



**Aspen Germany GmbH**  
**Montgelaspark, Montgelasstraße 14**  
81679 München

ADDRESS Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
53175 Bonn  
TELEPHONE +49 (0)228 99 307-0  
TELEFAX +49 (0)228 99 307-5207  
E-MAIL poststelle@bfarm.de  
INTERNET www.bfarm.de

**Antrag vom 03.05.2021 auf Erteilung einer Gestattung gemäß §§ 10 Absatz 1a und 11 Absatz 1c  
Arzneimittelgesetz -  
Einfuhr und Inverkehrbringen von Alkeran 50 mg i. v. Pulver und Lösungsmittel zur  
Herstellung einer Injektionslösung**

<b>Arzneimittelbezeichnung</b>	<b>Zulassungsinhaber</b>	<b>Zulassungsnummer</b>
<b>Alkeran 50 mg i. v. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</b>	<b>Aspen Pharma Trading Limited</b>	<b>6101592.00.00</b>

Sehr geehrte Damen und Herren,

auf Ihren mit E-Mail vom 28. Juli 2021 gestellten Antrag ergeht folgender

**BESCHEID:**

1. Es wird im Einzelfall gestattet, dass das o. g. Arzneimittel mit der für den italienischen Markt bestimmten und damit mit einer Kennzeichnung bzw. Packungsbeilage in einer anderen als der deutschen Sprache in den Verkehr gebracht wird.
2. Diese Gestattung ist befristet bis zum 30. April 2022.

Begründung:

Zu 1.

Nach §§ 10 Absatz 1a, 11 Absatz 1c AMG kann die zuständige Bundesoberbehörde im Fall eines drohenden oder bestehenden Versorgungsengpasses auf Antrag des Zulassungsinhabers im Einzelfall gestatten, dass das Arzneimittel befristet mit einer Kennzeichnung und Packungsbeilage in einer anderen als der deutschen Sprache in den Verkehr gebracht wird. Diese Voraussetzungen sind vorliegend erfüllt.

Bei der von Ihnen mit dem Antrag vorgelegten und für den italienischen Markt bestimmten Kennzeichnung/Packungsbeilage handelt es sich um eine Kennzeichnung/Packungsbeilage in einer anderen als der deutschen Sprache.

Das zugelassene Indikation von Alkeran 50 mg i.v. lautet  
„Multiples Myelom (Plasmozytom)“.

Der Marktanteil von über 80 % des Arzneimittels Alkeran ermöglicht keine kurzfristige Kompensation einer Lieferengpasssituation durch verfügbare Alternativen. Melphalan ist auf der "Liste der Wirkstoffe, mit einem in der Vergangenheit eingetretenen Versorgungsmangel" benannt und wird als versorgungskritisch eingestuft.

Das Präparat ist in der Behandlung von Patienten mit einem multiplen Myelom unverzichtbar. Bei jüngeren Patienten wird es in hoher Dosierung im Rahmen der Stammzelltransplantation eingesetzt und führt laut DGHO zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit.

Das Inverkehrbringen des Arzneimittels Alkeran 50 mg. i. v. in italienischer Aufmachung wird zur Gewährleistung der Versorgungssicherheit daher befürwortet.

Zu 2.

Die Befristung stützt sich auf §§ 10 Absatz 1a, 11 Absatz 1c AMG und ist im genannten Zeitraum erforderlich, um den drohenden Versorgungsengpass mit dem o. g. Arzneimittel auf dem deutschen Markt abzuwenden.

Hinweis:

Es wird empfohlen, aus Gründen der Nachvollziehbarkeit und Transparenz ein offizielles Informationsschreiben jeder Lieferung beizufügen.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist bei dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Bonn einzulegen.

Bonn, den 17. August 2021

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Michael Horn

Anlagen

- Gebrauchs- und Fachinformation – in italienischer Aufmachung
- Äußere Umhüllung – in italienischer Aufmachung

<b>Version: 4</b>		200 mm Measuring Bar If an e-banner DOES NOT appear on the top of this document, THEN this document has NOT been printed from the Harmony system.
<b>Harmony AMS Artwork Information Panel</b>		
<b>Manufacturing Site Number:</b> 6200000032527		
<b>Manufacturing Site(s):</b> GSK_PARMA_ITALY		
<b>Product Market Trade Name:</b> Alkeran		
<b>Approving Market(s):</b> 3PC-Aspen;Italy-ITA		
<b>Print Process:</b> N/A		
<b>Colour Standard Reference:</b> N/A		
<b>Technical Drawing (Do NOT include version number):</b> D10070LEA		
<b>Material Spec. (Do NOT include version number):</b> N/A		
<b>Material Type:</b> N/A		
<b>Total Colours &amp; Varnishes: 1</b>		
	BLACK	
<b>Total Special Finishes: 0</b>		
<b>Body Text Size:</b> 9.0pt		
<b>Smallest Text Size:</b> 9.0pt		
<b>Leading:</b> 9.0pt		
<b>Horizontal Scale:</b> 85%		
<b>Microtext:</b> N		
<b>Additional Info (1):</b> N/A		
<b>Additional Info (2):</b> N/A		
<b>Additional Info (3):</b> N/A		

AIP\_Production\_V\_INDD - 04\_2017 - Harmony - Version 2

6200000032527

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

# ALKERAN 50 mg/10 ml

## Polvere e solvente per soluzione iniettabile

# Melfalan

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è ALKERAN e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di che le venga somministrato ALKERAN
3. Come viene somministrato ALKERAN
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ALKERAN
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### 1. Che cos'è ALKERAN e a cosa serve

Alkeran contiene il principio attivo melfalan che appartiene alla categoria dei medicinali antineoplastici, usati nel trattamento di diverse forme di cancro. Il melfalan è una sostanza alchilante appartenente agli analoghi della mostarda azotata.

ALKERAN polvere e solvente per soluzione iniettabile, somministrato per perfusione arteriosa regionale (attraverso l'arteria dell'organo malato), è indicato nel trattamento di:

- Melanoma maligno (tumore maligno della pelle) localizzato alle estremità degli arti;
- Sarcoma dei tessuti molli (tumore maligno dei tessuti grassi, muscoli, vasi sanguigni o linfatici, nervi, legamenti, tessuti connettivi) localizzato alle estremità degli arti;

ALKERAN, ad dosaggio convenzionale per via endovenosa, può essere usato nel trattamento di:

- Mieloma multiplo (tumore maligno del sangue, che colpisce le plasmacellule, cellule da cui si formano gli anticorpi). ALKERAN, da solo o in associazione con altri medicinali citotossici (antitumorali che distruggono o danneggiano le cellule), è efficace nel trattamento del mieloma multiplo quanto la formulazione da somministrare per via orale;
- Carcinoma ovarico avanzato (tumore delle ovaie). ALKERAN, somministrato da solo o in associazione con altri medicinali citotossici, dà luogo ad una risposta diretta in circa il 50% dei pazienti con adenocarcinoma ovarico avanzato.

ALKERAN, ad alto dosaggio per via endovenosa, può essere usato nel trattamento di:

- Mieloma multiplo. Remissioni complete sono state raggiunte fino al 50% dei pazienti ai quali era stato somministrato ALKERAN ad alte dosi, con o senza trapianto di cellule staminali ematopoietiche (cellule che possono trasformarsi in cellule del sangue), sia come trattamento di prima linea che per consolidare una risposta alla chemioterapia convenzionale;
- Neuroblastoma avanzato nell'infanzia (tumore maligno che ha origine dalle cellule di una parte del sistema nervoso). ALKERAN ad alte dosi con trapianto di cellule staminali ematopoietiche è stato impiegato, sia da solo che associato alla radioterapia e/o altri medicinali citotossici, per consolidare la risposta al trattamento convenzionale. In uno studio prospettico randomizzato, i pazienti trattati con ALKERAN, rispetto a quelli non trattati, hanno dimostrato un aumento significativo di durata della sopravvivenza libera dalla malattia.

