

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Caruxin 150 mikrogram/ml, injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ampull med 1,0 ml injektionsvätska innehåller 150 mikrogram klonidinhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Caruxin är en klar, färglös injektionslösning med ett pH på 3,8–6 och en osmolalitet på 260–320 mosmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Hypertensiva kriser och fall av hypertoni när oral behandling tillfälligtvis inte är möjlig.

Vid svårbehandlad hypertoni bör behandling inledas på sjukhus.

4.2. Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Caruxin ska doseras baserat på det enskilda fallet och påbörjas i låga doser. Dygnsdosen som krävs ligger vanligtvis mellan 0,15 mg och 0,6 mg klonidinhydroklorid och bygger på den antihypertensiva effekten.

Parenterala doser på 0,9 mg klonidinhydroklorid per dygn bör inte överskridas.

Vid behandling av svåra former av hypertoni kan maxdoser på 1,2–1,8 mg klonidinhydroklorid krävas i undantagsfall, vilket kan ges parenteralt utspjutt över dygnet.

Följande riktlinjer för dosering gäller för vuxna:

För behandling av hypertensiva kriser kan subkutana eller intramuskulära injektioner med outspädd Caruxin (helst initialt med ½ ampull = 0,075 mg klonidinhydroklorid) ges. Intravenös administration, vilket måste utföras mycket långsamt, får endast göras med den utspädda lösningen (för spädning, se avsnitt 6.6).

En hastighet på 0,2 mikrogram/kg/minut rekommenderas för intravenösa infusioner.

För att undvika en övergående blodtrycksökning får infusionshastigheten inte överstiga 0,5 mikrogram/kg/minut.

Mer än 0,15 mg klonidinhydroklorid får inte administreras per infusionstillfälle. Vid behov kan 1 ampull administreras upp till fyra gånger per dygn (motsvarande 0,6 mg klonidinhydroklorid per dygn).

Pediatrisk population

Det saknas tillräckliga vetenskapliga bevis för användningen av klonidinhydroklorid till barn och ungdomar under 18 år. Därför rekommenderas inte klonidinhydroklorid till patienter under 18 års ålder.

Dosering vid nedsatt njurfunktion

Hantering och behandling av hypertoni med klonidinhydroklorid vid njursvikt kräver generellt stor försiktighet och mer frekvent blodtrycksövervakning. Vid nedsatt njurfunktion måste dosen justeras efter svårighetsgraden. För patienter som inte ännu får dialys är en dos på 0,3 mg klonidinhydroklorid per dygn vanligtvis tillräcklig.

Då endast en minimal mängd klonidinhydroklorid avlägsnas vid rutinmässig hemodialys behövs inga extra påfyllnadsdoser av klonidinhydroklorid till dialyspatienter.

Dosering till äldre

Hos patienter över 65 år ska hypertoni i allmänhet sänkas försiktigt och långsamt, dvs. behandlingen ska påbörjas med låga doser.

Administreringsätt

Injektionslösningen kan ges subkutant (s.c.), intramuskulärt (i.m.) och, efter spädning, intravenöst.

För att undvika oönskade, övergående blodtrycksökningar ska intravenös administrering av Caruxin ske utspätt i minst 10 ml natriumklorid 9 mg/ml samt långsamt (under cirka 10 minuter), och endast till patienter i liggande ställning.

Oavsiktlig intraarteriell användning av preparat som inte uttryckligen rekommenderas för intraarteriell behandling kan orsaka kroppsskada. Caruxin får endast administreras intravenöst, intramuskulärt eller subkutant.

Administreringsätt, behandlingslängd och utsättning

Läkemedlet ska administreras med ordinerad dos under regelbunden blodtrycksövervakning.

Behandlande läkare bestämmer hur länge läkemedlet ska administreras.

Om läkemedlet ska sättas ut måste dosen sänkas långsamt och gradvis (så kallad utfasning).

Detta förfarande är viktigt eftersom plötslig utsättning av klonidinhydroklorid, särskilt efter långvarig behandling och höga doser, kan leda till akuta utsättningssymtom, inklusive skarpa, potentiellt livshotande blodtrycksstegringar och takykardi (se avsnitt 4.8, Biverkningar och avsnitt 4.4, Varningar och försiktighet).

Om det blir nödvändigt att avbryta antihypertensiv behandling under kombinationsbehandling med en betablockerare, måste betablockeraren långsamt sättas ut (trappas ned) först, och klonidinhydroklorid – som också trappas ned över flera dagar – sedan sättas ut. Detta för att undvika livshotande biverkningar (sympatisk hyperaktivitet).

