

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Fibclot 1,5 g, pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

humant fibrinogen

Varje injektionsflaska med Fibclot innehåller ungefär 1,5 g humant fibrinogen.

Efter rekonstitution med 100 ml lösningsmedel (vatten för injektionsvätskor) innehåller Fibclot ungefär 15 mg/ml humant fibrinogen.

Styrkan har fastställts enligt Europeiska farmakopéns monografi för humant fibrinogen.

Tillverkat av human plasma.

Hjälpämnen med känd effekt:

Innehåller upp till 69 mg (3 mmol) natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Vitt eller gulaktigt pulver eller spröd fast substans i en injektionsflaska.

Lösningsmedel: klar och färglös lösning.

Denna produkt förblir stabil inom pH-intervallet 6,5-7,5 efter torr värmebehandling.

Produktens osmolalitet är mellan 450 och 550 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Behandling av och perioperativt profylax för blödning hos patienter med medfödd hypo- eller afibrinogenemi med blödningsbenägenhet. Fibclot är indicerat för alla åldersgrupper.

4.2. Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av koagulationssjukdomar.

Dosering

Substitutionsbehandlingens dosering och duration beror på sjukdomens allvarlighetsgrad, blödningens placering och omfattning, samt patientens kliniska tillstånd.

För att kunna beräkna den individuella dosen bör man fastställa den funktionella fibrinogennivån, medan mängden och administreringsfrekvensen bör bestämmas utifrån den individuella patienten

genom regelbundna mätningar av fibrinogennivåerna i plasma och kontinuerlig övervakning av patientens kliniska status, samt utifrån andra ersättningsbehandlingar som använts.

Den normal fibrinogennivån i plasma är 1,5–4,5 g/l. Vid medfödd hypo- eller afibrinogenemi är den kritiska fibrinogennivån i plasma, under vilken blödningar kan uppstå, cirka 0,5–1,0 g/l.

Vid större kirurgiska ingrepp är en noggrann övervakning av substitutionsbehandlingen genom koagulationsanalys av yttersta vikt.

Behandling av blödning och profylax hos patienter med medfödd hypo- eller afibrinogenemi och känd blödningsbenägenhet.

För behandling av icke-kirurgiska blödningsepisoder rekommenderas att fibrinogennivåerna höjs till 1 g/l och att fibrinogen hålls på denna nivå tills hemostasen är under kontroll och sedan över 0,5 g/l tills läkning skett.

För att förebygga kraftiga blödningar under kirurgiska ingrepp rekommenderas profylaktisk behandling för att höja fibrinogennivåerna till 1 g/l och att fibrinogen hålls på denna nivå tills hemostasen är under kontroll och sedan över 0,5 g/l tills sårsläkning skett.

Vid kirurgiskt ingrepp eller behandling av en icke-kirurgisk blödning ska dosen beräknas enligt följande:

$\text{Dos (g)} = [\text{målnivå (g/l)} - \text{baslinjenivå (g/l)}] \times 1/\text{utbyte (g/l)/(g/kg)} \times \text{kroppsvikt (kg)},$
--

Förhållandet "1/utbyte" definieras i enlighet med patientens utbyte* (se avsnitt 5.2) eller om utbyte är okänt:

- 0,053 (g/kg)/(g/l) för barn och ungdomar < 40 kg kroppsvikt
- 0,043 (g/kg)/(g/l) för vuxna och ungdomar ≥ 40 kg kroppsvikt.

*Exempel på en patients utbyte och doseringsberäkning.

För en patient som väger 60 kg, med odetekterbar fibrinogennivå vid baslinjen och där fibrinogen ökar till 1,20 g/l 1 timme efter infusion av 0,060 g per kg av Fibclot:

– Beräkning av patientens utbyte:

$$1,20 \text{ (g/l)} / 0,060 \text{ (g/kg)} = 20,0 \text{ (g/l)} \text{ (g/kg)}$$

– Dosberäkning för en ökning till 1,0 g/l:

$$1,0 \text{ g/l} \times 1/20,0 \text{ (g/l)/(g/kg)} \text{ [eller } 0,050 \text{ (g/kg)/(g/l)]} \times 60 \text{ kg} = 3 \text{ g}$$

I en akutsituation där fibrinogennivån vid baslinjen är okänd är den rekommenderade initiala dosen 0,05 g per kg kroppsvikt, administrerat intravenöst, hos vuxna och ungdomar med ≥ 40 kg kroppsvikt och 0,06 g/kg kroppsvikt hos pediatrika patienter med < 40 kg kroppsvikt.