### 2. Cosa deve sapere prima di prendere ALKERAN

#### Non prenda ALKERAN

- Se è allergico al melfalan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se è in gravidanza o sta allattando con latte materno (vedere anche il paragrafo "Gravidanza, allattamento e fertilità").

#### Avvertenze e precauzioni

ALKERAN è un medicinale citotossico attivo (distrugge le cellule del cancro) che deve essere impiegato sotto il diretto controllo di medici con esperienza nella somministrazione di tali medicinali.

Considerato il rischio e il livello di terapie di supporto richieste, la somministrazione di alte dosi di ALKERAN deve essere condotta solo in centri specializzati con attrezzature idonee e solo da parte di clinici esperti. La soluzione di ALKERAN può causare danno tissutale locale in caso di stravasamento (fuoriuscita del liquido dalla vena), di conseguenza non deve essere somministrato con iniezione diretta in una vena periferica. Si raccomanda che la soluzione di ALKERAN venga somministrata per iniezione lenta in infusione endovenosa rapida attraverso un sito disinfectato, o attraverso un catetere venoso centrale.

L'immunizzazione effettuata con vaccino derivante da organismo vivo può potenzialmente causare infezione in pazienti immunocompromessi (con difese immunitarie basse). Pertanto, l'immunizzazione con vaccini derivanti da organismi vivi non è raccomandata.

Deve essere presa in considerazione, nei pazienti che assumano alte dosi di ALKERAN, la somministrazione profilattica di agenti antifettivi e la somministrazione, se richiesta, di derivati ematici (ad es. trasfusione di sangue intero) ed il mantenimento di un elevato filtrato glomerulare renale mediante idratazione e diuresi forzata (aumento del flusso urinario) durante il periodo immediatamente seguente la somministrazione di ALKERAN.

Prima di impiegare alte dosi di ALKERAN deve essere garantito il mantenimento di un adeguato stato generale e funzionale degli organi. L'incidenza di diarrea, vomito e stomatite (infiammazione della mucosa della bocca) rappresenta la tossicità dose-limitante nei pazienti ai quali è somministrato melfalan ad alte dosi per via endovenosa in associazione con trapianto autologo di midollo osseo (vedere Possibili effetti indesiderati). Informi il medico o il farmacista se sta usando un contraccettivo orale combinato (la pillola), in quanto vi è un rischio aumentato di tromboembolia venosa nei pazienti con mieloma multiplo. Deve passare alle pillole a base di solo progestinico con azione inibitoria sull'ovulazione (ovvero, desogestrel). Il rischio di tromboembolia venosa continua anche dopo la sospensione del contraccettivo orale combinato.

#### Eventi tromboembolici

Deve ricevere la profilassi per la tromboembolia venosa specialmente se presenta ulteriori fattori di rischio trombotici. Il suo medico deciderà quali misure intraprendere dopo un'attenta valutazione dei suoi fattori di rischio preesistenti.

Se manifesta un evento tromboembolico, informi immediatamente il suo medico in quanto il trattamento deve essere sospeso e deve essere avviata una terapia anticoagulante standard. Il suo medico deciderà se deve iniziare nuovamente il trattamento con melfalan in combinazione con lenalidomide e prednisona o talidomide e prednisona o desametasone una volta che gli eventi tromboembolici sono stati gestiti. Deve continuare la terapia anticoagulante durante il ciclo di trattamento con melfalan.

#### Monitoraggio

Poiché ALKERAN è un potente medicinale mielosoppressivo, ossia blocca la funzionalità del midollo osseo, è essenziale che venga posta particolare attenzione nel monitorare la conta delle cellule ematiche per evitare la possibilità di una eccessiva mielosoppressione (ridotta produzione di cellule del sangue da... parte del midollo osseo) ed il rischio di una aplasia midollare irreversibile (blocco totale e permanente della funzionalità del midollo osseo).

I valori emocromocitometrici (delle cellule del sangue) possono continuare a diminuire anche dopo che il trattamento sia stato sospeso, pertanto al primo segno di abbassamento anomalo e grave del numero dei leucociti o delle piastrine, la terapia deve essere temporaneamente interrotta.

ALKERAN deve essere usato con cautela se lei è stato sottoposto di recente a radioterapia o chemioterapia in quanto esposto ad un maggiore rischio di tossicità midollare.

ALKERAN causa soppressione della funzione ovarica in donne in pre-menopausa, dando luogo ad amenorrea (assenza di mestruazioni) in un significativo numero di pazienti.

#### Insufficienza renale

La clearance di ALKERAN (l'eliminazione del medicinale attraverso i reni) può essere ridotta se soffre di insufficienza renale, e può avere anche mielosoppressione uremica (blocco del midollo da insufficienza renale). E' necessaria pertanto una riduzione della dose (vedere il paragrafo "Come prendere ALKERAN") ed una attenta osservazione del suo stato di salute.

Temporanei aumenti significativi dell'urea ematica sono stati osservati negli stadi precoci della terapia con melfalan in pazienti affetti da mieloma con danno renale.

#### Mutagenesi

Sono state osservate aberrazioni cromosomiche (alterazione della struttura o del numero dei cromosomi) in pazienti trattati con questo medicinale.

#### Cancerogenesi

E' stato segnalato che melfalan, come altri agenti alchilanti, è leucemogeno (causa leucemie, tumori dei globuli bianchi del sangue). Sono stati riportati casi di leucemia acuta in seguito a trattamento con melfalan per malattie quali amiloidosi (deposizione di proteine tra le cellule), melanoma maligno (tumore maligno della pelle), mieloma multiplo (tumore delle plasmacellule, che producono anticorpi), macroglobulinemia (tipo di mieloma che produce anticorpi del tipo IgM), malattia da cristo-agglutinine, (anticorpi contro lo stesso organismo, che sono attivati dal freddo e distruggono i globuli rossi) e cancro dell'ovaio.

Un confronto tra pazienti con neoplasie ovariche che hanno ricevuto o meno agenti alchilanti, ha dimostrato che l'uso di questi agenti, compreso melfalan, aumenta in modo significativo la frequenza di leucemia acuta.

Quando si prende in considerazione l'uso di melfalan, il rischio leucemogeno deve essere bilanciato con i potenziali benefici terapeutici.

Pertanto, prima e durante il trattamento, i medici devono pertanto sempre esaminare il paziente con le misurazioni usuali per assicurare una diagnosi precoce del cancro e, se necessario, avviare il relativo trattamento.

Alkeran può aumentare il rischio di sviluppare altri tipi di cancro (ad es. tumori solidi secondari) in un piccolo numero di pazienti, in particolare quando usato in associazione a lenalidomide, talidomide e prednisona. Quando le viene prescritto Alkeran il medico deve valutare attentamente i benefici ed i rischi.

#### Teratogenesi

Il potenziale effetto teratogeno (di provocare malformazioni) di ALKERAN è stato studiato. In ragione delle sue proprietà mutagene (di alterazione del codice genetico) e delle similitudini strutturali con noti composti teratogeni (sostanze che provocano malformazioni), è possibile che il melfalan possa causare difetti congeniti (già presenti alla nascita) nella prole di pazienti trattati con il medicinale.

