

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Bleomycin Baxter 15 000 IE pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller bleomycinsulfat motsvarande bleomycin 15 000 IE.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bleomycin Baxter ges nästan alltid tillsammans med andra cytostatika och /eller strålterapi.

Skivepitelkarcinom, speciellt högt differentierade, lokaliserade till huvud-halsområdet, esofagus, cervix, yttre genitalia och huden. Maligna lymfom, bland annat Hodgkin's sjukdom. Testistumörer. Maligna pleurala effusioner.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Bleomycin Baxter bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.

Dosering

Dosen ska anpassas till den enskilde individen. Dosen, behandlingens längden och/eller behandlingsintervallen beror på den terapeutiska indikationen, schemat för kombinationsbehandling, patientens generella hälsotillstånd, organfunktionen samt resultatet från laborietester.

Patienten ska initialt administreras en testdos på 1000 – 2000 IE totalt eftersom det finns risk för en anafylaktoid reaktion. Om ingen akut reaktion uppträder kan den vanliga dosen administreras.

Administreringssätt

Bleomycin Baxter administreras i regel intramuskulärt, undantagsvis intravenöst (även som långtidsinfusion) eller intraarteriellt.

Skivepitelkarcinom:

Injektion: 10 000–15 000 IE/m² intramuskulärt eller intravenöst 1-2 gånger/vecka.

Infusion: 10 000–15 000 IE/m² och dag intravenöst under 6-24 timmar 4-7 dagar i följd var 3-4 vecka.

Maligna lymfom:

5 000–10 000 IE/m² som intramuskulär eller intravenös injektion 1-2 gånger/vecka. Eftersom det är risk för en anafylaktoid reaktion hos patienter med lymfom bör dessa endast få 1000 - 2000 IE vid de två första administreringstillfällena. Uppträder inga tecken på anafylaxi kan sedan normaldos ges.

Testistumörer:

Injektion: 10 000–15 000 IE/m² intramuskulärt eller intravenöst 1-2 gånger/vecka.

Infusion: 15 000–20 000 IE/m² och dag intravenöst under 6-24 timmar

5-6 dagar i följd var 3-4 vecka.

Maligna pleurala effusioner:

Efter aspiration av pleurahåligheten Bleomycin Baxter 60 000 IE löst i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml. För att säkra en jämn fördelning i pleurautrymmet bör patienten vändas med jämna mellanrum under den första 20 minutersperioden. Vid behov kan behandlingen upprepas med ett intervall på 1 månad.

Totaldosen bleomycin skall inte överstiga 400 000 IE (cirka 225 000 IE/m² kroppsytan), såvida inte kontroll av lungfunktionen visar att symtom på lungtoxicitet inte föreligger.

Vid kombinationsbehandling med andra antineoplastiska läkemedel eller strålterapi bör ovanstående doser reduceras.

Äldre patienter

Vid behandling av geriatriska patienter ska den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur-, hjärt- eller annan organfunktion, samtidig sjukdom eller annan läkemedelsbehandling i denna population beaktas vid övervakning av toxicitet och behov av dosreducering.

Totaldosen bör reduceras till följande

<i>Ålder</i>	<i>Totaldos</i>	<i>Veckodos</i>
80 år och däröver	100 000 IE	15 000 IE
70-79 år	150 000-200 000 IE	30 000 IE
60-69 år	200 000-300 000 IE	30 000-60 000 IE
Under 60 år	400 000 IE	30 000-60 000 IE

Nedsatt njurfunktion

Dosreduktion kan behövas beroende på kreatininclearance. Vid ett kreatininclearance på <50 ml/minut bör dosen av Bleomycin reduceras med 40-70% av normaldosen.

Pediatrisk population

Inga data finns tillgängliga.

4.3 Kontraindikationer

Tidigare överkänslighetsreaktion eller idiosynkratisk reaktion för bleomycin. Pågående lunginfektion, starkt nedsatt lungfunktion eller cirkulationsstörningar i andningsorganen (t.ex. lungemboli och lungfibros). Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Liksom de flesta cytotoxiska substanser kan bleomycin ha en omedelbar och en försenad toxisk effekt.

Blodet och lymfsystemet

Akut myeloisk leukemi och myelodysplastiskt syndrom har rapporterats hos patienter som har fått samtidig behandling med bleomycin och andra antineoplastiska läkemedel.

