

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nitisinone MDK 2 mg harde kapsler
Nitisinone MDK 5 mg harde kapsler
Nitisinone MDK 10 mg harde kapsler
Nitisinone MDK 20 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Nitisinone MDK 2 mg harde kapsler

Hver hard kapsel inneholder 2 mg nitisinon.

Nitisinone MDK 5 mg harde kapsler

Hver hard kapsel inneholder 5 mg nitisinon.

Nitisinone MDK 10 mg harde kapsler

Hver hard kapsel inneholder 10 mg nitisinon.

Nitisinone MDK 20 mg harde kapsler

Hver hard kapsel inneholder 20 mg nitisinon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

Kapslene inneholder et pulver som har fargen hvitt til gul/hvitt.

Nitisinone MDK 2 mg harde kapsler

Hvite, 15,7 mm lange, ugjennomskinnelige kapsler påtrykt «2 mg» på hetten og «Nitisinone» på hoveddelen med sort blekk.

Nitisinone MDK 5 mg harde kapsler

Hvite, 15,7 mm lange, ugjennomskinnelige kapsler påtrykt «5 mg» på hetten og «Nitisinone» på hoveddelen med sort blekk.

Nitisinone MDK 10 mg harde kapsler

Hvite, 15,7 mm lange, ugjennomskinnelige kapsler påtrykt «10 mg» på hetten og «Nitisinone» på hoveddelen med sort blekk.

Nitisinone MDK 20 mg harde kapsler

Hvite, 15,7 mm lange, ugjennomskinnelige kapsler påtrykt «20 mg» på hetten og «Nitisinone» på hoveddelen med sort blekk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av voksne og pediatriske (i alle aldre) pasienter med bekreftet diagnose på areditær tyrosinemi type-1 (HT-1) i kombinasjon med diettmessig restriksjon av tyrosin og fenylalanin.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Nitisinonbehandling bør innledes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av HT-1-pasienter.

Dosering

Behandling av alle genotyper av sykdommen bør innledes så tidlig som mulig for å øke generell overlevelse og unngå komplikasjoner som leversvikt, leverkreft og nyresykdom. Ved siden av nitisinonbehandlingen er en diett uten fenylalanin og tyrosin påkrevd, og bør følges ved å overvåke aminosyrer i plasma (se pkt. 4.4 og 4.8).

Den anbefalte innledende daglige dosen for barn og voksne er 1 mg/kg kroppsvekt administrert oralt. Nitisinondosen bør justeres individuelt. Det anbefales å administrere denne dosen én gang daglig. På grunn av begrensede data fra pasienter med kroppsvekt <20 kg er det imidlertid anbefalt å dele den totale daglige dosen i to administreringer daglig i denne pasientpopulasjonen.

Dosejustering

Under regelmessig overvåking er det hensiktsmessig å følge med på succinylaceton i urinen, leverfunksjonsprøver og alfa₂-mikroglobulin (se pkt. 4.4). Hvis succinylaceton i urinen fortsatt kan påvises én måned etter at behandlingen med nitisinon startet, bør nitisinondosen økes til 1,5 mg/kg kroppsvekt/dag. En dose på 2 mg/kg kroppsvekt/dag kan bli nødvendig på grunnlag av evalueringen av alle biokjemiske parametere. Denne dosen bør anses som maksimaldose for alle pasienter. Ved tilfredsstillende biokjemisk respons bør dosen bare justeres i forhold til økning i kroppsvekt.

I tillegg til testene ovenfor kan det, under den innledende behandlingen, etter bytte fra dosering to ganger daglig til én gang daglig, eller ved en forverring, bli nødvendig å følge alle tilgjengelige biokjemiske parametere nærmere (for eksempel succinylaceton i plasma, 5-aminolevulinat (ALA) i urin og erytrocytt porfobilinogen (PBG)-syntaseaktivitet

Spesielle pasientgrupper

Det er ingen spesifikke doseanbefalinger for eldre eller for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Doseanbefalingene for mg/kg kroppsvekt er den samme for barn som for voksne. På grunn av begrensede data fra pasienter med kroppsvekt <20 kg er det imidlertid anbefalt å dele den totale daglige dosen i to administreringer daglig i denne pasientpopulasjonen.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Kapselen kan åpnes og innholdet løses opp i litt vann eller flytende diettprodukt umiddelbart før inntak.