4.3. Kontraindikationer

Caruxin får inte ges i följande fall:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- Vissa excitations- eller retledningsstörningar i hjärtat, t.ex. sjuk sinusknuta eller atrioventrikulärt block av andra eller tredje graden
- Hjärtfrekvens under 50 slag per minut (bradykardi)
- Amning

4.4. Varningar och försiktighet

Särskilt noggrann medicinsk övervakning krävs i följande fall:

- Kranskärslssjukdom, särskilt under den första månaden efter en hjärtinfarkt
- Svår hjärtinsufficiens (NYHA-klass IV)
- Avancerad kronisk arteriell ocklusiv sjukdom, Raynauds syndrom och thromboangiitis obliterans
- Cerebrovaskulär insufficiens
- Allvarligt nedsatt njurfunktion
- Förstoppning
- Polyneuropati

En sänkning av hjärtfrekvensen till under 56 slag per minut bör undvikas under behandling med klonidinhydroklorid.

Klonidin ska användas med försiktighet till patienter som diagnostiserats med depression.

Ingen terapeutisk effekt av Caruxin kan förväntas vid behandling av hypertoni orsakad av feokromocytom.

Patienter som bär kontaktlinser ska uppmärksammas på att minskat tårflöde har observerats i sällsynta fall.

Behandling av hypertoni med Caruxin injektionslösning kräver noggrann medicinsk övervakning. I fall av inkorrekt, snabb intravenös injektion (bolus) har höjningar av det systoliska blodtrycket upp till maximalt 20 mmHg som varade i flera minuter observerats i isolerade fall (se avsnitt 4.2, Dosering och administreringssätt).

Efter plötslig utsättning av klonidinhydroklorid, särskilt efter långvarig behandling och höga doser, har akuta utsättningssymtom rapporterats i form av skarpa, potentiellt livshotande blodtrycksstegringar och takykardi, såväl som arytmier, rastlöshet, nervositet, tremor, huvudvärk och/eller illamående (akut utsättningssyndrom). En överdrivet kraftig blodtrycksstegring vid utsättandet av Caruxin kan behandlas med intravenöst fentolamin eller tolazolin (se avsnitt 4.5).

Caruxin injektionslösning innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Pediatrisk population

Data gällande användning och säkerhet av klonidinhydroklorid hos barn och ungdomar från randomiserade, kontrollerade kliniska studier är mycket begränsade. Klonidinhydroklorid kan därför inte rekommenderas till denna patientpopulation.

Allvarliga biverkningar inklusive död har observerats vid den icke godkända användningen av klonidinhydroklorid samtidigt med metylfenidat, i synnerhet hos patienter med ADHD. Användning av klonidinhydroklorid i denna kombination avråds därför.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande interaktioner har observerats vid samtidig användning av klonidinhydroklorid och följande aktiva substanser:

- Andra antihypertensiva medel, t.ex. diuretika, kärlvidgande medel, ACE-hämmare, betablockerare: ömsesidig förstärkning av den antihypertensiva effekten
- Substanser som höjer blodtrycket eller har en natrium- och vattenretentionseffekt, t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel: minskning av klonidinhydroklorids antihypertensiva effekt
- α_2 -receptorblockerare, såsom tolazolin eller fentolamin: minskar eller omintetgör helt klonidinhydroklorids antihypertensiva effekt
- Tricykliska antidepressiva medel, neuroleptika: minskar eller omintetgör helt klonidinhydroklorids antihypertensiva effekt, provocerar eller förvärrar ortostatiska regleringsrubbnings

- Hypnotika, sedativa medel, alkohol: förstärkta eller oförutsägbara förändringar av effekterna av hypnotika eller sedativa medel eller alkohol
- Digitalisglykosider, betablockerare: negativa kronotropa (bradykardi), negativa dromotropa (AV-block) effekter.
Det kan inte uteslutas att samtidig administrering av en betablockerare kan orsaka eller förvärra perifer kärlsjukdom.
- Haloperidol: Grundat på observationer hos patienter med alkoholinducerat delirium har det föreslagits att höga intravenösa doser av klonidinhydroklorid kan öka den arytmogena potentialen (QT-förlängning, kammarflimmer) hos höga intravenösa doser av haloperidol. Ett orsakssamband och relevansen för antihypertensiv behandling har inte fastställts.