Lungpåverkan

Patienter som behandlas med bleomycin ska följas noga avseende tecken på lungpåverkan. Den allvarligaste biverkan är lungpåverkan, inklusive interstitiell pneumoni, vilket drabbar cirka 10% av patienterna under eller ibland efter en behandlingsperiod. Frekvent lungröntgen, helst varje vecka, rekommenderas därför och skall fortsätta upp till fyra veckor efter avslutad behandling. Mest frekvent av lungbiverkningarna är interstitiell pneumoni.

Om detta tillstånd inte omedelbart diagnostiseras och behandlas kan det leda till lungfibros, som kan vara dödlig. Ungefär 1 % av de behandlade patienterna avlider i sviterna efter lungfibros. Lungtoxiciteten hos bleomycin är både dos- och åldersrelaterad när totaldosen överstiger 400 000 IE (cirka 225 000 IE/m² kroppsytta). Speciellt hos geriatriska patienter (över 70 år), vid nedsatt njurfunktion, andra pågående lungsjukdomar, tidigare eller pågående strålbehandling av thoraxområdet samt hos patienter som behöver syrgasbehandling förekommer lungtoxicitet även vid en lägre dosering. Risken ökar markant vid strålbehandling i thoraxområdet och hyperoxi i samband med narkos.

Lungtoxiciteten är dock oförutsägbar och har ibland setts hos unga patienter som fått låga doser. Tidiga symtom på lungtoxicitet av bleomycin är lätta biljud från lungorna och dyspné. Vaskulära förändringar uppstår i lungorna, vilket delvis förstör elasticiteten hos blodkärlsväggarna. Vid lungförändringar skall tillförseln av bleomycin avbrytas, innan behandlingen återupptas måste det vara klarlagt att lungförändringen inte är förorsakad av bleomycin.

Bredspektrumantibiotika och kortikosteroid ska sättas in.

Känsligheten för bleomycin ökar vid högre ålder. Om andningssvårigheter eller lunginfiltrat uppkommer som inte uppenbart beror på tumörer eller redan pågående lungsjukdom ska administreringen av bleomycin stoppas omedelbart och behandling med bredspektrumantibiotika och kortikosteroid ska påbörjas.

Pyrexia

Till de mest omedelbara effekterna hör feber på injektionsdagen, ibland 2-6 timmar efter första injektionen. Ifall patienten får bestående, svår pyrexia kan det vara nödvändigt att ge antipyretika. Incidensen av pyrexia minskar med antalen injektionstillfällen.

Förändringar i hud och slemhinnor

På grund av risken för återkommande hudtoxicitet ska behandling med bleomycin avbrytas vid kutana biverkningar hos patienter med AIDS.

Sårbildning i slemhinnor verkar kunna förvärras när bleomycin ges i kombination med strålbehandling eller andra läkemedel som också har toxisk effekt på slemhinnor. Hudtoxicitet är en sen manifestation som är korrelerad till den kumulativa dosen och uppstår vanligtvis under andra eller tredje behandlingsveckan efter en administrering av 90 000 IE bleomycin.

Överkänslighetsreaktioner, inklusive idiosynkratisk reaktion

En idiosynkratisk reaktion, med kliniska symtom liknande anafylaxi/anafylaktoid reaktion, har rapporterats hos ca 1% av patienter med lymfom. Reaktionen kan komma omedelbart eller efter flera timmar och vanligen efter första eller andra dosen. Symtom är hypotension, förvirring, feber, frossa och väsande andning. Dödsfall har rapporterats. Behandlingen är symptomatisk och inkluderar volymexpansion, blodtryckshöjande medel, antihistamin och kortikosteroider.

Magtarmkanalen

Gastrointestinala biverkningar som illamående och kräkningar kan förekomma och är vanligare vid högdosbehandling. Antiemetika kan ha effekt. Anorexi och vikt förlust är vanligt och kan kvarstå under lång tid efter behandlingens avslutande.

Tumörlyssyndrom

Bleomycin kan i mycket sällsynta fall inducera tumörlyssyndrom hos patienter med snabbväxande tumörer. Lämplig understödjande behandling och farmakologiska åtgärder kan förhindra eller lindra sådana komplikationer.

