

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dalacin 150 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller:

Klindamycin-2-fosfat motsvarande klindamycin 150 mg.

Hjälpämnen med känd effekt

2 ml injektionsvätska innehåller 18 mg bensylalkohol motsvarande 9 mg/ml.

4 ml injektionsvätska innehåller 36 mg bensylalkohol motsvarande 9 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Intra-abdominella infektioner.

Allvarliga infektioner orsakade av anaeroba bakterier.

Vid följande indikationer bör Dalacin förbehållas patienter överkänsliga mot betalaktamantibiotika eller där dessa är olämpliga av andra skäl:

Hud- och mjukdelsinfektioner, inklusive recidiverande hidroadenit.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Intramuskulärt: 300 mg (2 ml) 3 gånger dagligen. Intravenös infusion: 600 mg (4 ml) 3 gånger dagligen. Vid mycket allvarliga infektioner kan dessa doser behöva ökas.

Pediatrisk population

Barn: Intramuskulärt: 15-25 mg/kg och dygn uppdelat på 3 doser. Intravenös infusion: 25-40 mg/kg och dygn uppdelat på 3 doser (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Klindamycin får inte injiceras intravenöst utspädd som en bolusdos, spädningsschema för klindamycin finns angivet under avsnitt 6.6.

Infusionstid

Infusionshastigheten får inte överstiga 30 mg/minut. De vanligaste infusionshastigheterna anges nedan:

Dos	Infusionstid minst
300 mg (2 ml)	10 min
600 mg (4 ml)	20 min
900 mg (6 ml)	30 min
1200 mg (8 ml)	40 min

Administrering av mer än 1200 mg i en enskild infusion på en timme rekommenderas ej.

Infusionshastighet:

För att upprätthålla serumnivåer över	Snabb infusionshastighet	Underhållsinfusionshastighet
4 mikrogram/ml	10 mg/min i 30 min	0,75 mg/min
5 mikrogram/ml	15 mg/min i 30 min	1,00 mg/min
6 mikrogram/ml	20 mg/min i 30 min	1,25 mg/min

Vid behandling av intra-abdominella infektioner bör Dalacin ges i kombination med antibiotika med effekt på gramnegativa aeroba bakterier.

Behandlingskontroll

Vid långtidsbehandling ska lever- och njurfunktionstester utföras och blodbilden följas. Om diarré inträffar under behandling bör preparatet sättas ut. Om snabb förbättring inte sker bör undersökning avseende *Clostridium difficile* utföras.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, linkomycin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga fall av överkänslighetsreaktioner, inklusive Kounis syndrom och allvarliga hudreaktioner såsom läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats hos patienter som behandlats med klindamycin.

Kounis syndrom har definierats som kardiovaskulära symtom sekundära till en allergisk reaktion eller överkänslighetsreaktion associerad med konstriktion av koronarartärer och leder potentiellt till hjärtinfarkt.

Om någon av dessa allvarliga överkänslighetsreaktioner uppkommer ska klindamycin sättas ut och adekvat behandling initieras (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Behandling med antibakteriella läkemedel ändrar den normala floran i kolon och ger upphov till överväxt av *Clostridium difficile*. Detta har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella läkemedel, inklusive klindamycin. *Clostridium difficile* producerar toxinerna A och B som bidrar till utvecklingen av *Clostridium difficile*-associerad diarré (CDAD) och är den primära orsaken till ”antibiotika-associerad kolit”.

Det är viktigt att överväga diagnosen CDAD hos patienter som får diarré efter administrering av antibakteriella läkemedel. Den kan utvecklas till kolit, inklusive pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.8), som kan variera från lindrig till livshotande kolit. Om antibiotika-associerad diarré eller antibiotika-associerad kolit misstänks eller bekräftas, ska pågående behandling med antibakteriella medel, inklusive klindamycin, sättas ut och lämpliga behandlingsåtgärder omedelbart sättas in. Läkemedel som hämmar peristaltiken är kontraindicerade i denna situation.