Pediatrisk population

Allvarliga biverkningar inklusive död har observerats, i synnerhet vid den icke godkända användningen av klonidinhydroklorid samtidigt med metylfenidat hos barn med ADHD.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns endast en begränsad mängd data från användningen av klonidinhydroklorid hos gravida kvinnor. Caruxin skall endast användas under graviditet vid stark indikation under noggrann övervakning av mor och barn (se avsnitt 5.3, Prekliniska säkerhetsuppgifter).

Klonidinhydroklorid passerar placentabarriären. Det kan sänka fostrets hjärtfrekvens. I isolerade fall har en övergående blodtrycksstegring hos det nyfödda barnet observerats post partum.

Caruxin får inte ges som intravenös injektion under graviditet.

Det finns inte tillräckligt med erfarenhet av de långsiktiga effekterna av prenatal exponering. Icke-kliniska studier har inte visat på några direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3, Prekliniska säkerhetsuppgifter).

Amning

Caruxin får inte användas under amning eftersom klonidinhydroklorid utsöndras i bröstmjolk, och det finns endast otillräcklig information om användning under amning.

Fertilitet

Inga kliniska studier av effekten på mänsklig fertilitet har utförts med klonidinhydroklorid. Icke-kliniska studier har inte visat på några direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3, Prekliniska säkerhetsuppgifter).

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts gällande förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienterna ska ändå informeras om att biverkningar som yrsel, sedering och ackommodationsstörningar kan förekomma under en behandling med Caruxin. Försiktighet rekommenderas därför vid bilkörning, användning av maskiner eller arbete utan stabilt fotfäste. De patienter som upplever ovannämnda biverkningar ska undvika potentiellt riskfyllda uppgifter, såsom bilkörning, användning av maskiner eller arbete utan stabilt fotfäste.

4.8. Biverkningar

De flesta biverkningarna är milda och tenderar avta vid fortsatt behandling. Bedömningen av biverkningar bygger på följande uppgifter om förekomst:

Mycket vanliga	($\geq 1/10$)
Vanliga	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Mindre vanliga	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta	($< 1/10\ 000$)
Ingen känd frekvens	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Psykiatriska tillstånd

Vanliga

- Depression
- Sömnstörningar

Mindre vanliga

- Mardrömmar
- Vanföreställning
- Hallucination

Ingen känd frekvens

- Förvirringstillstånd

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga

- Yrsel
- Sedomning

Vanliga

- Huvudvärk

Mindre vanliga

- Parestesi

Ögon

Sällsynta

- Minskad lakrimation

Ingen känd frekvens

- Ackommodationsproblem

Hjärtsjukdomar

Mindre vanliga

- Sinusbradykardi

Sällsynta

- AV-block

Ingen känd frekvens

- Bradyarytmi
- Förvärring av existerande hjärtsvikt

Blodkärl

Mycket vanliga

- Ortostatisk hypotension

Mindre vanliga

- Raynauds fenomen

Ingen känd frekvens

- Förhöjt blodtryck i början av behandlingen

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta

- Torra näslemhinnor

Magtarmkanalen

Mycket vanliga

- Muntorrhet

Vanliga

- Förstoppning
- Illamående

- Kräkning
- Spottkörtelsmäta

Sällsynta

- Kolonpseudoobstruktion

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga

- Utslag
- Pruritus
- Urtikaria

Sällsynta

- Alopeci

Njurar och urinvägar

Ingen känd frekvens

- Miktionsrubbing
- Minskad urinproduktion (på grund av minskad perfusion till njurarna)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga

- Erektildysfunktion

Sällsynta

- Gynekomasti

Ingen känd frekvens

- Minskad libido

Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe

Vanliga

- Trötthet

Mindre vanliga

- Sjukdomskänsla

Undersökningar och provtagningar

Sällsynta

- Förhöjt blodglukos

Ingen känd frekvens

- Förändrade leverfunktionstester
- Positivt Coombs test
- Viktnedgång

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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: <http://www.lakemedelsverket.se>

4.9. Överdoser

Symtom

Huvudvärk, rastlöshet, nervositet, tremor, illamående och kräkning, blekhet, mios, muntorrhet, ortostatiskt obehag, yrsel, labirintsjukdom, hypotoni, bradykardi, hjärtarytmier (AV-block), sederig till somnolens, minskade eller frånvarande reflexer, hypotermi.