Efterföljande dosering (doser och injektionsfrekvens) ska anpassas baserat på patientens kliniska status och laboratorieresultat.

Den biologiska halveringstiden för fibrinogen är 3–4 dagar. Om fibrinogen inte förbrukas krävs därför oftast inte upprepade behandlingar med humant fibrinogen. Med tanke på den ackumulering som sker vid upprepade administreringar för profylaktisk användning ska dosen och frekvensen fastställas beroende på läkarens behandlingsmål för en viss patient.

Pediatrik population

Data visar att utbyte och halveringstid *in vivo* för barn och ungdomar med kroppsvikt < 40 kg är lägre än för vuxna och ungdomar med kroppsvikt ≥ 40 kg (se avsnitt 5.2 i produktresumén). Därför ska anpassade värden för utbyte användas för att beräkna Fibclot-dosen för de olika kroppsviktgrupperna när den enskilda patientens utbyte är okänt. En kroppsvikt på < 40 kg förväntas täcka ett

åldersintervall från födseln till ungefär 12 års ålder. Dosering (doser och hur ofta injektioner ges) ska anpassas utifrån individens kliniska svar.

Administreringssätt

Intravenös infusion eller injektion.

Fibclot ska administreras genom långsam intravenös infusion. Maxhastighet 4 ml/min.

Anvisningar om rekonstitution av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.2 och 6.6.

4.3. Kontraindikationer

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

4.4. Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Tromboemboli

Det finns risk för trombos när patienter behandlas med humant fibrinogen, i synnerhet vid hög dos eller upprepad dosering. Patienter som ges humant fibrinogen ska övervakas noga med avseende på tecken eller symtom på trombos.

Hos patienter med kranskärslssjukdom eller hjärtinfarkt i anamnesen, patienter med leversjukdom, peri- eller postoperativa patienter, nyfödda eller patienter som löper risk för tromboemboliska händelser eller disseminerad intravaskulär koagulation ska nyttan av behandling med humant plasmafibrinogen vägas mot risken för tromboemboliska komplikationer. Försiktighet och noggrann övervakning ska också iakttas.

Allergiska reaktioner eller reaktioner av anafylaktisk typ

Om allergiska eller anafylaktiska reaktioner uppkommer ska injektionen/infusionen avbrytas omedelbart. Vid anafylaktisk chock ska standardbehandling vid chock sättas in.

Överförbara smittämnen

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus samt andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV) samt för det icke-höljeförsedda hepatit A-viruset (HAV). Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke-höljeförsedda virus som parvovirus B19. Parvovirus B19 infektion kan vara allvarligt för gravida kvinnor (infektion av foster) och för patienter med immunbrist eller ökad produktion av röda blodkroppar (t.ex. vid hemolytisk anemi).

Adekvat vaccinering (hepatit A och B) rekommenderas för patienter som regelbundet/upprepat behandlas med humant plasmaderiverat fibrinogen.

Immungenicitet

Vid ersättningsterapi med koagulationsfaktorer vid andra medfödda bristtillstånd har antikroppsreaktioner observerats, men det finns för närvarande inga data för fibrinogen.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller upp till 69 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 3,45 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Detta bör beaktas hos patienter som står på strikt natriumreducerad kost.

Pediatriisk population

Samma varningar och försiktighetsåtgärder gäller för den pediatriiska populationen.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner mellan humana fibrinogenläkemedel och andra läkemedel är kända.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Säkerheten vid användning av fibrinogenläkemedel från human plasma under human graviditet och amning har inte fastställts i kontrollerade kliniska studier.

Klinisk erfarenhet av fibrinogenläkemedel vid behandling av obstetriska komplikationer tyder på att inga skadliga effekter under graviditeten eller på fostrets eller det nyfödda barnets hälsa kan förväntas.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fibclot har ingen påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8. Biverkningar

Lista över biverkningar i tabellform

De biverkningar som presenteras i nedanstående tabell har rapporterats från data från 47 patienter med medfödd fibrinogenbrist som ingick i tre kliniska interventionella studier samt i en icke-interventionell säkerhetsstudie efter marknadsintroduktionen. Under dessa studier har 39 biverkningar rapporterats hos 14/47 (29,8 %) patienter som sammanlagt fick 631 infusioner av Fibclot.

