøkspersoner.

Etter intravenøs injeksjon utskilles ca. 12 % av dosen uendret i urin innen 48 timer hos friske forsøkspersoner. Resten av dosen utskilles som metabolitter, 49 % i urin og 34 % i fæces.

#### Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Det er ikke spesifikt undersøkt om kjønn påvirker farmakokinetikken til SANCUSO. I kliniske studier med SANCUSO er det ikke sett konsistente effekter av kjønn på farmakokinetikken, og stor interindividuell variasjon ble rapportert for begge kjønn. Populasjonskinetikkmodeller har bekreftet fravær av en kjønnseffekt på farmakokinetikken til SANCUSO.

#### *Eldre*

I en klinisk studie ble det ikke sett forskjeller i plasmafarmakokinetikken til SANCUSO hos eldre menn og kvinner ( $\geq 65$  år) sammenlignet med yngre forsøkspersoner (18–45 år).

#### *Nedsatt nyre- eller leverfunksjon*

Det er ikke utført kliniske studier spesifikt for å undersøke farmakokinetikken til SANCUSO hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Det er ikke vist noen klar sammenheng mellom nyrefunksjon (målt ved kreatininclearance) og granisetronclearance i populasjonskinetikkmodeller. Hos pasienter med nyresvikt eller nedsatt leverfunksjon ble farmakokinetikken til granisetron fastslått etter en intravenøs enkeltdose på 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  granisetronhydroklorid.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon som følge av leversvulster var total plasmaclearance ca. halvert sammenlignet med pasienter uten nedsatt leverfunksjon. På grunn av stor variasjon i granisetrons farmakokinetikkparametre og god toleranse langt over anbefalt dose, er dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon ikke nødvendig.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke sett korrelasjon mellom kreatininclearance og totalclearance hos kreftpasienter, noe som indikerer at nedsatt nyrefunksjon ikke påvirker granisetrons farmakokinetikk.

#### *Kroppsmasseindeks (BMI)*

I en klinisk studie designet for å vurdere granisetrons eksponering fra SANCUSO hos forsøkspersoner med ulik mengde kroppsfett, med BMI som en surrogatmarkør for kroppsfett, ble det ikke sett forskjeller i plasmafarmakokinetikken til SANCUSO hos menn og kvinner med lav BMI [ $<19,5 \text{ kg}/\text{m}^2$  (menn),  $<18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$  (kvinner)] og høy BMI (30,0 til  $39,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) sammenlignet med en kontrollgruppe (BMI 20,0 til  $24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ ).

#### *Pediatrik populasjon*

Det foreligger begrensede data for pasienter  $< 18$  år. Ingen studier har blitt utført for å undersøke farmakokinetikken til SANCUSO hos pediatriske pasienter  $< 13$  år.

## **1. Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, reproduksjonstoksicitet eller gentoksicitet. Studier av karsinogenitet viser ingen spesiell fare for mennesker ved bruk i anbefalt dose. Ved bruk av høyere doser og over lengre tid kan en karsinogen risiko ikke utelukkes, men med den korte påføringstiden anbefalt for det transdermale tilførselssystemet, forventes ingen karsinogen risiko for mennesker.

SANCUSO depotplaster viste ikke potensial for fotoirritasjon eller fotosensitivitet ved utprøving *in vivo* med marsvin. Granisetron var ikke fototoksisk *in vitro* i en fibroblastcellelinje fra mus. Ved undersøkelse av potensiell fotogentoksisitet *in vitro* i en ovariecellelinje fra kinesisk hamster (CHO) økte granisetron andelen av celler med kromosomskade etter lysbehandling. Selv om klinisk relevans av dette funnet ikke er helt klar, bør pasienter rådes til å dekke depotplasterets påføringssted, hvis det er fare for eksponering for sollys i plasterperioden eller de første 10 dagene etter fjerning (se pkt. 4.4). Ved testing for hudsensibiliserende potensial hos marsvin viste SANCUSO lavt potensial for irriterende egenskaper.