#### Bambini e adolescenti

Alte dosi di ALKERAN, in associazione al trapianto di midollo, sono state impiegate nel neuroblastoma dell'infanzia, utilizzando linee guida di dosaggio basate sulla superficie corporea (vedere paragrafo "Come viene somministrato ALKERAN -Neuroblastoma avanzato nell'infanzia").

ALKERAN, nell'ambito della posologia convenzionale, è solo raramente indicato nei bambini e non possono essere fornite linee guida definite per il dosaggio.

#### Altri medicinali e ALKERAN

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

#### In particolare:

- Vaccinazioni. Le vaccinazioni con vaccini derivanti da organismi vivi non sono raccomandate negli individui immunocompromessi (vedere "Avvertenze e precauzioni").

- Acido nalidissico, usato per trattare le infezioni batteriche delle vie urinarie. L'associazione di acido nalidissico con alte dosi di melfalan per via endovenosa ha causato la morte per enterocolite emorragica (infiammazione dell'intestino con diarrea e sangue nelle feci) in bambini.

- Ciclosporine, medicinali immunosoppressivi. Sono state descritte alterazioni della funzionalità renale in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo, che avevano ricevuto il trattamento di condizionamento con alte dosi di melfalan per via endovenosa e che successivamente erano stati trattati con ciclosporina per prevenire il rigetto del trapianto.

- Nei bambini, la somministrazione di ALKERAN prima di 24 ore dall'ultima somministrazione orale di busulfan (medicinale antitumorale), può determinare tossicità.

#### Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

#### Gravidanza

Come nel caso di tutti gli altri trattamenti chemioterapici citotossici, adeguate precauzioni contraccettive devono essere impiegate quando ad uno dei partner venga somministrato ALKERAN.

L'uso di melfalan deve essere evitato ove possibile durante la gravidanza, particolarmente durante il primo trimestre. In ciascun caso individuale il rischio potenziale per il feto deve essere bilanciato con il beneficio atteso per la madre.

#### Allattamento

Le madri in trattamento con ALKERAN non devono allattare al seno.

#### Fertilità

ALKERAN causa soppressione delle funzioni ovariche in donne in pre-menopausa, dando luogo ad amenorrea in un numero significativo di pazienti.

Si consiglia agli uomini che assumono ALKERAN di non avere figli durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo lo stesso e di rivolgersi a uno specialista di conservazione degli spermatozoi prima del trattamento, in quanto esiste la possibilità di infertilità irreversibile a seguito del trattamento con ALKERAN.

#### Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non esistono dati.

Questo medicinale contiene 2,32 mmol (53,4 mg) di sodio per flaconcino. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Questo medicinale contiene 5% di etanolo (alcool), equivalente a 10 ml di birra, 4,2 ml di vino per dose. Può essere dannoso per gli alcolisti. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio, come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

Questo medicinale contiene glicole propileno. Può causare sintomi simili a quelli causati dall'alcol.

#### 3. Come viene somministrato ALKERAN

ALKERAN è un medicinale citotossico che appartiene alla classe generale degli agenti alchilanti. Deve essere prescritto solo da medici con esperienza nel trattamento di patologie maligne con tali medicinali.

Poiché ALKERAN causa mielo-depressione (blocco del midollo osseo), è fondamentale effettuare frequenti controlli emocromocitometrici (controllo dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine) durante la terapia e, se necessario, la dose deve essere ritardata o modificata (vedere il paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

#### Mieloma multiplo

ALKERAN è stato impiegato su base intermittente da solo, o in associazione con altri medicinali citotossici, a dosi varianti tra 8 e 30 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea, somministrati ad intervalli compresi tra le 2 e le 6 settimane. Inoltre la somministrazione di prednisona è stata inclusa in alcuni regimi terapeutici. Per dettagli più precisi sui protocolli di trattamento si consulti la letteratura pubblicata.

La dose raccomandata per via endovenosa, quando impiegato da solo, prevede 0,4 mg/kg di peso corporeo (16 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea) ripetuti ad intervalli adeguati (ad esempio una volta ogni 4 settimane), a condizione che durante tale periodo vi sia stato il recupero della conta ematica periferica. I regimi ad alte dosi generalmente impiegano singole dosi e.v. comprese tra 100 e 200 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea (circa 2,5-5,0 mg/kg di peso corporeo), ma diviene essenziale il trapianto di cellule staminali ematopoietiche a seguito di dosi superiori a 140 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea.

In caso di insufficienza renale, la dose deve essere ridotta del 50% (vedere paragrafo "Insufficienza renale").

In previsione della mielosoppressione grave (grave blocco del midollo osseo) indotta da alte dosi di ALKERAN, il trattamento deve essere condotto solo in centri specializzati con attrezzature idonee e somministrato solo da clinici esperti (vedere il paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

#### Adenocarcinoma ovarico avanzato

Se somministrato per via endovenosa da solo, è stata spesso impiegata la dose di 1 mg/kg di peso corporeo (circa 40 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea) somministrata ad intervalli di 4 settimane.

Se somministrato in associazione con altri medicinali citotossici, sono state impiegate dosi comprese tra 0,3 e 0,4 mg/kg di peso corporeo (12-16 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea) ad intervalli di 4-6 settimane.

#### Melanoma maligno

La perfusione regionale con ALKERAN associata ad ipertermia (aumento della temperatura corporea) è stata impiegata come adiuvante (in associazione) alla chirurgia per i melanomi maligni allo stadio iniziale e come trattamento palliativo (ossia riduce i sintomi della malattia ma non rimuove la causa) nelle forme avanzate ma localizzate. Per dettagli sulla tecnica di perfusione e sul dosaggio da usare si consulti la letteratura scientifica.



## IMPORTANT

3rd Party Customer is responsible to approve the change documentation, artwork brief and final artwork, ensuring that it is accurate, consistent and complete.

3rd Party Customer agrees that GSK will not be liable for any costs which may arise from mistakes in artwork design and content submitted or approved by 3rd Party Customer. Any costs incurred by GSK as a result of any such mistake (including third party claims) will be covered by 3rd Party Customer.

GSK SDC is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.

3rd Party Customer is responsible to advise SDC when changes required impact the following:

**Formulation**  
**Tablet embossing**  
**Storage conditions**  
**Shelf Life**

## NOTE TO MARKET

Local approvers must ensure that trade mark and copyright statements included in the brief comply with guidance provided by Legal: Global Trade Marks.



#### Insufficienza renale

La clearance di ALKERAN (l'eliminazione del medicinale attraverso i reni) può essere ridotta se soffre di insufficienza renale, e può avere anche mielosoppressione uremica (blocco del midollo da insufficienza renale). E' necessaria pertanto una riduzione della dose (vedere il paragrafo "Come prendere ALKERAN") ed una attenta osservazione del suo stato di salute.