Den vanligaste biverkningen efter administrering av Fibclot var huvudvärk, vilket rapporterades för 1,4 % av infusionerna (9/631 infusioner), alla dessa var lindriga till måttliga i intensitet, inträffades inom 48 timmar efter infusionen och ledde inte till några bestående följder.

Biverkningarna beskrivs enligt MedDRA-systemets organklassificering (systemorganklass och föredragna termer). Frekvenserna har uppskattats på en per infusionsbasis enligt följande begrepp: 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 ($< 1/10\,000$).

Tabell 1: Biverkningar av läkemedlet för barn och vuxna med medfödd brist

MedDRA-standardklassificering enligt systemorganklass	Biverkningar	Frekvens per infusion
Immunsystemet	Allergiska/anafylaktiska reaktioner (inklusive anafylaktisk chock, blekhet, kräkningar, hosta, minskat blodtryck, frossa, urtikaria)	Mindre vanliga*
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel	Vanliga Mindre vanliga
Öron och balansorgan	Tinnitus	Mindre vanliga
Blodkärl	Tromboemboliska händelser (inklusive djup ventrombos, yttlig ventrombos) (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Astma	Mindre vanliga
Gastrointestinala besvär	Kräkningar**	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Erytematösa utslag Erytema Hudirritation Nattliga svettningar	Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Värmekänsla	Mindre vanliga

* "vanliga" hos pediatrika patienter

**kräkningar i samband med huvudvärk

Beträffande överförbara smittämnen, se avsnitt 4.4.

Den övergripande säkerhetsprofilen skiljer sig inte hos patienter som behandlats med Fibclot i andra kliniska situationer som kräver fibrinogenbehandling.

Pediatrik population:

Bland de 47 patienter som ingick i säkerhetsanalysen av medfödd fibrinogenbrist var 26 under 18 år, inklusive 5 som var mellan 12-17 år, 11 mellan 6-11 år och 10 som var 6 år eller yngre. Frekvens, typ och svårighetsgrad är likartade för vuxna och pediatrika patienter, undantaget allergiska/anafylaktiska reaktioner som var vanligt förekommande (hos 2 barn som var 1 år respektive 5 år).

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. Överdoser

För att undvika överdosering är regelbunden övervakning av plasmanivån indikerad vid fibrinogenbehandling (se avsnitt 4.2).

Vid överdosering är risken för att utveckla tromboemboliska komplikationer förhöjd.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hemostatika, humant fibrinogen, ATC-kod: B02BB01

Humant fibrinogen (koagulationsfaktor I) konverteras, i närvaro av trombin, aktiverad koagulationsfaktor XIII (FXIIIa) och kalciumjoner, till en stabil och elastisk tredimensionell hemostatisk fibrinpropp.

Administrering av humant fibrinogen ger en ökning av fibrinogennivån i plasma och kan tillfällig korrigera koagulationsbristen hos patienter med fibrinogenbrist.

Tre icke-randomiserade, oblandade kliniska studier av medfödd fibrinogenbrist genomfördes på olika center (en för vuxna, en för vuxna, ungdomar och barn och en för barn) för att utvärdera klinisk farmakologi, säkerhet och effektivitet för Fibclot. Vidare genomfördes en ytterligare icke-interventionell säkerhetsstudie efter marknadsintroduktion som inkluderade vuxna och barn.

Den kliniska farmakologistudien, som ingick i varje kliniska studie (se avsnitt 5.2) omfattade totalt 31 patienter med fibrinogenbrist som fick en fast enkel dos på 0,06 g/kg Fibclot. Normalisering av globala koagulationstester (dvs. aktiverad partiell tromboplastintid [aPTT] och protrombintid [PT]) uppnåddes vid fibrinogennivåer på eller över 0,5 g/l. Medianförändring av MCF (Maximum Clot Firmness) när man jämförde en timme innan infusion med 1 timme efter infusion var 6,3 mm för patienter med en kroppsvikt < 40 kg och 10,0 mm för patienter ≥ 40 kg i kroppsvikt.