Andre legemiddelformer kan skaffes for pediatriske pasienter som har besvær med å svelge kapsler.

Hvis behandlingen med nitisinon startes sammen med mat, må dette opprettholdes på en rutinemessig

måte – se pkt. 4.5.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Mødre som får nitisinon, må ikke amme (se pkt. 4.6 og 5.3).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kontroller bør foretas hver 6. måned, kortere intervaller anbefales dersom det oppstår bivirkninger.

Overvåking av tyrosinnivå er i plasma

Det anbefales å foreta en spaltelampeundersøkelse av øynene før nitisinonbehandlingen innledes og deretter regelmessig, minst én gang i året.. En pasient som utvikler øyelidelser under behandling med nitisinon, skal undersøkes omgående av oftalmolog. Det skal konstateres at pasienten holder seg til sitt diettmessige regime, og tyrosinkonsentrasjonen i plasma bør måles. En mer restriktiv tyrosin- og fenyalanindiett skal implementeres i tilfeller der tyrosinverdien i plasma er høyere enn 500 mikromol/l. Det anbefales ikke å senke tyrosinkonsentrasjonen i plasma ved å redusere eller seponere nitisinon, siden den metabolske svikten kan resultere i at pasientens kliniske tilstand forverres.

Overvåking av lever

Leverfunksjonen bør overvåkes regelmessig med leverfunksjonsprøver og røntgen. Det anbefales også å overvåke alfaføtoproteinkonsentrasjonen i serum. Forhøyet konsentrasjon av alfaføtoprotein i serum kan være et tegn på utilstrekkelig behandling. Pasienter med økende alfaføtoprotein eller tegn på knuter i leveren skal alltid evalueres for ondartet levertilstand.

Overvåking av blodplater og hvite blodceller

Det anbefales å overvåke antall blodplater og hvite blodceller regelmessig, da noen få tilfeller med reversibel trombocytopeni og leukopeni ble observert under klinisk evaluering.

Samtidig bruk med andre legemidler

Nitisinon er en moderat CYP 2C9-hemmer. Behandling med nitisinon kan derfor føre til økte plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP 2C9. Pasienter behandlet med nitisinon, som får samtidig behandling med legemidler som har en smal terapeutisk indeks og som metaboliseres via CYP 2C9, som warfarin og fenytoin, skal overvåkes nøye. Det kan være nødvendig med en dosejustering av disse samtidig administrerte legemidlene (se pkt. 5.4).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Nitisinon metaboliseres *in vitro* av CYP 3A4, og dosejustering kan derfor bli nødvendig når nitisinon administreres sammen med hemmere eller induktorer av dette enzymet.

På grunnlag av data fra en klinisk interaksjonsstudie med 80 mg nitisinon ved steady-state, er nitisinon en moderat hemmer av CYP 2C9 (2,3 ganger økning i AUC av tolbutamid), og derfor kan behandling med nitisinon føre til økte plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP 2C9 (se pkt. 4.4).

Nitisinon er en svak induktor av CYP 2E1 (30 % økning i AUC av klorzoksazon) og en svak hemmer av OAT1 og OAT3 (1,7 ganger økning i AUC av furosemid). Nitisinon hemmet derimot ikke CYP 2D6 (se pkt. 5.2).

Det er ikke foretatt noen formelle studier med Nitisinone MDK harde kapsler på interaksjon med mat.

Nitisinon har imidlertid blitt administrert sammen med mat under generering av data på effekt og sikkerhet. Det anbefales derfor at dersom nitisinonbehandling med Nitisinone MDK harde kapsler innledes med mat, skal det opprettholdes på rutinemessig basis (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av nitisinon hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Nitisinone MDK skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med nitisinon nødvendig. Nitisonin krysser placenta hos mennesker.

Amming

Det er ukjent om nitisinon blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist skadelige postnatale effekter via eksponering for nitisinon i melk. Mødre som får nitisinon, må derfor ikke amme, da risiko for barnet som dier, ikke kan utelukkes (se pkt. 4.3 og 5.3).