E studie med klonede ionekanaler fra humant hjerte har vist at granisetron har potensial til å påvirke hjerterepolarisering via blokkade av hERG-kaliumkanaler. Granisetron er vist å blokkere både natrium- og kaliumkanaler, noe som kan påvirke hjertedepolarisering og -repolarisering og dermed PR-, QRS- og QT-tiden. Disse data bidrar til å klarlegge mekanismene bak noen av EKG-forandringene (spesielt QT- og QRS-forlengelse) forbundet med denne virkestoffgruppen. Det er imidlertid ikke sett klinisk relevant EKG-påvirkning i kliniske studier med SANCUSO, inkludert en QT-studie med 240 friske forsøkspersoner (pkt. 5.1).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpestoffer**

#### Bakstykke

Polyester

#### Matrikslag

Akrylatvinylacetatkopolymer

#### Frisettingslag

Silikonisert polyester

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hvert depotplaster er pakket i en varmeforseglet dosepose laget av polyesterbelagt papir/aluminium/LLDPE.

Hver eske inneholder 1 depotplaster.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Depotplasteret vil fortsatt inneholde virkestoff etter bruk. Etter fjerning skal det brukte depotplasteret brettes på midten med den klebende siden inn og kastes utilgjengelig for barn.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Kyowa Kirin Holdings B.V.  
Bloemlaan 2  
2132NP Hoofddorp  
Nederland  
Tel. +31 (0) 237200822

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/766/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. april 2012  
Dato for siste fornyelse: 9 januar 2017

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release  
PHARBIL Waltrop GmbH (et datterselskap av NextPharma)  
Im Wirrigen 25  
45731 Waltrop  
Tyskland

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

**A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

SANCUSO 3,1 mg/24 timer depotplaster  
granisetron

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert 52 cm<sup>2</sup> depotplaster inneholder 34,3 mg granisetron som frisetter 3,1 mg granisetron over 24 timer.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Andre innholdsstoffer: akrylatvinylacetatkopolymer, polyester, silikonisert polyester.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 depotplaster

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Transdermal bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.



**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Kyowa Kirin Holdings B.V., Bloemlaan 2, 2132NP Hoofddorp, Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/766/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Sancuso

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**  
**DOSEPOSE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

SANCUSO 3,1 mg/24 timer depotplaster  
granisetron  
Transdermal bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 depotplaster

**6. ANNET**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.  
Oppbevares utilgjengelig for barn.

Kyowa Kirin

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **SANCUSO 3,1 mg/24 timer depotplaster**

granisetron

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva SANCUSO er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker SANCUSO
3. Hvordan du bruker SANCUSO
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer SANCUSO
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva SANCUSO er og hva det brukes mot**

Virkestoffet i SANCUSO er granisetron, som tilhører en legemiddelgruppe som kalles antiemetika.

SANCUSO er et transdermalt (hud)plaster som brukes til å forebygge kvalme og oppkast hos voksne som får cellegiftbehandling (kjemoterapi – medisiner til behandling av kreft) som varer i 3 til 5 dager, og som har vansker med å svelge tabletter (for eksempel på grunn av sårhet, tørrhet eller betennelse i munn eller svelg).

Du må kontakte lege dersom du ikke føler deg bedre eller hvis du føler deg verre etter første dag med kjemoterapi.

#### **2. Hva du må vite før du bruker SANCUSO**

**Bruk ikke SANCUSO:**

- dersom du er allergisk overfor granisetron eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor noen andre kvalmestillende legemidler med navn som slutter på "setron", f.eks. ondansetron.

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker denne behandlingen hvis noe av følgende gjelder deg:

- dersom du er blitt fortalt at du har en hjerteforstyrrelse eller -sykdom
- dersom du har smerter eller hevelse i magen
- dersom du har nyre- eller leverproblemer.

Det er ikke sikkert dette legemidlet virker som det skal og/eller det kan påvirke huden din hvis den utsettes for direkte sollys eller lys fra lampe med høyfjellssol eller solarium. Det er viktig å gjøre følgende:

- dekke depotplasteret med klær hvis du skal oppholde deg i sollys eller nær en lampe med høyfjellssol eller i solarium mens du har depotplasteret på.
- dekke til huden hvor dette legemidlet var påført de første 10 dagene etter at depotplasteret er tatt av for å beskytte den mot direkte sollys.