Äldre, sjukhusvårdade och patienter med underliggande sjukdomar drabbas i högre utsträckning än andra. Patienter ska alltid informeras om risken för infektion med *Clostridium difficile* i samband med behandling med klindamycin och även uppmanas att kontakta behandlande läkare om diarré uppstår. Observera att diarré och pseudomembranös kolit kan uppträda lång tid (> 1 månad) efter att klindamycinbehandlingen avslutats.

Klindamycin diffunderar inte ut i cerebrospinalvätskan och ska därför inte användas vid behandling av hjärnhinneinflammation.

Användning av klindamycinfosfat kan orsaka överväxt av organismer som ej är känsliga för klindamycin, särskilt jästsvamp.

Dalacin injektionsvätska får ej injiceras intravenöst utspädd som en bolusdos p.g.a risk för hypotension och hjärtstopp, utan ska infunderas under minst 10-60 minuter (vuxna) enligt anvisningar i avsnitt 4.2 och avsnitt 6.6.

Vid långvarig behandling ska funktionsundersökning av lever och njurar utföras.

Akut njurskada, inklusive akut njursvikt, har rapporterats i sällsynta fall. För patienter vars njurfunktion är nedsatt sedan tidigare eller som samtidigt tar nefrotoxiska läkemedel ska övervakning av njurfunktionen övervägas (se avsnitt 4.8).

Information om hjälpämnen

Bensylalkohol

Dalacin innehåller bensylalkohol (se avsnitt 2).

Konserveringsmedlet bensylalkohol kan orsaka överkänslighetsreaktioner.

Intravenös administrering av bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar och dödsfall hos barn inklusive nyfödda ("gasping syndrome"). Även om normala terapeutiska doser av detta läkemedel ger betydligt lägre mängder av bensylalkohol än det som rapporterats i samband med "gasping syndrome" så är minsta mängd bensylalkohol som ger toxicitet inte känd. Formuleringar innehållande bensylalkohol bör endast användas hos barn om nödvändigt och inga andra alternativ finns tillgängliga. För tidigt födda barn och barn med låg födelsevikt kan vara mer benägna att utveckla toxicitet. Formuleringar innehållande bensylalkohol bör inte användas mer än 1 vecka hos barn under 3 års ålder om det inte är nödvändigt.

Det är viktigt att överväga den totala mängden bensylalkohol från alla källor och stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion samt även hos gravida och ammande kvinnor. Detta på grund av risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidos).

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antagonism (inducerbar resistens) har påvisats *in vitro* mellan klindamycin och erytromycin, mera specifikt för vissa makrolid-resistenta bakterieisolat. På grund av möjlig klinisk signifikans av denna interaktion, ska dessa två läkemedel inte ges samtidigt.

Klindamycin som administreras via injektion har visat sig ha neuromuskulärt blockerande egenskaper som kan förstärka effekten av andra muskelavslappande medel. Dalacin ska därför användas med försiktighet hos patienter som behandlas med sådana preparat.

Klindamycin metaboliseras främst av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP3A5 till den huvudsakliga metaboliten klindamycinsulfoxid och den mindre metaboliten N-desmetylklindamycin. CYP3A4- och CYP3A5-hämmare kan därför öka plasmakoncentrationerna av klindamycin. Några exempel på starka CYP3A-hämmare är itrakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, ritonavir och kobicistat. Försiktighet bör iakttas om klindamycin används tillsammans med starka CYP3A4-hämmare. Inducerare av dessa enzymer kan öka clearance av klindamycin, vilket ger sänkta plasmakoncentrationer. I en prospektiv studie med oralt administrerat klindamycin sågs ca 80 % lägre dalvärde av klindamycin om det gavs tillsammans med rifampicin, en stark inducerare av CYP3A4. I närvaro av starka CYP3A4-inducerare som rifampicin, Johannesört (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenytoin och fenobarbital ska patienten övervakas avseende försämrad behandlingseffekt.

In vitro-studier visar att klindamycin inte hämmar CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP2D6. Några kliniskt betydelsefulla effekter av klindamycin på samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av dessa CYP-enzymen är därför osannolika.