<b>Version: 4</b> 													
<b>Harmony AMS</b> <b>Artwork Information Panel</b>													
<b>Manufacturing Site Number:</b> 6200000032527													
<b>Manufacturing Site(s):</b> GSK_PARMA_ITALY													
<b>Product Market Trade Name:</b> Alkeran													
<b>Approving Market(s):</b> 3PC-Aspen;Italy-ITA													
<b>Print Process:</b> N/A													
<b>Colour Standard Reference:</b> N/A													
<b>Technical Drawing (Do NOT include version number):</b> D10070LEA													
<b>Material Spec. (Do NOT include version number):</b> N/A													
<b>Material Type:</b> N/A													
<b>Total Colours &amp; Varnishes: 1</b>													
<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>BLACK</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>								BLACK					
		BLACK											
<b>Total Special Finishes: 0</b>													
<b>Body Text Size:</b> 9.0pt													
<b>Smallest Text Size:</b> 9.0pt													
<b>Leading:</b> 9.0pt													
<b>Horizontal Scale:</b> 85%													
<b>Microtext:</b> N													
<b>Additional Info (1):</b> N/A													
<b>Additional Info (2):</b> N/A													
<b>Additional Info (3):</b> N/A													

If an e-banner DOES NOT appear on the top of this document, THEN this document has NOT been printed from the Harmony system.

**Sarcoma dei tessuti molli**  
 La perfusione regionale con ALKERAN è stata associata ad ipertermia (aumento della temperatura corporea) nel trattamento di tutti gli stadi di sarcoma dei tessuti molli, localizzato, generalmente in associazione con la chirurgia. ALKERAN è stato somministrato anche con actinomicina D; si consulti la letteratura scientifica per gli schemi posologici.

**Neuroblastoma avanzato nell'infanzia**  
 Alte dosi di ALKERAN, comprese tra 100 e 240 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea (a volte suddivise in modo omogeneo in 3 giorni consecutivi), in associazione al trapianto di cellule staminali ematopoietiche, sono state impiegate da sole o in associazione con radioterapia e/o altri medicinali citotossici.

**Uso nei bambini**  
 Alte dosi di ALKERAN, in associazione al trapianto di midollo, sono state impiegate nel neuroblastoma dell'infanzia, utilizzando linee guida di dosaggio basate sulla superficie corporea (vedere paragrafo "Neuroblastoma avanzato nell'infanzia"). ALKERAN, nell'ambito della posologia convenzionale, è solo raramente indicato nei bambini e non possono essere fornite linee guida definite per il dosaggio.

**Uso negli anziani**  
 Sebbene ALKERAN sia frequentemente impiegato ai dosaggi convenzionali nell'anziano, non sono disponibili specifiche informazioni relative alla somministrazione in questo gruppo di pazienti. L'esperienza nell'impiego di ALKERAN nell'anziano è limitata. Se appartiene a questa categoria di pazienti, prima della somministrazione di ALKERAN, è necessario che venga garantito un adeguato stato generale e funzionale degli organi. La farmacocinetica di melfalan per via endovenosa non ha evidenziato alcuna correlazione tra l'età e la clearance (velocità di eliminazione renale) di melfalan o l'emivita terminale di eliminazione (tempo necessario per ridurre del 50% la concentrazione del medicinale nel sangue) di melfalan. I limitati dati disponibili non supportano specifiche raccomandazioni di aggiustamento del dosaggio per i pazienti anziani ai quali viene somministrato melfalan per via endovenosa e suggeriscono che debba essere continuata l'attuale pratica di aggiustamento del dosaggio basato sulle condizioni generali del paziente anziano e sul grado di mielosoppressione che si presenta durante la terapia.

**Insufficienza renale**  
 (Vedere anche il paragrafo "Avvertenze e precauzioni"). La clearance dell'ALKERAN, sebbene variabile, può essere ridotta in caso di insufficienza renale. Nel caso in cui ALKERAN venga impiegato a dosaggi convenzionali per via endovenosa (8-40 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea), si raccomanda che la dose iniziale venga ridotta del 50% nei pazienti con insufficienza renale moderata-grave e la posologia successiva venga determinata in rapporto al grado di mielosoppressione (blocco midollare osseo). Nel caso di dosi elevate di ALKERAN per via endovenosa (100-240 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea), la necessità di riduzione della dose dipende dal grado di insufficienza renale, dalla reiniezione o meno di cellule staminali ematopoietiche (trapianto di cellule che possono trasformarsi in cellule del sangue), e dalla necessità terapeutica.

Indicativamente, in caso di pazienti con insufficienza renale moderata-grave [[51-Cr]-EDTA clearance della creatinina da 30-50 ml/min] è usuale una riduzione della dose del 50%. Sono anche necessarie una adeguata idratazione (somministrazione di liquidi) ed una diuresi forzata (aumento del flusso urinario). ALKERAN ad alte dosi non è raccomandato nei pazienti con insufficienza renale più grave (EDTA clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min).

**Se prende più ALKERAN di quanto deve**  
 Gli effetti immediati di sovradosaggio acuto per via endovenosa sono nausea e vomito. Può anche seguire danno della mucosa gastro-intestinale, ed è stata anche riportata diarrea, talvolta emorragica, a seguito di sovradosaggio. Il principale effetto tossico è la depressione midollare (riduzione dell'attività del midollo osseo), che può condurre a leucopenia (riduzione dei globuli bianchi), trombocitopenia (riduzione delle piastrine) ed anemia (riduzione dei globuli rossi e dell'emoglobina).

**Trattamento**  
 Se necessario, dovranno essere istituite misure generali di supporto, associate ad appropriate trasfusioni ematiche e piastriniche, e deve essere presa in considerazione l'ospedalizzazione, la profilassi (prevenzione) delle infezioni con agenti antifettivi, l'uso di fattori ematologici di crescita (stimolatori del midollo osseo a produrre cellule del sangue). Non esistono antidoti specifici. Il quadro ematico deve essere attentamente controllato per almeno 4 settimane dall'avvenuto sovradosaggio fino a che non vi sia evidenza di recupero.

**4. Possibili effetti indesiderati**  
 Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati possono variare nella loro incidenza a seconda dell'indicazione e della dose ricevuta ed anche se somministrati in combinazione con altri agenti terapeutici. Gli altri effetti indesiderati riportati con ALKERAN sono classificati di seguito in ordine di frequenza.

**Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)**

- Depressione midollare (riduzione dell'attività del midollo osseo), che si manifesta con leucopenia (riduzione del numero dei globuli bianchi), trombocitopenia (riduzione del numero delle piastrine) e anemia (riduzione del numero dei globuli rossi e della quantità di emoglobina, una proteina contenuta nei globuli rossi che trasporta ossigeno)
- Nausea, vomito, diarrea; stomatite (infiammazione della mucosa della bocca) ad alte dosi
- Alopecia (perdita di capelli e peli) a dosi elevate
- Sensazione soggettiva e transitoria di calore e/o formicolio
- A seguito di perfusione isolata dell'arto: atrofia muscolare (riduzione di volume dei muscoli), fibrosi muscolare (sostituzione del tessuto muscolare con tessuto cicatriziale)
- Mialgia (dolore muscolare), aumento della creatinfosfochinasi ematica (esame del sangue che aumenta quando c'è una sofferenza muscolare o cardiaca)

**Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)**

- Alopecia (perdita di capelli e peli) a dosi convenzionali
- Temporanei aumenti significativi dell'azotemia (un esame del sangue che indica la funzionalità renale).
- A seguito di perfusione isolata dell'arto: sindrome compartimentale (insieme di sintomi che riguardano l'arto interessato)

**Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000)**

- Anemia emolitica (un tipo di anemia con distruzione dei globuli rossi)
- Reazioni allergiche con eruzioni cutanee (esantema maculo papulare) e prurito
- Malattie polmonari come polmonite interstiziale e fibrosi polmonare, inclusi casi fatali
- Stomatite (infiammazione della mucosa della bocca), a dosi convenzionali
- Disturbi epatici con alterazione degli esami del sangue che valutano la funzionalità epatica, epatite (infiammazione del fegato) e ittero (colorito giallo della pelle e delle mucose); patologia veno-occlusiva (chiusura delle vene) susseguente a trattamento con alte dosi

**Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**

- Necrosi muscolare (morte delle fibre muscolari), rhabdomiolisi (rottura delle fibre muscolari)
- Leucemia mieloide acuta secondaria e sindrome mieloplastica (tumori dei globuli bianchi)
- Azospermia (assenza di spermatozoi)
- Amenorrea (assenza di mestruazioni)
- Trombosi venosa profonda (formazione di un coagulo di sangue chiamato trombo in una vena profonda, prevalentemente nelle gambe) ed embolia polmonare (un blocco dell'arteria polmonare principale o le sue branche da parte di un coagulo di sangue che si rompe e viaggia fino al polmone).