Det er ukjent hvordan aktiviteter, som svømming, anstrengende trening, badstue eller boblebad, kan påvirke dette legemidlet. Unngå slike aktiviteter mens du bruker dette depotplasteret. Du kan fortsette å dusje og vaske deg på vanlig måte mens du bruker depotplaster.

Ekstern varme, for eksempel fra varmeflasker og varmetepper, bør unngås på området med depotplasteret.

### **Barn og ungdom**

Dette legemidlet skal ikke brukes av barn eller ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og SANCUSO**

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. SANCUSO kan påvirke virkemåten til visse legemidler. Visse andre legemidler kan også påvirke virkemåten til SANCUSO. Snakk særlig med lege eller sykepleier dersom du bruker følgende legemidler:

- paracetamol, brukes til behandling av smerter
- fenobarbital, brukes til behandling av epilepsi
- ketokonazol, brukes til behandling av soppinfeksjoner
- SSRI-er (selektive serotoninreopptakshemmere) som brukes til å behandle depresjon og/eller angst, inkludert fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram, escitalopram
- SNRI-er (serotonin-noradrenalinreopptakshemmere) som brukes til å behandle depresjon og/eller angst, inkludert venlafaksin, duloksetin

### **Graviditet og amming**

Bruk ikke dette legemidlet dersom du er gravid, hvis ikke legen din direkte har anbefalt det.

Slutt å amme mens du bruker plasteret.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

SANCUSO har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## **3. Hvordan du bruker SANCUSO**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller sykepleier hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er ett depotplaster. Virkestoffet i depotplasteret går gradvis gjennom huden din og inn i kroppen, og derfor påføres plasteret 1 til 2 døgn (24 til 48 timer) før oppstart av kjemoterapibehandling.

Dette legemidlet er til transdermal bruk. Dette legemidlet tilfører virkestoffet langsomt og konstant gjennom huden og inn i blodstrømmen i den perioden du har depotplasteret på.

### Ting å huske ved bruk av depotplasteret

- Ikke oppbevar depotplasteret utenfor den forseglede doseposen.
- Ikke klipp depotplasteret i mindre biter.
- Bruk kun ett depotplaster av gangen.
- Sjekk huden når du fjerner depotplasteret og informer legen hvis du merker en alvorlig hudreaksjon (dersom huden er svært rød, kløende eller har blemmer).
- Depotplasteret kan påvirkes av direkte sollys eller eksponering for lampe med høyfjellssol. Når du har på deg depotplasteret skal du dekke det til, f.eks. med klær, hvis det er fare for eksponering for sollys eller lampe med høyfjellssol. Fortsett å holde huden hvor depotplasteret var påført tildekket de første 10 dagene etter at det er tatt av.
- Kontakt med vann ved bading eller dusjing vil ikke endre virkemåten til SANCUSO, men depotplasteret kan delvis løsne. Forsøk å unngå å oppholde deg lenge i vann mens du bruker depotplasteret.
- Da det ikke foreligger opplysninger om påvirkning av depotplasteret fra aktiviteter som anstrengende trening, badstue eller boblebad, skal du unngå slike aktiviteter mens du bruker dette depotplasteret.
- Du skal unngå eksterne varmekilder (for eksempel varmekasser og varmeteppe) på området med depotplasteret.