Vuxen population

Sammantaget i samtliga studier av medfödd fibrinogenbrist, där 19 patienter ≥ 18 år med en medianålder på 30 år (intervallet 19-78 år) inkluderas i studier av effekt antingen vid behov på grund av blödning eller för operationer, av vilka 18 hade fibrinogenbrist och 1 hade dysfibrinogenemi, administrerades Fibclot för:

- 74 icke-kirurgiska blödningsepisoder hos 12 patienter (inklusive 6 större episoder hos 3 patienter)
- 24 kirurgiska ingrepp på 8 patienter (inklusive 8 större ingrepp på 5 patienter).

De flesta (94,9 %) av händelserna (93/98) hanterades med en singeldos av Fibclot (0,050 g/kg för blödningsepisoder och 0,055 g/kg för kirurgiska ingrepp).

Pediatrik population

Analysen av den kliniska effekten i interventionella studier baserades på 20 pediatrika patienter < 18 år med fibrinogenbrist (åldrarna 1 till 17) som fick Fibclot vid 80 tillfällen, antingen behandling av blödning vid behov eller förebyggande av kraftig blödning under kirurgiska ingrepp. 14 patienter behandlades med Fibclot för 55 blödningsepisoder och 15 patienter för 25 kirurgiska ingrepp. Mediandosen per infusion var 0,064 g/kg för blödningsepisoder i en population med en genomsnittlig kroppsvikt på 30 kg och 0,069 g/kg för kirurgiska ingrepp i en population med en genomsnittlig kroppsvikt på 26 kg. Majoriteten (90,0 %) av händelserna (72/80) löstes med en enda dos av Fibclot.

I en studie efter marknadsföring har 9 patienter (inklusive 4 barn) behandlats för långtidsprofylax i minst 12 månader, med en mediandos på 0,059 g/kg en gång i veckan. Bland dessa fick 3 yngre patienter högre doser (median på 0,082 g/kg hos småbarn och 0,075 g/kg hos barn mellan 2 och 5 år).

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

I plasma är den biologiska halveringstiden för fibrinogen 3–4 dagar.

Läkemedlet administreras intravenös och blir omedelbart tillgängligt i plasma med en koncentration som motsvarar administrerad dos med nästan fullständig utbyte som sträcker sig från 79 till 110 %

(geometriskt medelvärde på 93,6 % (geometriskt CV 21 %) enligt en klinisk farmakologisk studie som inkluderade 14 vuxna och tonåriga patienter med fibrinogenbrist.

En farmakokinetisk modell för populationen med allometrisk (kroppsvikt) skalning utvecklades med hjälp av data som samlats in från 31 patienter med fibrinogenbrist i åldrarna 1 till 48 år: parametrarna uppskattade enligt vad som visas i tabell 2. Barn och ungdomar < 40 kg kroppsvikt hade högre clearance, kortare halveringstid och lägre utbyte en timme efter infusionen än ungdomar och vuxna ≥ 40 kg. En kroppsvikt på < 40 kg förväntas täcka ett åldersintervall som går från födseln till ungefär 12 års ålder.

**Tabell 2. Sammanfattning av farmakokinetiska parametrar för Fibclot för aktivitetsdata efter infusion av 0,06 g/kg baserat på PK-parameteruppskattning och ett stegvis utbyte enligt kroppsvikt och åldersgrupp:
Geometriskt genomsnitt (geometriskt (CV %))**

	Patienter < 40 kg	Patienter ≥ 40 kg	Barn ≤ 6 år	Barn 7 till 12 år	Ungdomar 13 till < 18 år	Vuxna ≥ 18 år
Antal patienter	12	19	6	8	3	14
AUC _{0-∞} (g.h/l)	81 (23)	133 (26)	74 (15)	93 (23)	144 (30)	136 (26)
Cl (ml/h/kg)	0,74 (23)	0,45 (25)	0,81 (15)	0,65 (23)	0,43 (27)	0,44 (25)
t _{1/2} (h)	49,0 (12)	66,7 (19)	46,6 (10)	52,1 (10)	64,2 (10)	69,3 (20)
MRT (h)	70,7 (12)	96,2 (13)	67,3 (10)	75,2 (10)	92,6 (10)	100,0 (20)
V _{ss} (ml/kg)	52,2 (16)	43,2 (17)	54,4 (10)	48,6 (19)	39,5 (19)	43,8 (18)
Fibrinogenkoncentration efter 1 timme (g/l)	1,15 (20)	1,40 (22)	1,12 (14)	1,21 (24)	1,56 (27)	1,38 (23)
Stegvis utbyte efter 1 timme (g/l per g/kg)	19,1 (20)	23,3 (21)	18,7 (14)	20,1 (24)	25,4 (24)	23,1 (22)