Sono state riportate, raramente, reazioni allergiche al melfalan quali orticaria (eruzione cutanea), edema (gonfiore per accumulo di liquidi), rash cutanei (arrossamenti della pelle improvvisi) e shock anafilattico (grave reazione allergica con abbassamento della pressione arteriosa), a seguito della prima somministrazione o delle successive, particolarmente dopo somministrazione endovenosa. Raramente, in associazione a tali eventi, è stato anche riportato arresto cardiaco.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**  
 Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)  
 Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare ALKERAN**  
 Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo Scad. La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato. Flaconcino prima dell'apertura: non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Proteggere il medicinale dalla luce. Soluzione ricostituita per iniezione: conservare a temperatura ambiente di circa 25°C. Non refrigerare. Soluzione ricostituita ed ulteriormente diluita per infusione: conservare a temperatura ambiente di circa 25°C. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

- Il principio attivo è il melfalan. Un flaconcino di polvere contiene 50 mg di melfalan cloridrato;
- Gli altri componenti sono: acido cloridrico, povidone. Un flaconcino di solvente-diluente contiene: glicole propilenico, sodio citrato, etanolo, acqua per preparazioni iniettabile.

**Descrizione dell'aspetto di ALKERAN e contenuto della confezione**  
 Polvere e solvente per soluzione iniettabile. ALKERAN 50 mg/10 ml Polvere e solvente per soluzione iniettabile - 1 flaconcino di polvere+1 flaconcino di solvente da 10 ml.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**  
 Aspen Pharma Trading Limited  
 3016 Lake Drive,  
 Citywest Business Campus,  
 Dublin 24,  
 Irlanda  
 Tel: +39 0687 502 429

**Produttore**  
 GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A. - Strada Provinciale Asolana n. 90 - S. Polo di Torriale - Parma (Italia)

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il luglio 2018**

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:**  
**Modo di somministrazione**  
**Somministrazione parenterale**  
 In caso di perfusione regionale arteriosa, si consulti la letteratura per dettagli sulla metodologia di impiego. Tranne nei casi in cui sia indicata la perfusione regionale arteriosa, ALKERAN è indicato per il solo uso endovenoso. Per la somministrazione per via endovenosa, si raccomanda che la soluzione di ALKERAN venga iniettata lentamente in una soluzione per infusione rapida tramite un sito disinfettato. Se l'iniezione diretta in infusione rapida non è adeguata, la soluzione di ALKERAN può essere somministrata diluita in una sacca infusioneale. Deve essere prestata attenzione per evitare possibili stravasi di ALKERAN e, in caso di difficile accesso venoso periferico, deve essere preso in considerazione l'uso di un catetere venoso centrale. Se vengono somministrate alte dosi di ALKERAN, con o senza trapianto di midollo osseo autologo, si raccomanda la somministrazione tramite un catetere venoso centrale.

**Incompatibilità**  
 ALKERAN 50 mg/10 ml Polvere e solvente per soluzione iniettabile non è compatibile con soluzioni per infusione contenenti destrosio e si raccomanda che venga utilizzato SOLO sodio cloruro in infusione endovenosa 0,9% peso/volume. Preparazione della soluzione di ALKERAN (vedere anche di seguito: Manipolazione sicura ed eliminazione di ALKERAN) La soluzione iniettabile di ALKERAN deve essere preparata, A TEMPERATURA AMBIENTE, ricostituendo la polvere liofilizzata con il solvente-diluente. Se il solvente-diluente viene utilizzato a bassa temperatura, la polvere liofilizzata di ALKERAN potrebbe non ricostituirsi correttamente con particelle non dissolte visibili. 10 ml di tale solvente-diluente devono essere aggiunti, in una unica quantità, e il flaconcino immediatamente agitato vigorosamente (per almeno 50 secondi), fino ad ottenere una soluzione limpida senza particelle visibili. Se i diluenti vengono aggiunti lentamente e non si agita immediatamente, possono formarsi particelle non solubili. Il processo di agitazione crea una quantità considerevole di piccolissime bolle d'aria. Queste possono persistere e richiedere altri 2 o 3 minuti per scomparire. Dato che la soluzione risultante è piuttosto viscosa può risultare difficile valutare la limpidezza della soluzione. La soluzione che ne risulta contiene l'equivalente di 5 mg/ml di melfalan anidro ed ha un pH di circa 6.5. La soluzione di ALKERAN ha una stabilità limitata e deve essere preparata immediatamente prima dell'uso. Le soluzioni non utilizzate devono essere eliminate (vedere di seguito: Eliminazione). La soluzione ricostituita non deve essere refrigerata in quanto ciò causerebbe precipitazione. Quando diluita in una soluzione per infusione, la soluzione di ALKERAN ha una stabilità ridotta ed il tasso di degradazione aumenta rapidamente con l'aumento della temperatura. Se la somministrazione avviene alla temperatura ambiente di circa 25°C, il tempo totale compreso fra la preparazione della soluzione ricostituita ed il completamento della infusione non deve superare 1 ora e mezza. Se appare qualsiasi torbidità o cristallizzazione nelle soluzioni ricostituite o diluite, la preparazione deve essere eliminata.

**Manipolazione sicura di ALKERAN**  
 ALKERAN 50 mg/10 ml Polvere e solvente per soluzione iniettabile deve essere preparato per la somministrazione da, o sotto il diretto controllo di, farmacisti che conoscano le sue caratteristiche e le modalità per una manipolazione sicura. ALKERAN deve essere preparato per l'uso in una unità asettica di una farmacia fornita di una idonea camera a flusso laminare verticale. Ove ciò non sia disponibile, può essere utilizzata una apposita sala attigua alla corsia ospedaliera o all'ambulatorio. Il personale che prepara o maneggia ALKERAN deve indossare i seguenti indumenti protettivi:

- guanti chirurgici a perdere di latex o polivinilcloruro di idonea qualità (guanti di gomma non sono adatti);
- mascherine chirurgiche di idonea qualità;
- occhiali di protezione che devono essere lavati con acqua dopo l'uso;
- grembiule a perdere.

In una struttura asettica, sarà richiesto altro idoneo vestiario. Qualsiasi spargimento della soluzione deve essere trattato immediatamente (da personale che indossi indumenti protettivi adatti) pulendo con asciugatoi umidi di carta a perdere che dopo l'uso sono posti in contenitori a perdere per l'eliminazione ad alto rischio in conformità con la normativa in vigore. Le superfici contaminate devono essere lavate con abbondanti quantità di acqua. Se la soluzione di ALKERAN dovesse venire a contatto con la cute, lavare immediatamente con sapone ed abbondante acqua fredda. In tali eventualità è prudente richiedere un parere medico. In caso di contatto con gli occhi, lavare IMMEDIATAMENTE gli occhi con una irrigazione di sodio cloruro e richiedere subito consiglio medico. Se la soluzione di sodio cloruro non fosse disponibile, può essere usata una abbondante quantità di acqua.