Övrigt

Försiktighet bör iaktas vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Sällsynta fall av vaskulär toxicitet finns rapporterat. Fallen är kliniskt heterogena och kan inkludera hjärtinfarkt, stroke, trombotisk mikroangiopati såsom hemolytiskt uremiskt syndrom och cerebral arterit.

Reumatoid artrit kan förvärras vid behandling med bleomycin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig eller efterföljande behandling som kan förhöja risken för toxiska effekter eller försvåra dessa (via farmakodynamiska eller farmakokinetiska interaktioner), kräver en noggrann och individuell risk-nytta-bedömning. Patienter som ordineras sådana kombinationer måste övervakas noggrant avseende tecken på toxicitet, för att säkerställa att åtgärder sätts in i tid.

En förhöjd risk för lungförändringar har rapporterats vid kombinationsbehandling med bland annat cyklofosamid, karmustin, gemcitabin, metotrexat eller mitomycin.

Strålbehandling

Kombinationsbehandling och tidigare eller pågående strålbehandling av thoraxområdet är en viktig riskfaktor för uppkomst och svårighetsgrad av lungtoxicitet (se avsnitt 4.4).

Syrgas

En O₂-koncentration i inandningsluften överstigande 30 % medför ökad risk för lungfibros. Eftersom bleomycin har en potential att irritera lungvävnad ökar risken att utveckla lungtoxicitet hos patienter som administrerats bleomycin samtidigt med syrgasbehandling. Därför rekommenderas en reduktion av syrgasbehandling under och efter operation.

Vincaalkaloider

Vissa patienter som behandlats för testiscancer, med en kombination av bleomycin och vincaalkaloider, har utvecklat Mb Raynaud-liknande syndrom med ischemi. Ischemi kan orsaka nekros av perifera kroppsdelar (fingrar, tår, nästipp).

Antineoplastiska eller cytostatiska läkemedel vid kemoterapi

Det har observerats en omvänd korrelation mellan GFR (glomerulusfiltration) och lungtoxicitet hos patienter som behandlas med trippelkombination med cisplatin, vinblastin och bleomycin. Bleomycin bör därför användas med försiktighet till patienter med svårt nedsatt njurfunktion. En annan studie har visat att en ökning av cisplatindosen gav ett minskat kreatininclearance och elimination av bleomycin

Granulocytkolonistimulerande faktor

Ökningen av antalet neutrofila granulocyter och deras förmåga att producera superoxidradikaler efter tillförsel av granulocyt kolonistimulerande faktor (g-CSF) kan potentiera lungskador.

Vacciner

Den immunosuppressiva effekten av kemoterapi kan förväntas ge ett försämrat svar vid vaccination. Användning av levande vaccin kan leda till vaccininducerad infektion.

Antiepileptika

Bleomycin kan minska absorptionen av fenytoin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmetoder för män och kvinnor

Bleomycin kan ha mutagena effekter på manliga och kvinnliga könsceller. På grund av den genotoxiska potentialen hos bleomycin ska fertila kvinnor använda effektiva preventivmetoder så länge de behandlas med Bleomycin Baxter och i 6 månader efter avslutad behandling. Män rekommenderas använda effektiva preventivmetoder och inte göra någon gravid så länge de får Bleomycin Baxter och i 3 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Användning av bleomycin ska om möjligt undvikas under graviditet, särskilt under första trimestern. Om bleomycin måste ges under första trimestern ska patienten erbjudas konsultation rörande risken för biverkningar hos fostret och abort. Om behandlingen inte kan skjutas upp efter att första trimestern passerats och modern önskar fullfölja graviditeten kan kemoterapibehandlingen inledas efter att patienten erhållit information om den lilla men möjliga risk för teratogena effekter. Bleomycin kan orsaka missbildningar hos fostret.

Amning

Uppgift saknas om bleomycin passerar över i modersmjölk. Kvinnor som behandlas med bleomycin skall därför inte amma.

Fertilitet

Fertila patienter ska få information om irreversibla effekter på fertilitet. På grund av risk för azoospermi hos män som behandlas med bleomycin ska de innan behandlingen informeras om möjligheten att spara sperma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vissa biverkningar, såsom illamående och kräkningar, kan indirekt påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De mest frekventa biverkningarna är hud- och slemhinneförändringar, vilket förekommer hos upp till 50 % av de behandlade patienterna. Det är vanligt att dessa biverkningar uppträder först efter en tids behandling.