Baserat på *in vitro*-data kan klindamycin vid oral administrering hämma CYP3A4 i tarmen, men kliniskt betydelsefulla effekter av parenteralt administrerat klindamycin på samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 är osannolika.

Vitamin K-antagonister:

Förhöjda mätresultat vid koagulationstester (PT/INR) och/eller blödningar har rapporterats hos patienter som behandlas med klindamycin tillsammans med vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin, acenokumarol och fluindion). Därför bör mätresultat från koagulationstester följas noga hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Orala och subkutana reproduktionstoxikologiska studier på råttor och kaniner visade ingen evidens för nedsatt fertilitet eller fosterskada orsakad av klindamycin, utom vid doser som orsakade toxicitet hos modern (se avsnitt 5.3). Reproduktionsstudier på djur är inte alltid prediktiva för effekter på människa.

Klindamycin passerar över placentan hos människa. Efter upprepade doser av läkemedlet, motsvarade koncentrationen av klindamycin i fostervattnet ungefär 30 % av moderns blodkoncentration.

Dalacin innehåller konserveringsmedlet bensylalkohol. Bensylalkohol kan passera över placentan (se avsnitt 4.4).

I kliniska prövningar på gravida kvinnor har systemisk administrering av klindamycin under andra och tredje trimestern inte associerats med en ökad frekvens av kongenitala missbildningar. Det finns inga tillämpliga eller välkontrollerade studier på gravida kvinnor under första trimestern.

Dalacin injektionsvätska ska endast användas på gravida kvinnor om ett klart behov föreligger.

Amning

Klindamycin utsöndras i bröstmjölks i olika koncentrationer i intervallet <0,5-3,8 µg/ml. Eftersom klindamycin kan orsaka allvarliga biverkningar i tarmfloran hos barn som ammas, såsom diarré, blod i avföringen eller hudutslag, rekommenderas inte användning av systemiskt administrerat klindamycin vid amning och ett beslut ska tas om amning ska avbrytas eller om ett annat behandlingsalternativ ska väljas. Utvecklings- och hälsofördelarna med amning ska övervägas tillsammans med moderns kliniska behov av klindamycin.

Dalacin innehåller konserveringsmedlet bensylalkohol (se avsnitt 4.4).

Fertilitet

Fertilitetsstudier på råttor som behandlats oralt med klindamycin visade inga effekter på fertiliteten eller parningsförmågan (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Klindamycin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Tabellen nedan listar de biverkningar som har identifierats i kliniska prövningar och under övervakning efter marknadsintroduktion, presenterade efter klassificering av organsystem och frekvens. Biverkningar som identifierats under övervakning efter marknadsintroduktion visas i kursiv stil.

Frekvensgrupperna definieras enligt följande konvention: 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 ($< 1/10\,000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4)		<i>Clostridium difficile</i> -kolit (se avsnitt 4.4) Vaginal infektion
Blodet och lymfsystemet			Agranulocytos Neutropeni Trombocytopeni Leukopeni Eosinofili
Immunsystemet			Anafylaktisk chock Anafylaktoid reaktion Anafylaktisk reaktion Överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet		Dysgeusi (förändrad smak)	
Hjärtat		Hjärt- och andningsstillestånd*	Kounis syndrom
Blodkärl	Tromboflebit	Hypotoni*	
Magtarmkanalen		Diarré, Illamående	Buksmärta Kräkningar
Lever och gallvägar			Gulsot
Hud och subkutan vävnad	Makulopapulösa utslag	Erythema multiforme Klåda Urtikaria	Toxisk epidermal nekrolys Stevens-Johnsons syndrom

			Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) Angioödem Exfoliativ dermatit Vesikulös dermatit, Bullös dermatit Kutan vaskulit Morbilliformt utslag Symmetriskt läkemedelsrelaterat intertriginöst och böjvecksexantem
Njurar och urinvägar			Akut njurskada [#]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Smärta Abscess på injektionsstället	Irritation på injektionsstället
Undersökningar	Onormala levervärden		

* Har setts vid snabb injektion.

[#] Se avsnitt 4.4.

Svampinfektioner i munhåla och underliv kan förekomma.