Fertilitet

Det foreligger ingen data vedrørende nitisinon og påvirkning på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nitisinon har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Øyerelaterte bivirkninger (se pkt. 4.8) kan påvirke synet. Dersom synet påvirkes, skal pasienten ikke kjøre bil eller bruke maskiner før bivirkningene har gått over.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

På grunn av virkningsmekanismen til nitisinon, øker tyrosinverdiene hos alle pasienter som behandles med nitisinon. Øyerelaterte bivirkninger, blant annet konjunktivitt, uklare hornhinner, keratitt, lysskyhet og øyesmerter, som er relatert til forhøyede tyrosinverdier, er derfor vanlige. Andre vanlige bivirkninger er trombocytopeni, leukopeni og granulocytopeni. Eksfoliativ dermatitt kan forekomme i sjeldne tilfeller.

Tabell over bivirkninger

Bivirkningene som er oppført nedenfor etter MedDRA-organklasser og absolutt frekvens, er basert på data fra en klinisk studie og bruk etter markedsføring. Frekvensene defineres som 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 ($\geq 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA-organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Trombocytopeni, leukopeni, granulocytopeni
	Mindre vanlige	Leukocytose
Øyesykdommer	Vanlige	Konjunktivitt, uklare hornhinner, keratitt, lysskyhet, øyesmerter
	Mindre vanlige	Blefaritt

MedDRA-organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Eksfoliativ dermatitt, erytematøs utslett, pruritus
Undersøkelser	Svært vanlige	Forhøyede tyrosinverdier

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nitisinonbehandling fører til forhøyede tyrosinverdier. Forhøyede verdier av tyrosin har vært forbundet med øyerelaterte bivirkninger, blant annet uklare hornhinner og hyperkeratotiske lesjoner. Restriksjon av tyrosin og fenylalanin i dietten bør begrense toksisiteten som forbindes med denne type tyrosinemi, ved at tyrosinverdiene reduseres (se pkt. 4.4).

Kliniske studier viste at granulocytopeni var alvorlig ($<0,5 \times 10^9/l$) kun i sjeldne tilfeller og ikke forbundet med infeksjoner. Bivirkninger i forbindelse med «Sykdommer i blod og lymfatiske organer» under MedDRA-organklasser avtok ved fortsatt behandling med nitisinon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen er hovedsakelig basert på den pediatrike populasjonen siden nitisinonbehandlingen bør startes så snart diagnosen på HT-1 er etablert. Fra kliniske studier og data etter markedsføring er det ingen indikasjoner på at sikkerhetsprofilen er forskjellig i ulike undergrupper av den pediatrike populasjonen eller forskjellig fra sikkerhetsprofilen hos voksne pasienter.

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

Der er ingen rapporterte tilfeller av overdosering. Utilsiktet inntak av nitisinon av individer som inntar normale dietter uten restriksjon av tyrosin og fenylalanin, vil resultere i høyere tyrosinverdier. Forhøyede tyrosinverdier har vært forbundet med toksisitet for øyne, hud og nervesystemet. Restriksjon av tyrosin og fenylalanin i dietten bør begrense toksisiteten som forbindes med denne type tyrosinemi. Det foreligger ingen informasjon om spesifikk behandling ved overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX04.

Virkningsmekanisme

Den biokjemiske svikten i HT-1 er en mangel på fumarylacetoacetathydrolase, som er sluttenzymet i tyrosinets katabolske vei. Nitisinon er en kompetitiv hemmer av 4-hydroksyfenylpyruvatdioksygenase, et enzym som kommer før fumarylacetoacetathydrolase i tyrosinets katabolske vei. Ved å hemme den normale kataboliseringen av tyrosin hos pasienter med HT-1, vil nitisinon forhindre oppsamlingen av de toksiske mellomproduktene maleylacetoacetat og fumarylacetoacetat. Hos pasienter med HT-1 blir disse mellomproduktene omdannet til de toksiske metabolittene succinylaceton og succinylacetonacetat. Succinylaceton hemmer synteseveien til porfyrin og fører til oppsamlingen av 5-aminolevulinat.

Farmakodynamiske effekter

Nitisinonbehandling fører til normalisert metabolisering av porfyrin med normal erytrocytt porfobilinogensyntaseaktivitet og 5-aminolevulinat i urinen, nedsatt utskilling av succinylaceton i urinen, økt tyrosinkonsentrasjon i plasma og økt utskilling av fenolsyrer i urinen. Tilgjengelige data fra en klinisk studie indikerer at hos mer enn 90 % av pasientene var succinylaceton i urinen normalisert i løpet av behandlingens første uke. Succinylaceton skal ikke være påviselig i urin eller plasma når nitisinondosen er riktig tilpasset.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den kliniske studien var åpen og uten kontrollgruppe. Doseringsfrekvensen i studien var to ganger daglig. Sannsynlig overlevelse etter 2, 4 og 6 års behandling med nitisinon er sammenfattet i tabellen nedenfor.