**Eliminazione**  
 Le soluzioni di ALKERAN devono essere eliminate in conformità alla normativa vigente. In assenza di normative, la soluzione deve essere eliminata nel modo appropriato per le sostanze chimiche tossiche, per esempio, con incenerimento ad alta temperatura o sotterramento in profondità. L'eliminazione di oggetti taglienti, quali aghi, siringhe, set di somministrazione e flaconi deve avvenire in contenitori rigidi etichettati con sigilli appropriati per il rischio. Il personale coinvolto nell'eliminazione deve adottare le precauzioni necessarie ed il materiale deve essere distrutto, se necessario, mediante incenerimento. Tutte le operazioni di smaltimento devono essere in accordo con le normative in vigore.

## IMPORTANT

3rd Party Customer is responsible to approve the change documentation, artwork brief and final artwork, ensuring that it is accurate, consistent and complete.

3rd Party Customer agrees that GSK will not be liable for any costs which may arise from mistakes in artwork design and content submitted or approved by 3rd Party Customer. Any costs incurred by GSK as a result of any such mistake (including third party claims) will be covered by 3rd Party Customer.

GSK SDC is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.

3rd Party Customer is responsible to advise SDC when changes required impact the following:

Formulation  
Tablet embossing  
Storage conditions  
Shelf Life

## NOTE TO MARKET

Local approvers must ensure that trade mark and copyright statements included in the brief comply with guidance provided by Legal: Global Trade Marks.

**GlaxoSmithKline**  
**Artwork Information**  
**Panel**

**RSC A/W**  
**Version:**  
**2**

**Item Number:**  
**1000000141387**

**Manufacturing Site:**  
**GSK-ITA-Parma-ITPAR**

**Market or Pack Owner:**  
**Aspen; Italy-ITA**

**Market Trade Name:**  
**Alkeran**

**Colour Standard Reference**  
**Number: N/A**

**Technical Reference No(s).:**  
**D08011CAR**  
(do NOT include the technical reference doc[s] version no[s].)

**Printing Process:**  
**N/A**

**Substrate:**  
**N/A**

Colours	Total: 3	
K	2727	185

Varnishes	Total: 1	
Varnish		

Special Finishes	Total: 0	

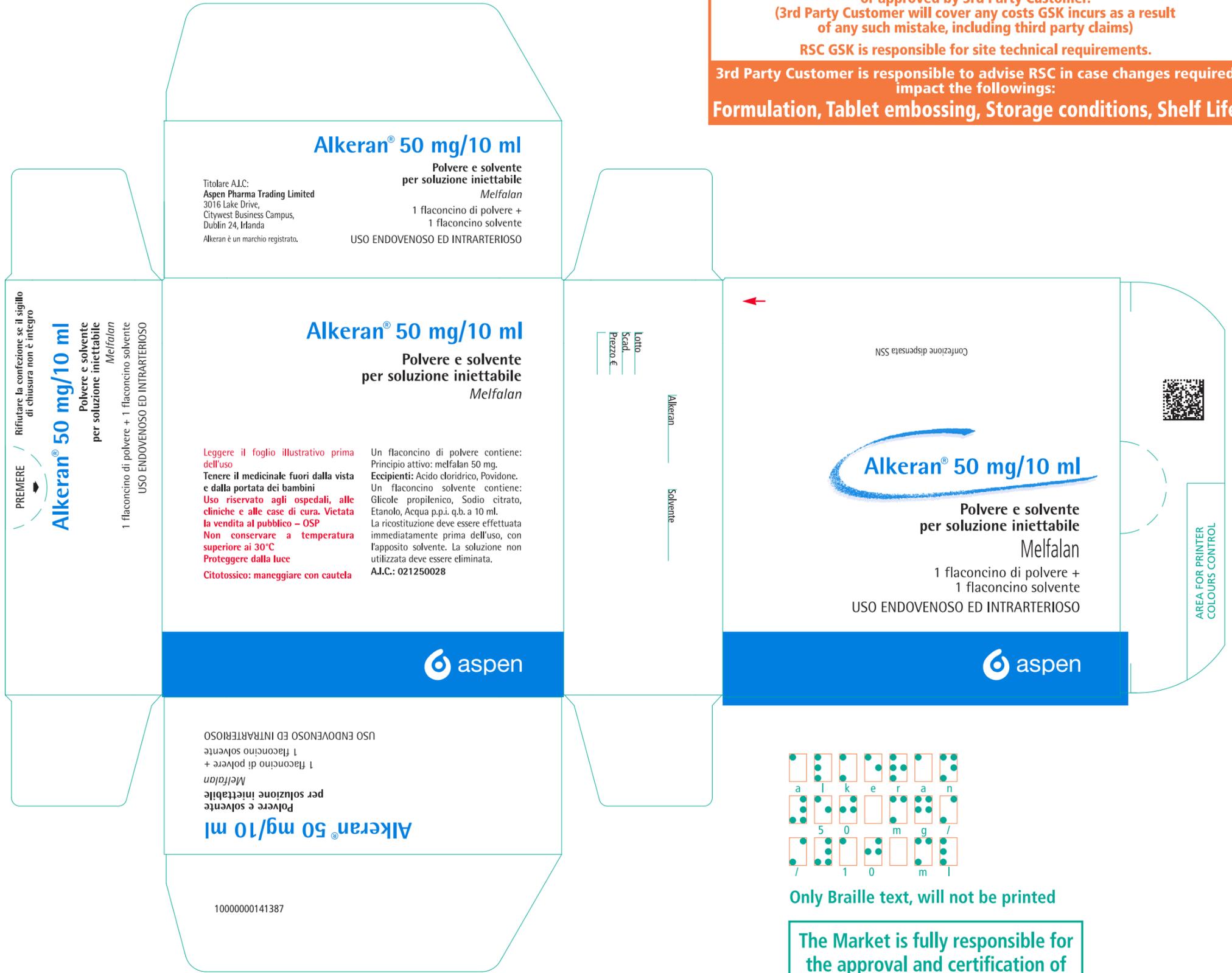
**Artwork copyright is the property of the GlaxoSmithKline Group of Companies**  
 All suppliers providing a service to GSK for printed components of any description must ensure that they have a licence for all fonts / software used in conjunction with GSK artwork.  
 The distribution and use of fonts / software without a licence constitutes an intellectual property infringement. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed component suppliers.  
 The GSK certification / audit process requires suppliers to declare that they do not use unlicensed fonts / software and may require the supplier to produce evidence of such licence to GSK.

**ATTENTION • ATTENTION**

**To Ensure Accurate PDF Viewing and Printing:**  
**FOR SCREEN VIEWING:** Use Adobe Acrobat 7 Professional or Adobe Acrobat Reader, Standard or Professional (higher than 7). **Overprint Preview** must be activated for accurate on screen viewing.  
**FOR PRINTING:** Use only Acrobat Professional version 7 or higher. **"Apply Overprint Preview"** or **"Simulate Overprinting"** must be activated in the print settings for printing accurate hard copies.