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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Låg akut toxicitet men begränsad erfarenhet av överdosering. Symtom från överdosering är illamående, kräkningar, diarré. Allergiska reaktioner kan förekomma.

Hemodialys och peritonealdialys är ej effektiva metoder för att ta bort klindamycin ur serum.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Linkosamider, ATC-kod: J01FF01

Verkningsmekanism

Klindamycin är ett linkosamidantibiotikum som hämmar bakteriell proteinsyntes. Det binder till ribosomernas 50S-subenhet och påverkar både ribosomformeringen och translationsprocessen. Klindamycin är främst bakteriostatiskt men kan även ha bakteriedödande effekt beroende på bakteriernas känslighet och tillväxtförhållanden. Klindamycinhydroklorid är aktivt både *in vitro* och *in vivo*. Klindamycinfosfat och klindamycinpalmitat är inaktiva *in vitro* men hydrolyseras snabbt *in vivo* till den aktiva basen.

Förhållande mellan farmakokinetik och farmakodynamik

Den antibakteriella effekten av klindamycin är i huvudsak beroende av den tid som den aktiva substansen överskrider den minsta hämmande koncentrationen (MIC) för den infekterande organismen (%T>MIC). Plasmanivåerna översteg MIC för de flesta mikroorganismer där klindamycin är indicerat i minst 6 timmar efter administrering av normalt rekommenderad dos.

Behandling med antibakteriella medel påverkar den normala tarmfloran och kan ge upphov till överväxt av clostridier. Studier indikerar att ett toxin producerat av *Clostridium difficile* är en primär orsak till antibiotika-associerad kolit.

Resistens

Resistens mot klindamycin beror framför allt på förändringar i de bakteriella bindningsställen som klindamycin binder till. Hos de flesta organismer som vanligtvis är känsliga för klindamycin är den huvudsakliga resistensmekanismen en förändring av bindningsstället i den ribosomala RNA-molekylen för 23S subenheten, antingen genom kemisk förändring eller genom mutation. Denna förändring reducerar målets antibiotikaaffinitet. Eftersom linkosamid-, makrolid- och streptogramin B-antibiotika binder till samma mål och har överlappande bindningsställen ger förändringen korsresistens mellan dessa tre antibiotikaklasser (MLS_B-fenotyp). Resistens mot klindamycin kan vara inducerbar av makrolider i makrolidresistenta bakterieisolat. Mindre vanliga resistensmekanismer är antibiotikamodifiering och aktiv uttransport. Prevalensen av förvärvad resistens hos en art kan variera geografiskt och över tid. Lokal information om resistens är därför önskvärd, speciellt vid behandling av svåra infektioner. Specialisthjälp bör sökas vid behov när den lokala prevalensen är sådan att klindamycins användbarhet är tveksam vid åtminstone vissa typer av infektioner.

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmande koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) för linezolid och listas här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Känslighet

Infektioner orsakade av klindamycinresistenta organismer har rapporterats i Europeiska Unionen. Informationen nedan beskriver ungefärlig sannolikhet för att en mikroorganism är klindamycinkänslig eller ej.

Vanligen känsliga arter

Grampositiva aerobes

Staphylococcus aureus (meticillinkänsliga)

Staphylococcus spp.

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus spp.

Anaerobes

Bacteroides fragilis-gruppen

Bacteroides melaninogenicus-gruppen

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

Peptostreptococcus spp.

Peptococcus spp.

Propionibacterium acnes

Clostridium perfringens

Eubacterium spp.

Actinomyces spp.

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett kliniskt problem

Meticillinresistent Staphylococcus aureus (MRSA)
Koagulasnegativa Staphylococcus spp.
Meticillinkänsliga Staphylococcus aureus (MSSA)
Clostridium spp. (förutom C. perfringens)
Bacteroides spp.
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (β-hemolytiska streptokocker grupp A)

Naturligt resistenta arter

Grampositiva aerobes
Enterococcus spp.