NTBC-studie (N=250)			
Alder ved starten av behandling	2 år	4 år	6 år
≤ 2 måneder	93 %	93 %	93 %
≤ 6 måneder	93 %	93 %	93 %
> 6 måneder	96 %	95 %	95 %
Totalt	94 %	94 %	94 %

Data fra en studie brukt som historisk kontroll (van Spronsen et al., 1994) viste følgende sannsynlige overlevelse.

Alder ved starten av symptomer	1 år	2 år
< 2 måneder	38 %	29 %
2-6 måneder	74 %	74 %
> 6 måneder	96 %	96 %

Behandling med nitisinon viste seg også å resultere i redusert risiko for utvikling av hepatocellulært karsinom sammenliknet med historiske data fra behandling med bare diettmessige restriksjoner. Det viste seg at tidlig innledning av behandlingen resulterte i en ytterligere redusert risiko for å utvikle hepatocellulært karsinom.

I tabellen nedenfor er sannsynligheten angitt for ingen forekomst av hepatocellulært karsinom (HCC) etter 2-, 4- og 6 år under behandling med nitisinon hos pasienter som er i alderen 24 måneder eller yngre ved behandlingsstart, og for de som er eldre enn 24 måneder ved behandlingsstart:

NTBC-studie (N=250)							
	Antall pasienter ved				Sannsynlighet for ingen HCC (95 % konfidensintervall)		
	start	2 år	4 år	6 år	2 år	4 år	6 år
Alle pasienter	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Startalder ≤24 måneder	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Startalder >24 måneder	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

I en internasjonal studie av pasienter med HT-1 på behandling med bare kostholdsmessig restriksjon, ble det funnet at HCC hadde blitt diagnostisert hos 18 % av alle pasienter i alderen 2 år og over.

Det ble utført en studie for å evaluere PK, effekt og sikkerhet for én daglig dose sammenliknet med to daglige doser hos 19 pasienter med HT-1. Det var ingen klinisk viktige forskjeller i bivirkninger eller andre sikkerhetsvurderinger mellom dosering én gang daglig og dosering to ganger daglig. Ingen

pasienter hadde detekterbare nivåer av succinylaceton (SA) på slutten av behandlingsperioden med dosering én gang daglig. Studien indikerer at administrasjon én gang daglig er sikker og effektiv på tvers av alle aldersgrupper av pasienter. Det imidlertid begrenset med data fra pasienter med kroppsvekt <20 kg.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ikke foretatt noen formelle studier på absorpsjon, distribusjon, metabolisering og utskilling av nitisinon. Etter administrasjon av en enkeltdose nitisinonkapsler (1 mg/kg kroppsvekt) til 10 friske frivillige menn, var den endelige halveringstiden (median) for nitisinon i plasma 54 timer (fra 39 til 86 timer). En populasjonsfarmakokinetisk analyse er foretatt på en gruppe med 207 HT-1 pasienter. Clearance og halveringstid ble fastsatt til å være henholdsvis 0,0956 l/kg kroppsvekt/dag og 52,1 timer.

In vitro-studier der det ble brukt humane levermikrosomer og cDNA-uttrykte P450-enzymmer, viste begrenset CYP 3A4-mediert metabolisering.

På grunnlag av data fra en klinisk interaksjonsstudie med 80 mg nitisinon ved steady-state, forårsaket nitisinon en 2,3-ganger økning i AUC_{∞} av CYP 2C9-substratet tolbutamid, noe som tyder på en moderat hemming av CYP 2C9. Nitisinon forårsaket en reduksjon på ca. 30 % i AUC_{∞} av klorozaksazon, noe som tyder på en svak induksjon av CYP 2E1. Nitisinon hemmer ikke CYP 2D6 ettersom AUC_{∞} av metoprolol ikke ble påvirket av administrasjonen av nitisinon. AUC_{∞} av furosemid hadde en økning på 1,7 ganger, noe som tyder på en svak hemming av OAT1/OAT3 (se pkt. 4.4 og 4.5).