### Når depotplasteret skal påføres og fjernes

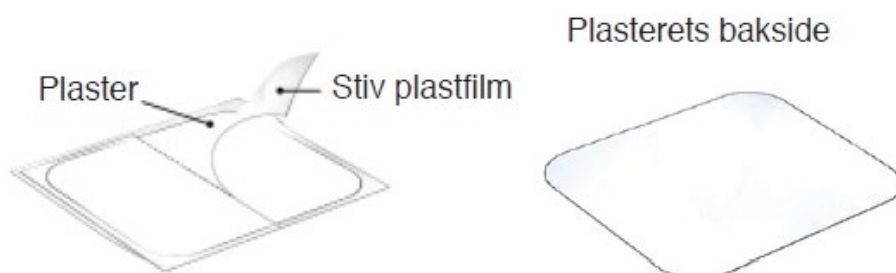
Ta ikke depotplasteret ut av doseposen før du er klar til å bruke det. Påfør et depotplaster minst 1 døgn (24 timer) før planlagt kjemoterapibehandling. Depotplasteret kan påføres inntil 2 døgn (48 timer) før kjemoterapi. La depotplasteret sitte på hele tiden mens kjemoterapien pågår. Du kan la depotplasteret sitte på i inntil 7 dager avhengig av hvor lenge kjemoterapibehandlingen varer. Fjern depotplasteret tidligst 1 døgn (24 timer) etter fullført kjemoterapi.

### Hvor depotplasteret skal påføres

Fest depotplasteret på ren, tørr, frisk hud på yttersiden av overarmen. Hvis armene dine ikke er egnede områder for påføring av depotplaster, kan legen din be deg feste det på magen. Området du velger skal ikke være fettete, nybarbert eller ha hudproblemer som skader (kutt eller rifter) eller irritasjon (rødhet eller utslett). Fest ikke SANCUSO på områder behandlet med kremer, oljer, lotion, pudder eller andre hudprodukter som kan hindre at depotplasteret festes godt til huden.

### Hvordan depotplasteret skal påføres

1. Ta en dosepose ut av esken og riv den opp ved hjelp av hakket i posen. Hver dosepose inneholder ett depotplaster som ligger mellom en stiv plastfilm.
2. Ta depotplasteret ut av doseposen.



3. Depotplasterets klebende side er dekket med en todelt stiv plastfilm. Bøy depotplasteret på midten og fjern den ene halvdel av den stive plastfilmen. Vær forsiktig så ikke depotplasteret kleber seg sammen og unngå å berøre den klebende siden av depotplasteret.
4. Mens du holder i den gjenværende delen av den stive plastfilmen, setter du depotplasteret på huden på utsiden av overarmen.

5. Fjern den andre halvdel av den stive plastfilmen og press depotplasteret godt på plass med fingrene og glatt det ut. Press hardt og sørg for at det er god kontakt med huden, spesielt rundt kantene.
6. Vask hendene etter påføring av depotplasteret.
7. La depotplasteret sitte på hele tiden mens kjemoterapien pågår.
8. Bruk ikke depotplasteret igjen etter fjerning, se nedenfor for instruksjoner om fjerning og kasting av depotplaster (se pkt. 5).

#### Etter fjerning av depotplasteret

1. Det brukte depotplaster vil fortsatt inneholde litt granisetron og skal kastes omgående som beskrevet i punkt 5.
2. Etter fjerning av depotplasteret kan det sitte igjen litt lim på huden din. Vask området forsiktig med såpe og vann for å fjerne det. Alkohol eller andre løsemidler som neglelakkfjerner kan forårsake hudirritasjon og bør ikke brukes.
3. Vask hendene.
4. Du kan se svak rødhet på huden depotplasteret er fjernet fra. Denne rødheten forsvinner etter hvert. Informer legen hvis ikke den gjør det.

#### Hvis depotplasteret løsner

Hvis depotplasteret begynner å løsne, kan det festes igjen på samme hudområde. Ved behov brukes bandasjer eller medisinsk tape for å holde depotplasteret på plass. Oppsøk legen din hvis du mister depotplasteret eller det blir skadet.

#### **Dersom du bruker for mye av SANCUSO**

Dersom du bruker for mye av SANCUSO skal du bare fjerne det (de) ekstra plasteret (plastrene) og kontakte legen din.

#### **Dersom du har glemt å bruke SANCUSO**

Det er viktig å bruke dette legemidlet slik legen din har fortalt deg for å forebygge kvalme og oppkast etter kjemoterapi. Dersom du har glemt å påføre depotplasteret til riktig tid, skal du påføre det så snart du husker det, og informere legen så snart som mulig før kjemoterapibehandlingen.