De allvarligaste biverkningarna är lungförändringar, vanligen interstitiell pneumoni, vilket förekommer hos cirka 10 % av alla behandlade patienter. Obehandlad interstitiell pneumoni kan utvecklas till lungfibros, med fatal utgång hos 1 % av behandlade patienter. Individuell variation föreligger, men den lungtoxiska effekten är vanligen dos- och åldersrelaterad och förekommer i högre frekvens vid totaldoser över 400 000 IE samt hos patienter över 70 år.

Biverkningar har rapporterats och är listade efter MedDRA organsystem (SOC), därefter av Preferred Term för svårighetsgrad, där så är möjligt.

Frekvensangivelsen definieras som:

Mycket vanliga ($>1/10$), vanliga ($>1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($>1/1000$, $<1/100$), sällsynta ($>1/10\,000$, $<1/1000$), mycket sällsynta ($<1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem (MedDRA)	Biverkan	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Benmärgssuppression Leukopeni Neutropeni Trombocytopeni Blödning Febril neutropeni	Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta
Immunsystemet	Idiosynkratiska reaktioner Anfylaktisk reaktion Överkänslighet	Vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Minskad aptit Tumör sönderfall	Vanliga Mycket sällsynta
Psykiska störningar	Mental förvirring	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel	Vanliga Mindre vanliga
Hjärtat	Perikardit Hjärtinfarkt*	Sällsynta Sällsynta
Blodkärl	Hypotoni Cerebrovaskulär toxicitet (t ex subaraknoidal blödning, trombos, emboli, stroke) Trombotisk mikroangiopati Hemolytiskt uremeiskt syndrom Cerebral arterit Raynauds fenomen Arteriell trombos Djup ventrombos	Mindre vanliga Sällsynta Sällsynta Sällsynta Sällsynta Sällsynta Sällsynta Sällsynta Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Interstitiell pneumoni Dyspné Lungfibros* Andningssvikt Akut andnödssyndrom Organiserad pneumoni Pneumonit Lungemboli Diffus alveolär skada	Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Viktnedgång Illamående Kräkningar Mukosit Stomatit Munvinkelstomatit Diarré	Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga
Lever och gallvägar	Störning i leverfunktionen Hepatit	Sällsynta Ingen känd frekvens

Hud och subkutan vävnad	Erytem Klåda Striae Blåsbildning Pigmentering Svullna och ömma fingerspetsar Utslag Urtikaria Erytodermi Induration Hyperkeratos Alopeci Nagelbesvär Blåsbildning över tryckpunkter t.ex armbågar. Erytema multiforme Dermatit Flagellat dermatit	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Muskuloskelatala system och bindväv	Myalgi Artralgi Systemisk skleros	Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	Fosterdöd	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber (pyrexia) Stelhet Sjukdomskänsla Ödem Smärta vid tumör Flebit Hypertrofi av ven vid intravenös administrering Induration vid intramuskulär eller lokal administrering Bröstsmärta Frossa Perifert ödem Smärta vid injektionsstället	Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens

*med dödlig utgång

En idiosynkratisk reaktion, med kliniska symtom liknande anafylaxi, har rapporterats hos ca 1% av patienter med lymfom. Reaktionen kan komma omedelbart eller efter flera timmar och vanligen efter första eller andra dosen. Om hudrelaterade biverkningar uppträder hos AIDS-patienter skall behandlingen avbrytas och inte återupptas. Sällsynta fall av vaskulär toxicitet (hjärtinfarkt, stroke, trombotisk mikroangiopati, cerebral arterit) finns rapporterade vid kombinationsbehandling med andra neoplastiska läkemedel.

Lokala tromboflebiten kan förekomma vid intravenös administrering. Smärta vid injektionsstället och vid tumörlokaliseringen samt myalgi och artralgi har rapporterats. Biverkningar som nagelförändringar, hudförändringar med ömhet, rodnad, pigmentering, hyperplasi, induration, ödem, blåsbildning är sällan allvarliga och försvinner oftast efter att behandlingen avslutats

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom: Den akuta reaktionen på en överdosering av bleomycin kan inkludera hypotoni, feber, snabb puls och generella symtom på chock.