<b>TEXT SIZE CONTAINED IN THIS ARTWORK</b>
Body text size: 7pt
Smallest text size: 6pt
Microtext: No

180 mm Measuring Bar  
 If a status identification banner DOES NOT appear on this document, THEN this document has NOT been printed from the Global Pack Management system.  
 AP\_Disclaimers\_AI - NOV\_2013 Version 2



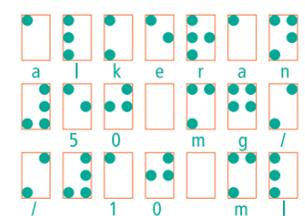
**IMPORTANT**

The 3rd Party Customer is responsible for this product, its design and content. Ensure the artwork is thoroughly checked, all the text proof-read and approved.

3rd Party Customer agrees that GSK will not be liable for any costs which may arise in case of mistakes in artwork design and content submitted or approved by 3rd Party Customer.  
 (3rd Party Customer will cover any costs GSK incurs as a result of any such mistake, including third party claims)

RSC GSK is responsible for site technical requirements.

3rd Party Customer is responsible to advise RSC in case changes required impact the followings:  
**Formulation, Tablet embossing, Storage conditions, Shelf Life**



Only Braille text, will not be printed

The Market is fully responsible for the approval and certification of the Braille translation and content

**GlaxoSmithKline Artwork Information Panel**

RSC A/W Version: **2**

Item Number:  
1000000141387

Manufacturing Site:  
GSK-ITA-Parma-ITPAR

Market or Pack Owner:  
Aspen; Italy-ITA

Market Trade Name:  
Alkeran

Colour Standard Reference Number: N/A

Technical Reference No(s).:  
D08011CAR  
(do NOT include the technical reference doc[s] version no[s].)

Printing Process:  
N/A

Substrate:  
N/A

Colours	Total: 3		
K	2727	185	

Varnishes	Total: 1		
Varnish			

Special Finishes	Total: 0		


**Artwork copyright is the property of the GlaxoSmithKline Group of Companies**  
All suppliers providing a service to GSK for printed components of any description must ensure that they have a licence for all fonts / software used in conjunction with GSK artwork.  
The distribution and use of fonts / software without a licence constitutes an intellectual property infringement. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed component suppliers.  
The GSK certification / audit process requires suppliers to declare that they do not use unlicensed fonts / software and may require the supplier to produce evidence of such licence to GSK.

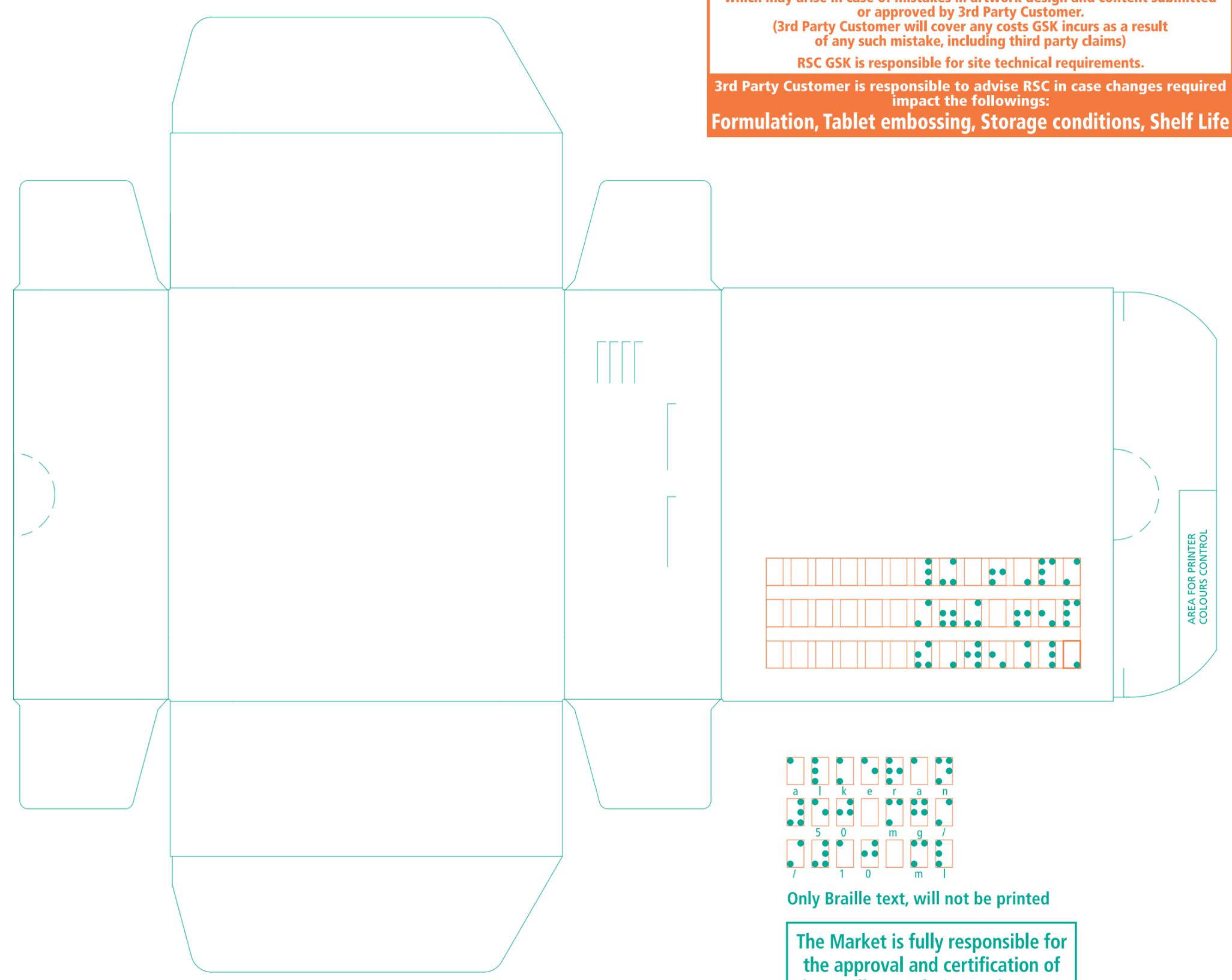
**ATTENTION • ATTENTION**

**To Ensure Accurate PDF Viewing and Printing:**  
**FOR SCREEN VIEWING:** Use Adobe Acrobat 7 Professional or Adobe Acrobat Reader, Standard or Professional (higher than 7). **Overprint Preview** must be activated for accurate on screen viewing.  
**FOR PRINTING:** Use only Acrobat Professional version 7 or higher. **"Apply Overprint Preview"** or **"Simulate Overprinting"** must be activated in the print settings for printing accurate hard copies.

**TEXT SIZE CONTAINED IN THIS ARTWORK**

Body text size: 7pt  
Smallest text size: 6pt  
Microtext: No

180 mm Measuring Bar  
If a status identification banner DOES NOT appear on this document, THEN this document has NOT been printed from the Global Pack Management system.  
AP\_Disclaimers\_AI - NOV\_2013 Version 2



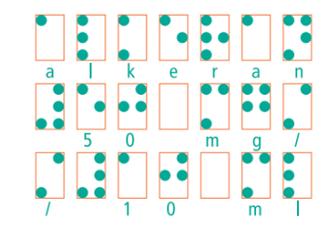
**IMPORTANT**

The 3rd Party Customer is responsible for this product, its design and content. Ensure the artwork is thoroughly checked, all the text proof-read and approved.

3rd Party Customer agrees that GSK will not be liable for any costs which may arise in case of mistakes in artwork design and content submitted or approved by 3rd Party Customer.  
(3rd Party Customer will cover any costs GSK incurs as a result of any such mistake, including third party claims)

RSC GSK is responsible for site technical requirements.