På grunnlag av *in vitro*-studier forventes det ikke at nitisinon vil hemme CYP 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6-, 2E1- eller 3A4-mediert metabolisme, eller inducere CYP 1A2, 2B6 eller 3A4/5. Det forventes ikke at nitisinon vil hemme P-gp-, BCRP- eller OCT2-mediert transport. Det forventes ikke at plasmakonsentrasjonene av nitisinon, som ble nådd i et klinisk miljø, vil hemme OATP1B1-, OATP1B3-mediert transport.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Nitisinon har vist embryo-føtal toksisitet hos mus og kanin ved klinisk relevante dosenivåer. Hos kanin induserte nitisinon en doserelatert økning i misdannelser (navlebrokk og gastroschise) fra et dosenivå på 2,5 ganger høyere enn den maksimale anbefalte humane dose (2 mg/kg/dag).

En pre- og postnatal utviklingsstudie på mus viste statistisk signifikant redusert overlevelse og vekst av unger under avvenningsperioden ved dosenivåer på henholdsvis 125- og 25-ganger høyere enn den maksimale anbefalte humane dose, med en tendens mot en negativ effekt på overlevelse av unger som startet med en dose på 5 mg/kg/dag. Hos rotter resulterte eksponering via melk i redusert gjennomsnittlig vekt av ungene, og hornhinnelesjoner.

Ingen mutagen, men en svak klastogen aktivitet ble observert i *in vitro*-studier. Det var ikke belegg for *in vivo* gentoksisitet (musemikronukleus-prøve og muselever-DNA-prøve). Nitisinon viste ikke karsinogent potensial i en 26-ukers karsinogenitetsstudie hos transgene mus (TgrasH2).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinnhold

Stivelse, pregelatinisert (fra mais)

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E 171)

Trykk

Jernoksid, svart (E 172)

Skjellakk

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Nitisinone MDK 2 mg, 5 mg og 10 mg harde kapsler

2 år.

Nitisinone MDK 20 mg harde kapsler

3 år.

Etter første åpning

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Som et alternativ kan kapslene oppbevares i én enkelt periode på 2 måneder ved høyst 25 °C, deretter skal legemidlet kasseres.

Hvis kapsel åpnes

Hvis kapselen åpnes og innholdet løses opp i en liten mengde vann eller flytende diettprodukt (se pkt. 4.2), må det oppløste pulveret inntas umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Oppbevares i originalflaske for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av flaske, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Plastflaske i høydensitetspolyetylen (HDPE) med plathette i lavdensitetspolyetylen (LDPE). Hver flaske inneholder 60 harde kapsler. Hver eske inneholder én flaske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1217/001

EU/1/17/1217/002
EU/1/17/1217/003
EU/1/17/1217/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24 august 2017

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

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

Utgått markedsføringstillatelse

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 tilvirkere ansvarlig for batch release

Elara Pharmservices Europe Limited
239 Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin, Dublin
D15 KV21, Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (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.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Nitisinone MDK 2 mg harde kapsler
nitisinon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 2 mg nitisinon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel
60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares i originalflaske for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1217/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Nitisinone MDK 2 mg

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

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Nitisinone MDK 2 mg harde kapsler
nitisinon
Oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

Etter første åpning kan legemidlet oppbevares i én enkelt periode på 2 måneder ved høyst 25 °C, deretter skal det kasseres.

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

60 harde kapsler

6. ANNET

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares i originalflaske for å beskytte mot lys.

Dato tatt ut av kjøleskap:

MendeliKABS Europe Limited

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Nitisinone MDK 5 mg harde kapsler
nitisinon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 5 mg nitisinon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel
60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLOPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares i originalflaske for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1217/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Nitisinone MDK 5 mg

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

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Nitisinone MDK 5 mg harde kapsler
nitisinon
Oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

Etter første åpning kan legemidlet oppbevares i én enkelt periode på 2 måneder ved høyst 25 °C, deretter skal det kasseres.

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

60 harde kapsler

6. ANNET

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares i originalflaske for å beskytte mot lys.