#### **Dersom du avbryter behandling med SANCUSO**

Det er viktig å bruke dette legemidlet i hele perioden du får kjemoterapibehandling (opptil 7 dager) for å forhindre at du føler deg kvalm eller uvel etter kjemoterapibehandlingen. Snakk med legen din hvis du ønsker å fjerne plasteret før kjemoterapibehandlingen er avsluttet (opptil 7 dager).

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis du behandles med kjemoterapi som i moderat eller svært stor grad kan få deg til å føle deg uvel, kan du fremdeles føle deg uvel til tross for behandling med kvalmestillende legemiddel, inkludert dette legemidlet.

**Informér legen omgående** dersom du får forstoppelse eller smerter eller hevelse i magen.

Forstoppelse er en vanlig bivirkning og kan ramme inntil 1 av 10 personer.

**Fjern depotplasteret og informér legen** dersom du merker en alvorlig hudreaksjon (hvis huden er svært rød, kløende eller har blemmer). Hudreaksjoner på påføringsstedet, som irritasjon, kløe eller rødhet, er mindre vanlige og kan ramme inntil 1 av 100 personer.

### **Andre mulige bivirkninger:**

#### Mindre vanlige bivirkninger:

- hodepine, følelse av å "spinne rundt" selv om du står stille (vertigo)
- nedsatt appetitt, vekttap
- rødming (eller rødhet)
- kvalme, brekninger, munntørrehet
- leddsmerter
- hevelser som følge av væskeansamling (ødem)
- leverfunksjonsforstyrrelser (informér legen eller sykepleieren om at du har fått SANCUSO dersom du skal ta blodprøver).

#### Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1000 personer):

- unormale muskelbevegelser (som skjelving, muskelstivhet og muskelsammentrekninger).

#### Bivirkninger med en frekvens som ikke er kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) er:

- allergiske hudreaksjoner. Symptomene kan omfatte røde, hevede og kløende prikker

### **Andre mulige bivirkninger assosiert med granisetron-produkter (frekvens ikke kjent):**

- allergiske reaksjoner inkludert urtikaria (kløende, rødt, opphøyd hudutslett) og anafylaksi (en alvorlig allergisk reaksjon som kan inkludere plutselig pipende pust, pustevansker, hevelser i øyelokk, ansikt eller lepper, utslett eller kløe)
- søvnvansker/søvnforstyrrelser
- omfattende søvnighet
- forlenget QT-intervall i EKG (endringer i hjertefrekvenskurven (EKG), noe som indikerer hjerterytmesykdom)
- forstoppelse
- diaré
- mangel på energi / svakhet / tap av styrke

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)\*. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer SANCUSO**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytteresken og doseposen etter "Utl.dato/EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Et brukt depotplaster inneholder fortsatt virkestoff som kan være skadelig for andre. Brett det brukte depotplasteret på midten med den klebende siden inn og kast det på en sikker måte, utilgjengelig for barn. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.



## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av SANCUSO

- Virkestoff er granisetron. Hvert 52 cm<sup>2</sup> depotplaster inneholder 34,3 mg granisetron som frisetter 3,1 mg granisetron i løpet av 24 timer.
- Andre innholdsstoffer er:
- Depotplasterlim: akrylatvinylacetatpolymer
- Bakstykke: polyester
- Stiv plastfilm: silikonisert polyester

### Hvordan SANCUSO ser ut og innholdet i pakningen

SANCUSO er et tynt, klart, rektangulært depotplaster med avrundede hjørner, som ligger mellom en stiv plastfilm. Depotplasteret ligger i en dosepose. Hver eske inneholder ett depotplaster.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

#### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Kyowa Kirin Holdings B.V.  
Bloemlaan 2  
2132NP Hoofddorp  
Nederland  
Tel. +31 (0) 237200822

#### Tilvirker

Pharbil Waltrop GmbH (et datterselskap av NextPharma)  
Im Wirrigen 25  
45731 Waltrop  
Tyskland

### Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.