Sällan och efter höga doser, även blodtrycksförhöjning. I svåra fall, andningsdepression med korta

episoder av apné, koma.

Behandling

- Rygggläge
- Övervakning av vitala funktioner, vid behov konstgjord andning, extern pacemaker, intravenös administrering av sympatomimetiska medel och/eller plasmaexpander
- I fall av bradykardi:
subkutan eller intravenös administrering av atropin under EKG-övervakning
- I fall av bradykardi och hypotoni:
t.ex. intravenös administrering av dopamin under EKG-övervakning

Antidot

Användningen av α -receptorblockerande medel (tolazolin, fentolamin) som specifikt antidot är omstridd, men förväntas inte vara skadlig.

Stimulering av diures rekommenderas inte på grund av risken för potentierad hypotoni.

Hemodialys är möjlig, men har begränsad effekt eftersom endast en minimal mängd klonidinhydroklorid kan dialyseras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antihypertensiva medel, imidazolinreceptoragonister, ATC-kod: C02AC01

Klonidinhydroklorid är ett imidazolinderivat som främst stimulerar postsynaptiska α_2 -adrenerga receptorer som ett centralverkande α -sympatomimetiskt medel i centrala nervsystemet. Detta resulterar i minskad sympatisk aktivitet. Samtidigt sker en minskning av noradrenalinkoncentrationen i plasma.

Stimuleringen av perifera α -receptorer är mindre uttalad, vilket är orsaken till att en övergående pressoreffekt ibland uppstår endast med intravenösa bolusinjektioner (vasokonstriktion).

Eftersom den centrala effekten är mycket mer uttalad än den perifera effekten döljer detta dock den perifera vasokonstriktionen som orsakas av klonidinhydroklorid under kronisk behandling.

Klonidinhydroklorid potentierar vagala reflexer som minskar hjärtfrekvensen. Stimulering av inhibitoriska neuroner orsakar hämning av det vasomotoriska centret och således en påföljande minskning av sympatisk tonus perifert. Intakta efferenta sympatiska nervbanor krävs för detta.

Följden av dessa mekanismer är en minskning av blodtryck och perifert vaskulärt motstånd. Hjärtfrekvensen och hjärtminutvolymen minskar.

Den antihypertensiva effekten uppstår efter cirka 10-15 minuter om klonidinhydroklorid administreras parenteralt.

Det vaskulära motståndet i njurarna minskar, medan den glomerulära filtreringshastigheten bibehålls oförändrad trots det minskade trycket.

Den cerebrala perfusionen bibehålls huvudsakligen oförändrad.

Kronisk eller subkronisk administrering av klonidinhydroklorid orsakar ett försvagat vaskulärt svar på administreringen av externa vasoaktiva medel.

Effekten av klonidinhydroklorid vid behandling av hypertoni har undersökts i fem kliniska studier på

pediatriska patienter. Effektdata bekräftar klonidinhydroklorids egenskaper gällande sänkning av systoliskt och diastoliskt blodtryck. Inga definitiva slutsatser gällande behandling av hypertensiva barn med klonidinhydroklorid kan dock dras på grund av begränsade data och metodologiska brister.

Effekten av klonidinhydroklorid har också undersökts i några kliniska studier med pediatriska patienter med hyperaktivitetssyndrom med uppmärksamhetsstörning (ADHD), Tourettes syndrom och stamning. Effekt av klonidinhydroklorid för dessa tillstånd har inte uppvisats.

Det har också utförts två små pediatriska studier av migränbehandling; ingen av dem uppvisade effekt.

I de pediatriska studierna var de vanligaste biverkningarna dåsighet, muntorrhet, huvudvärk, yrsel och sömnlöshet. Dessa biverkningar kan ha allvarlig inverkan på hur pediatriska patienter fungerar i det dagliga livet.

Sammanfattningsvis har säkerhet och effekt för klonidinhydroklorid vid användning hos barn och ungdomar inte fastställts (se avsnitt 4.2).

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Klonidinhydroklorids farmakokinetik är dosproportionell inom intervallet 75 till 300 mikrogram. Klonidinhydroklorid distribueras snabbt och extensivt till vävnader och passerar såväl blod-hjärnbarriären som placenta. Proteinbindningsgraden i plasma uppgår till 30–40 %. Klonidinhydroklorid utsöndras i bröstmjolk. Data gällande inverkan på nyfödda barn är dock bristfälliga.

Ofullständig absorption kan förväntas vid subkutan och intramuskulär injektion.