Gramnegativa aerobes
De flesta arter

Grampositiva anaerobes
Clostridium difficile

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Klindamycin fördelas i mycket hög grad intracellulärt (i kroppsvätskor och vävnad inklusive ben). Intracellulär koncentration är 10-50 gånger högre än den extracellulära. Inga signifikanta nivåer av klindamycin har uppmätts i likvor, trots inflammerade meninger. Klindamycin är plasmaproteinbundet till 92-94 % och har en god penetration till de flesta vävnader. Substansen passerar placenta men inte en normal blod-hjärnbarriär.

Metabolism

Majoriteten av klindamycin metaboliseras. *In vitro*-studier visade att klindamycin främst metaboliseras av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP3A5, varvid klindamycinsulfoxid och en mindre metabolit N-desmetylklindamycin bildas.

Eliminering

Klindamycin utsöndras även i aktiv form främst via galla (10 %) och feces (3,6 %) men till viss del även via urinen; återstående mängd utsöndras som biologiskt inaktiva metaboliter. Efter oral administrering är halveringstiden cirka 2,4 timmar.

Särskilda patientgrupper

Äldre: Farmakokinetiska studier bland äldre frivilliga (61-79 år) och unga vuxna (18-39 år) indikerar att enbart ålder ej påverkar klindamycins farmakokinetiska egenskaper efter intravenös administrering av klindamycinfosfat. Efter oral tillförsel av klindamycin ökar halveringstiden till cirka 4 timmar (intervall 3,4-5,1 timmar) hos äldre i jämförelse med 3,2 timmar (intervall 2,1-4,2 timmar) bland unga vuxna. Absorptionsgraden visar inga skillnader mellan de olika åldersgrupperna. Dosändring är ej nödvändig för äldre med normal lever- och njurfunktion.

Nedsatt njurfunktion: Halveringstiden i serum ökar något hos patienter med kraftigt reducerad njurfunktion. Hemodialys och peritonealdialys är ej effektiva metoder för att ta bort klindamycin ur serum.

Pediatrika patienter och unga vuxna med fetma: En analys av farmakokinetiska data hos pediatrika patienter med fetma behandlade med intravenöst klindamycin i åldern 2 till yngre än 18 år och vuxna med fetma i åldern 18 till 20 år visade att clearance av klindamycin och distributionsvolym, normaliserade efter total kroppsvikt, är jämförbara oavsett fetma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Carcinogenicitet

Inga långtidsstudier av klindamycin har utförts på djur för bedömning av carcinogen potential.

Mutagenicitet

Gentoxicitetstester i form av ett mikrokärntest på råttor och ett Ames test har utförts, båda med negativt resultat.

Reproduktionstoxicitet

Fertilitetsstudier på råttor som behandlats oralt med upp till 300 mg/kg/dag (approximativt 1.1 gånger den högsta rekommenderade humana dosen beräknat som mg/m²) visade inte några effekter på fertilitet eller parningsförmåga.

I orala studier på embryofetal utveckling hos råttor och subkutana studier på embryofetal utveckling hos råttor och kaniner observerades ingen utveckling av toxicitet utom vid doser som orsakade toxicitet hos modern.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensylalkohol
Dinatriumedetat
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Följande läkemedel ska inte blandas med Dalacin injektionsvätska: fenytoin, ampicillin, aminofyllin, barbitursyraderivat, kalciumglukonat och magnesiumsulfat.

6.3 Hållbarhet

2 år.
Beredd infusionslösning bör användas inom 12 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda anvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampuller 10x2 ml och 10x4 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Spädningsvolym:

Dalacin injektionsvätska spädes för infusion med natriumklorid 9 mg/ml eller glukos 55 mg/ml. Koncentrationen av klindamycin får ej överstiga 18 mg/ml i spädningsvätskan.

<i>Dos</i>	<i>Spädning* med minst</i>
300 mg (2 ml)	50 ml
600 mg (4 ml)	50 ml
900 mg (6 ml)	50-100 ml
1200 mg (8 ml)	100 ml

*I natriumklorid 9 mg/ml eller glukos 55 mg/ml

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer AB
113 63 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9178

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8 juni 1976
Datum för den senaste förnyelsen: 1 januari 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-21