3rd Party Customer is responsible to advise RSC in case changes required impact the followings:  
**Formulation, Tablet embossing, Storage conditions, Shelf Life**



Only Braille text, will not be printed

The Market is fully responsible for the approval and certification of the Braille translation and content

**GlaxoSmithKline Artwork Information Panel**

RSC A/W Version: **2**

Item Number:  
1000000141387

Manufacturing Site:  
GSK-ITA-Parma-ITPAR

Market or Pack Owner:  
Aspen; Italy-ITA

Market Trade Name:  
Alkeran

Colour Standard Reference Number: N/A

Technical Reference No(s).:  
D08011CAR  
(do NOT include the technical reference doc[s] version no[s].)

Printing Process:  
N/A

Substrate:  
N/A

Colours	Total: 3		
K	2727	185	

Varnishes	Total: 1		
Varnish			

Special Finishes	Total: 0		

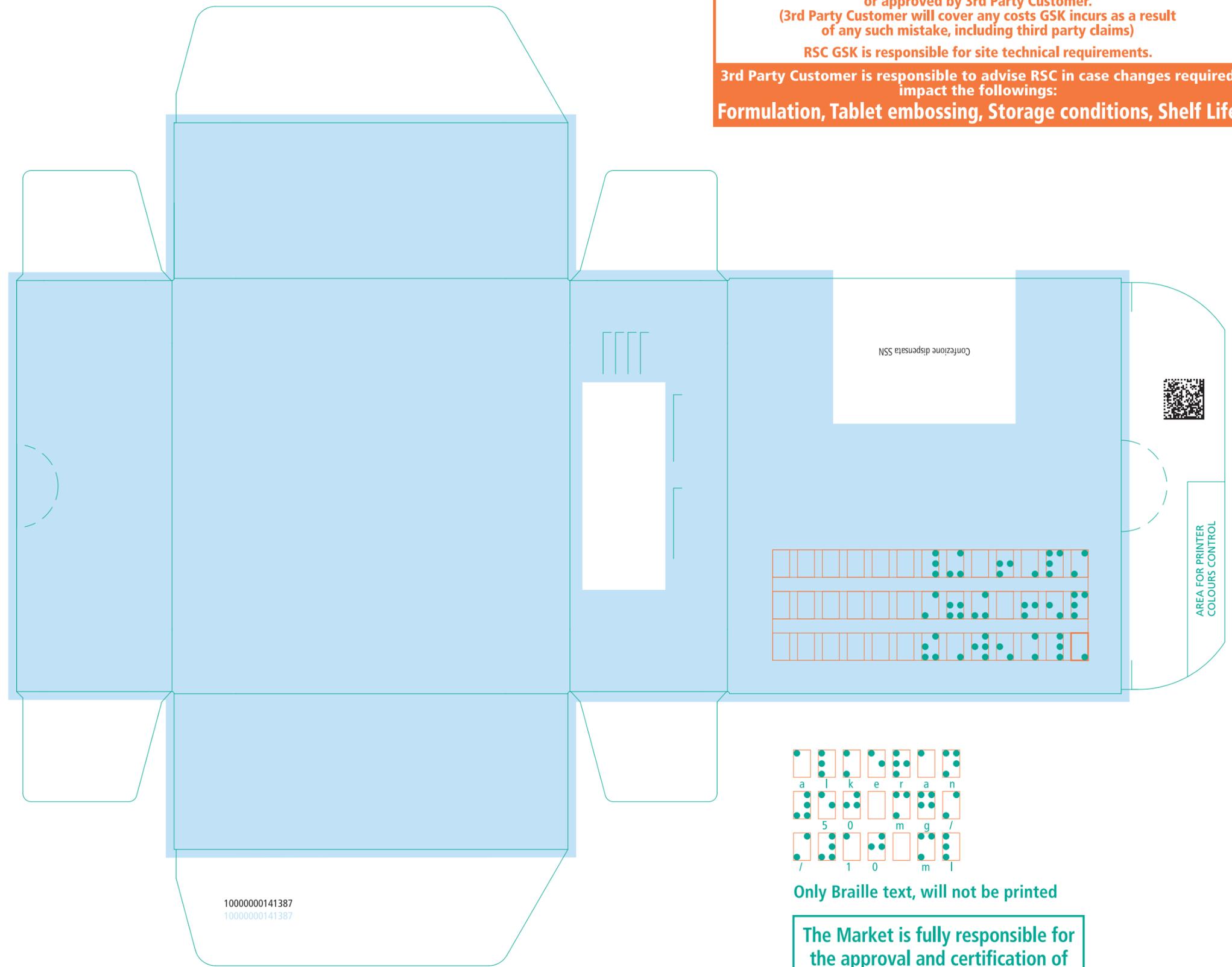

**Artwork copyright is the property of the GlaxoSmithKline Group of Companies**  
All suppliers providing a service to GSK for printed components of any description must ensure that they have a licence for all fonts / software used in conjunction with GSK artwork.  
The distribution and use of fonts / software without a licence constitutes an intellectual property infringement. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed component suppliers.  
The GSK certification / audit process requires suppliers to declare that they do not use unlicensed fonts / software and may require the supplier to produce evidence of such licence to GSK.

**ATTENTION • ATTENTION**

**To Ensure Accurate PDF Viewing and Printing:**  
**FOR SCREEN VIEWING:** Use Adobe Acrobat 7 Professional or Adobe Acrobat Reader, Standard or Professional (higher than 7). **Overprint Preview** must be activated for accurate on screen viewing.  
**FOR PRINTING:** Use only Acrobat Professional version 7 or higher. **"Apply Overprint Preview"** or **"Simulate Overprinting"** must be activated in the print settings for printing accurate hard copies.

TEXT SIZE CONTAINED IN THIS ARTWORK
Body text size: 7pt
Smallest text size: 6pt
Microtext: No

180 mm Measuring Bar  
If a status identification banner DOES NOT appear on this document, THEN this document has NOT been printed from the Global Pack Management system.  
AP\_Disclaimers\_AI - NOV\_2013 Version 2



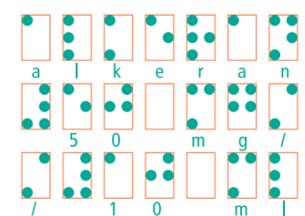
**IMPORTANT**

The 3rd Party Customer is responsible for this product, its design and content. Ensure the artwork is thoroughly checked, all the text proof-read and approved.

3rd Party Customer agrees that GSK will not be liable for any costs which may arise in case of mistakes in artwork design and content submitted or approved by 3rd Party Customer.  
(3rd Party Customer will cover any costs GSK incurs as a result of any such mistake, including third party claims)

RSC GSK is responsible for site technical requirements.

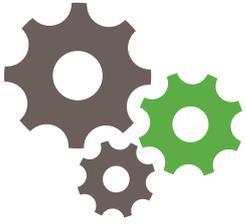
3rd Party Customer is responsible to advise RSC in case changes required impact the followings:  
**Formulation, Tablet embossing, Storage conditions, Shelf Life**



Only Braille text, will not be printed

The Market is fully responsible for the approval and certification of the Braille translation and content

**FOR TECHNICAL AND ADVANCED CHECK**



# Harmony

*Packaging artwork and technical drawings  
Approval Information*



---

**Project:** CO-0011397  
**Document:** PPC-5902011.pdf  
**Document description:**  
**Version:** 5  
**Version ID:** 00002\_0000584612  
**Downloaded:** Jan 9, 2019 09:40  
**By:** Byrne, Stephen (SB249931)  
**Approval state:**

**Draft**