Behandling: Specifik antidot för bleomycin saknas. Behandlingen är symtomatisk.

Andningsbesvär behandlas med kortikosteroid och bredspektrumantibiotika.

Observationer tyder på att det är svårt att eliminera bleomycin från kroppen med dialys.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatikum

ATC-kod: L01DC01

Bleomycin Baxter är en blandning av basiska vattenlösliga glukopeptider.

Verkningsmekanismen är ännu inte helt klarlagd. DNA-syntesen och celldelningen hämmas, DNA spjälkas. Maximal effekt i cellcykeln är påvisad under M-fasen och under övergången från G₁- till S-fasen i tidigare studier. Flera senare undersökningar har visat, att G₂-fasen även är mycket känslig för bleomycin.

Bleomycin visar hög affinitet till skivepitel. Speciellt höga koncentrationer har konstaterats i hud, lungor, peritoneum och lymfvävnad. Kombinationen strålterapi och bleomycin synes ha en synergistisk effekt. Vid behandling av skivepitelkarcinom ses den bästa effekten vid högt differentierade former.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bleomycin binds i liten utsträckning till plasmaproteiner. Bleomycin passerar ej blod-hjärnbarriären. Halveringstiden är ca 3 timmar, vid långtidsinfusion ökar halveringstiden till ca 9 timmar. Ca 2/3 av administrerat bleomycin utsöndras oförändrat via njurarna.

Ett dygn efter intravenös eller intramuskulär injektion återfinns ca 50% av given dos i urinen. Nedsatt njurfunktion ger fördröjd elimination.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier visar att bleomycin har teratogen och karcinogen potential.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bleomycin Baxter innehåller inga hjälpämnen.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6 .

6.3 Hållbarhet

42 månader.

Bruksfärdig injektions-/infusionsvätska beredd med natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml har en kemisk och fysikalisk stabilitet på 12 timmar vid 15°C-25°C i skydd för ljus. Ur mikrobiologisk synpunkt bör den bruksfärdiga produkten användas omedelbart. Om den bruksfärdiga produkten inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden efter beredning samt förvaringsförhållanden före användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av glas.

Förpackningstorlek: 10x15 000 IE.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Intramuskulär injektion: Injektionsflaskans innehåll (15 000 IE) löses i 5 ml steril natriumklorid 9 mg/ml eller glukos 50 mg/ml. Bleomycin Baxter upplöst i glukoslösning skall förvaras i glasflaska.

Intravenös infusion: Injektionsflaskans innehåll (15 000 IE) löses i 5 ml steril natriumklorid 9 mg/ml eller glukos 50 mg/ml varefter lösningen spädes med 200-1000 ml steril natriumklorid 9 mg/ml eller glukos 50 mg/ml. Bleomycin Baxter upplöst i glukoslösning skall förvaras i glasflaska.

Intravenös eller intraarteriell injektion: Injektionsflaskans innehåll (15 000 IE) löses i 5 ml steril natriumklorid 9 mg/ml, varefter lösningen spädes med 15 ml steril natriumklorid 9 mg/ml.

Intrapleural instillering: 60 000 IE, pulvret i varje injektionsflaska löses i 5 ml steril natriumklorid 9 mg/ml, varefter lösningen spädes med steril natriumklorid 9 mg/ml till en sammanlagd volym av 100 ml.

Beträffande administreringsteknik och hanteringsföreskrifter hänvisas till Arbetsmiljöverkets gällande föreskrifter om cytostatika och andra läkemedel med bestående toxisk effekt. Torrs substans eller färdigberedd lösning får ej komma i kontakt med huden. Vid hantering av bleomycin använd alltid skyddshandskar, skyddsglasögon och munskydd.

Kommer Bleomycin Baxter på huden, skölj med stora mängder rinnande kallt vatten och tvätta sedan noggrant med tvål och vatten. Kommer Bleomycin Baxter i ögonen eller slemhinnor, skölj mycket noga med stora mängder kallt vatten. Uppsök ögonläkare vid bestående irritation.

Skyddskläder ska bäras vid hantering av urin som bildats upp till 72 timmar efter administrering med Bleomycin.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Medical AB
Box 63
164 94 Kista

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9165

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1976-04-28/2007-07-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-06-25