Metabolism och eliminering

Klonidinhydroklorids terminala halveringstid varierar från 5 till 25,5 timmar. Vid svår njurfunktionsstörning kan halveringstiden vara förlängd upp till 41 timmar. Ungefär 70 % av dosen utsöndras via urinen, främst i form av oförändrad modersubstans (40–60 % av dosen). Huvudmetaboliten, p-hydroxiklonidin, är farmakologiskt inaktiv. Ungefär 20 % av den totala dosen utsöndras via feces.

Klonidinhydroklorids farmakokinetik är oberoende av matintag och etnisk tillhörighet. Antihypertensiv effekt uppnås vid plasmakoncentrationer från 0,2 till 2,0 ng/ml vid normal njurfunktion. Den hypotensiva effekten dämpas eller försvagas vid plasmakoncentrationer på mer än 2,0 ng/ml.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Toxicitetsstudier har utförts med singeldoser av klonidinhydroklorid hos flera olika djurslag och med både oral och parenteral administrering. Konstaterade LD50-värden vid oral administrering var cirka 70 mg/kg (mus), 190 mg/kg (råtta), > 15 mg/kg (hund) och 150 mg/kg (apa). LD50-värden konstaterades vid subkutan administrering vara > 3 mg/kg hos hund och 153 mg/kg hos råtta. Vid intravenös dosering uppgick de letala doserna till mellan 6 mg/kg (hund) och < 21 mg/kg (råtta). Tecken på toxicitet efter exponering för klonidinhydroklorid, vilka var oberoende av djurslag och administreringsväg, omfattade exoftalmus, ataxi och tremor. Tonisk-kloniska krampanfall sågs vid letala doser. Upprördhet och aggressivitet omväxlade med sederig (mus, råtta, hund), och ökad salivutsöndring och takypné (hund) samt hypotermi och apati (apa) har också observerats.

Kronisk toxicitet/subkronisk toxicitet

I toxicitetsstudier med upprepade orala doser under 18 månader konstaterades klonidinhydroklorid vara vältolererat i doser på 0,1 mg/kg (råtta); 0,03 mg/kg (hund) och 1,5 mg/kg (apa). I en studie på 13 veckor hos råtta, konstaterades NOAEL-nivån (nivå för ingen observerad negativ effekt) vid subkutan administrering vara 0,05 mg/kg. Vid intravenös administrering tolererades doser på 0,01 mg/kg/dag i 5 respektive 4 veckor hos kanin och hund. Högre doser orsakade hyperaktivitet,

aggressivitet, minskat födointag och fördröjd viktökning (råtta), sederig (kanin) och kardio- samt hepatomegali med ökade plasmanivåer av alaninaminotransferas, alkalisk fosfatase och alfa-globuliner samt fokal levernekros (hund).

Mutagen och karcinogen potential

Ingen mutagen potential har setts i Ames test eller mikronukleustest i mus. I karcinogenicitetstester uppvisades ingen onkogen potential hos klonidinhydroklorid i råtta.

Reproduktionstoxicitet

Ingen teratogen potential observerades efter oral administrering av 2,0 mg/kg till möss och råttor eller 0,09 mg/kg till kaniner; subkutan administrering av 0,015 mg/kg till råttor och intravenös administrering av 0,15 mg/kg till kaniner. En ökning i reabsorptionen vid orala doser på > 0,015 mg/kg/dag har observerats hos råttor, men detta beror på administreringstidens längd. Fertiliteten hos råttor påverkas inte vid doser på upp till 0,15 mg/kg. Doser på upp till 0,075 mg/kg inverkar inte på peri- och postnatal utveckling hos avkomma.

Sensitisering/lokal tolerans

Efter intravenös och intraarteriell administrering av klonidinhydroklorid till marsvin eller kanin sågs ingen tendens till lokal irritation eller sensitisering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor

Natriumklorid

Saltsyra (för pH-justering)

6.2. Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3. Hållbarhet

3 år

Hållbarhet för utspädd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter spädning har uppvisats för 24 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstiden och förhållandena före användning användarens ansvar och ska vanligtvis inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Färglösa glasampuller

Förpackningsstorlek

Förpackning med 5 ampuller innehållande 1 ml injektionsvätska vardera

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Intravenös administrering av Caruxin ska ske utspädd i minst 10 ml natriumklorid 9 mg/ml.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Om förpackningen har öppnats ska kvarvarande injektionslösning eller utspädd injektionslösning kasseras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62736

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-02-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-03