AUC_{0-∞}: area under kurvan från 0 till oändlighet, Cl: clearance, t_{1/2}: terminal halveringstid,

MRT: Retentionstiden i medeltal, V_{ss}: Distributionsvolym vid steady state

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar ingen speciell risk för människor baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid enstaka och upprepad dos eller trombogenicitet. Mot bakgrund av läkemedelstypen har karcinogenicitetsstudier inte utförts. Reproduktionsstudier på djur har inte utförts, eftersom fibrinogen är en normal beståndsdel i den mänskliga kroppen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Pulver: Argininhydroklorid
Isoleucin
Lysinhydroklorid
Glycin
Natriumcitratdihydrat

Lösningsmedel: Vatten för injektionsvätskor.

6.2. Inkompatibiliteter

Detta läkemedel ska inte blandas med andra läkemedel och ska ges via en separat injektions-/infusionsslang.

6.3. Hållbarhet

3 år.

Efter färdigställandet ska läkemedlet användas omedelbart.
Förvara ej färdigställt läkemedel.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas.

Förvaras i den ursprungliga yttreförpackningen. Ljus- och fuktkänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstitution finns i avsnitt 6.3.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

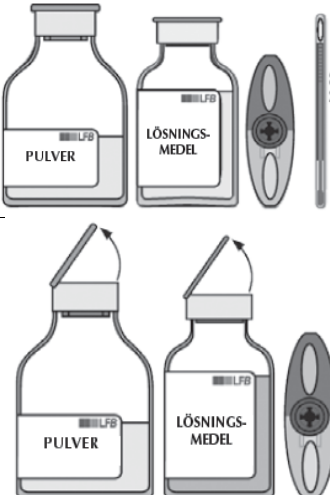
En förpackning innehåller:

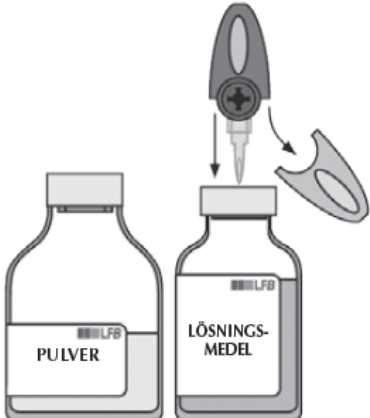
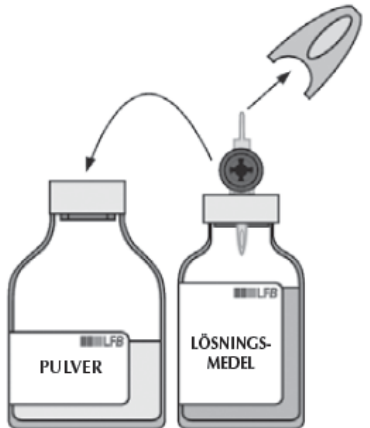
- Pulver (1,5 g humant fibrinogen) i en färglös injektionsflaska av typ I glas, förseglad med en silikoniserad propp av bromobutyl, ett aluminiumlock samt en plastskiva.
- Lösningssmedel (100 ml vatten för injektionsvätskor) i en injektionsflaska av typ II glas, förseglad med en propp av bromobutyl, ett aluminiumlock samt en plastskiva.
- Överföringssystem utrustat med sterilfiltrerande luftventilation.
- Infusionsset utrustat med ett 15 µm filter.