Dato tatt ut av kjøleskap:

MendeliKABS Europe Limited

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Nitisinone MDK 10 mg harde kapsler
nitisinon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 10 mg nitisinon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel
60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLOPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares i originalflaske for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1217/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Nitisinone MDK 10 mg

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

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Nitisinone MDK 10 mg harde kapsler

nitisinon

Oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

Etter første åpning kan legemidlet oppbevares i én enkelt periode på 2 måneder ved høyst 25 °C, deretter skal det kasseres.

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

60 harde kapsler

6. ANNET

Oppbevares i kjøleskap.

Oppbevares i originalflaske for å beskytte mot lys.

Dato tatt ut av kjøleskap:

MendeliKABS Europe Limited

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Nitisinone MDK 20 mg harde kapsler
nitisinon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 20 mg nitisinon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel
60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLOPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares i originalflaske for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1217/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Nitisinone MDK 20 mg

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

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Nitisinone MDK 20 mg harde kapsler

nitisinon

Oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

Etter første åpning kan legemidlet oppbevares i én enkelt periode på 2 måneder ved høyst 25 °C, deretter skal det kasseres.

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

60 harde kapsler

6. ANNET

Oppbevares i kjøleskap.

Oppbevares i originalflaske for å beskytte mot lys.

Dato tatt ut av kjøleskap:

MendeliKABS Europe Limited

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Nitisinone MDK 2 mg harde kapsler

Nitisinone MDK 5 mg harde kapsler

Nitisinone MDK 10 mg harde kapsler

Nitisinone MDK 20 mg harde kapsler

nitisinon

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

1. Hva Nitisinone MDK er og hva det brukes mot

Nitisinone MDK inneholder virkestoffet nitisinon. Dette legemidlet brukes ved behandling av en sjelden sykdom som kalles arvet tyrosinemi type 1 hos voksne, ungdom og barn (i alle aldre).

Denne sykdommen gjør at kroppen din ikke helt klarer å bryte ned aminosyren tyrosin (aminosyrer er byggesteiner for proteinene våre), og skadelige stoffer vil dannes. Disse stoffene vil samle seg i kroppen din. Nitisinone MDK blokkerer nedbrytingen av tyrosin, slik at de skadelige stoffene ikke kan dannes.

Du må følge en spesialdiett når du tar dette legemidlet, fordi tyrosin vil forbli i kroppen din. Denne spesialdietten er basert på lavt tyrosin- og fenylalanininnhold (en annen aminosyre).

2. Hva du må vite før du bruker Nitisinone MDK

Bruk ikke Nitisinone MDK:

- dersom du er allergisk overfor nitisinon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Du skal ikke amme når du tar dette legemidlet. Se avsnittet «Graviditet og amming».

Advarsler og forholdsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Nitisinone MDK.

- Øynene dine vil bli undersøkt av en øyenlege før og regelmessig under behandling med nitisinon. Dersom du blir rød i øynene eller merker andre tegn eller symptomer fra øynene, kontakt legen din så snart som mulig for å få en øyeundersøkelse. Øyeproblemer kan være tegn på utilstrekkelig diettmessig kontroll (se avsnitt 4).

Det vil bli tatt blodprøver i løpet av behandlingen, slik at legen din kan sjekke om behandlingen er

tilstrekkelig, og for å sikre at det ikke er oppstår bivirkninger som kan forårsake blodsykdommer. Leveren din vil bli kontrollert med jevne mellomrom fordi sykdommen virker inn på leveren.

Oppfølging av legen din bør gjøres hver sjette måned. Dersom du opplever bivirkninger, anbefales kortere intervaller.

Andre legemidler og Nitisinone MDK

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Nitisinon kan forstyrre effekten av andre legemidler, for eksempel:

- Legemidler for epilepsi (for eksempel fenytoin)
- Blodfortynnende legemidler (for eksempel warfarin)

Inntak av Nitisinone MDK sammen med mat

Hvis du starter opp behandlingen ved å ta nitisinon sammen med mat, anbefales det å fortsette med dette under hele behandlingen.

Graviditet og amming

Dette legemidlets sikkerhet er ikke undersøkt hos gravide og ammende kvinner.

Snakk med legen din hvis du har planer om å bli gravid. Hvis du blir gravid, skal du kontakte legen din øyeblikkelig.

Du skal ikke amme når du tar dette legemidlet. Se avsnittet «Bruk ikke Nitisinone MDK».

Kjøring og bruk av maskiner:

Dette legemidlet har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Men dersom du opplever bivirkninger som påvirker synet, skal du unngå å kjøre bil eller bruke maskiner til synet ditt er normalt igjen (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).