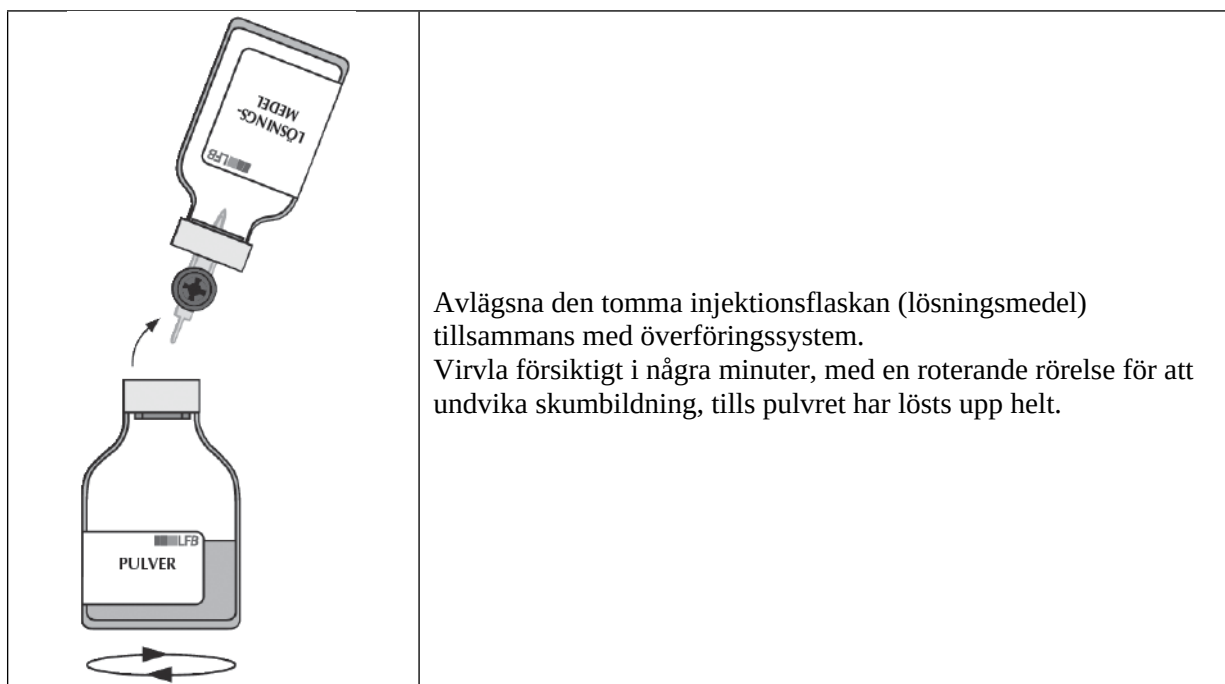
6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekonstitution:

Följ gällande riktlinjer för aseptiskt förfarande.

	Öka de båda injektionsflaskornas (pulver och lösningssmedel) temperatur till rumstemperatur om det behövs. Avlägsna skyddslocket från injektionsflaskan med lösningssmedel och injektionsflaskan med pulver. Desinficera ytan på varje propp.
---	---

	Avlägsna den genomskinliga skyddshylsan från överföringssystemet och för in den exponerade håltagningsspetsen hela vägen genom mitten på lösningsmedelsflaskans propp, samtidigt som du vrider på håltagningsspetsen.
	Ta bort den andra, grå skyddshylsan från den andra änden av överföringssystemet. Vänd på lösningsmedelsflaskan och tryck snabbt in den fria änden av håltagningsspetsen genom mitten av proppen på pulverflaskan så att lösningsmedlet kan överföras till pulvret. Se till att spetsen alltid förblir nedsänkt i lösningsmedlet för att undvika att släppa ut vakuumet för tidigt.
	Under överföringen ska lösningsmedlet riktas så att det sprutas över hela pulverytan samt längs injektionsflaskans väggar med hjälp av en horisontell vridrörelse. Se till att allt lösningsmedel överförs. Vakuumet släpps automatiskt ut i slutet av överföringsförfarandet med hjälp av steril luft genom överföringssystemets ventilationsdel.



Det rekonstituerade läkemedlet ska inspekteras visuellt före administreringen för att säkerställa att den inte innehåller några partiklar. Den rekonstituerade lösningen ska vara nästan färglös, lätt opalescent. Använd inte lösningar som är grumliga eller innehåller fällningar.

Administrering:

Fibclot får endast administreras intravenöst som en singeldos, omedelbart efter rekonstitution, och med högst 4 ml/min.

Användningen av ett infusionsset utrustat med ett 15 µm filter, som medföljer i förpackningen, är obligatoriskt.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies

Tour W – 102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Frankrike

Tfn: + 33 (0)1 69 82 70 10

Fax: + 33 (0)1 69 82 19 03

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

52469

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 2016-02-25

Datum för förnyat godkännande: 2020-12-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-06-28