3. Hvordan du bruker Nitisinone MDK

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

Behandling med dette legemidlet bør startes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av sykdommen (hereditær tyrosinemi type 1).

Den anbefalte dosen er 1 mg/kg kroppsvekt og skal tas gjennom munnen. Legen din vil justere dosen individuelt.

Det anbefales å ta denne dosen én gang daglig. For pasienter med kroppsvekt <20 kg er det imidlertid anbefalt å dele den totale daglige dosen i to administreringer på grunn av begrensede data fra denne pasientgruppen.

Hvis du har vanskelig for å svelge kapslene, kan du åpne dem og blande pulveret med litt vann eller annet flytende diettprodukt like før inntak.

Dersom du tar for mye av Nitisinone MDK

Hvis du har tatt for mye av dette legemidlet enn hva som er anbefalt, må du kontakte legen din eller apotek så raskt som mulig.

Dersom du har glemt å ta Nitisinone MDK

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Kontakt lege eller apotek hvis du glemmer å ta en dose.

Dersom du avbryter behandling med Nitisinone MDK

Dersom du har den oppfatningen at legemidlet ikke virker som den skal, ta kontakt med legen. Du må

ikke endre dose eller avslutte behandlingen uten rådgivning fra legen din.

Spør lege, apotek 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 merker bivirkninger som har med øynene å gjøre, skal du kontakte legen din så snart som mulig for å få en øyeundersøkelse. Nitisinonbehandling fører til forhøyede tyrosinverdier i blodet, noe som kan forårsake øyerelaterte symptomer. Vanlige øyerelaterte bivirkninger (kan ramme mer enn 1 av 10 personer) oppstår på grunn av høye tyrosinverdier. Disse bivirkningene er betennelse i øyet (konjunktivitt), uklarhet og betennelse i hornhinnen (keratitt), lysfølsomhet (fotofobi) og smerter i øyet. Betennelse i øyelokket (blefaritt) er en mindre vanlig bivirkning (kan ramme opptil 1 av 100 personer).

Andre vanlige bivirkninger

- Redusert antall blodplater (trombocytopeni) og hvite blodceller (leukopeni), mangel på visse hvite blodceller (granulocytopeni).

Andre mindre vanlige bivirkninger

- Økt antall hvite blodceller (leukocytose).
- Kløe (pruritus), betennelse i huden (eksfoliativ dermatitt), utslett.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek 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 Nitisinone MDK

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Oppbevares i originalboksen for å beskytte mot lys.

Etter første åpning av flasken kan legemidlet oppbevares i én enkelt periode på 2 måneder ved høyst 25 °C. Etter denne perioden skal legemidlet kastes.

Glem ikke å merke datoen på flaskeetiketten når du tar den ut av kjøleskapet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Nitisinone MDK

- Virkestoff er nitisinon.
Nitisinone MDK 2 mg: Hver kapsel inneholder 2 mg nitisinon.

Nitisinone MDK 5 mg: Hver kapsel inneholder 5 mg nitisinon.
Nitisinone MDK 10 mg: Hver kapsel inneholder 10 mg nitisinon.
Nitisinone MDK 20 mg: Hver kapsel inneholder 20 mg nitisinon.

- Andre hjelpestoffer er:
Kapselinnhold: Stivelse, pregelatinisert (fra mais).
Kapselskall: Gelatin, Titandioksid (E 171).
Trykk: Jernoksid (E 172) Skjellakkglasur

Hvordan Nitisinone MDK ser ut og innholdet i pakningen

Nitisinone MDK kapsler er 15,7 mm lange, hvite, ugjennomskinnelige, harde gelatinkapsler, påtrykt «Nitisinone» på hoveddelen og styrken «2 mg», «5 mg», «10 mg» eller «20 mg» på hetten i svart. Kapselen inneholder et hvitt eller nesten hvitt pulver.

Kapslene er pakket i plastflasker. Hver flaske inneholder 60 harde kapsler. Hver eske inneholder én flaske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

MendeliKABS Europe Limited
Unit 3D, North Point House
North Point Business Park
New Mallow Road
Cork, T23 AT2P, Irland

Tilvirker

Elara Pharmaservices Europe Limited
239 Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin, Dublin
D15 KV21, Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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