

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Hydrocortisone Activase 20 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 20 mg hydrokortison.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 181,6 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vit, oval tablett cirka 10,8 mm lång och 7,0 mm bred, präglad med "HC20" på ena sidan och med en brytskåra i mitten på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ersättningsbehandling vid binjurebarksinsufficiens hos vuxna, barn och ungdomar yngre än 18 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen måste anpassas individuellt efter patientens svar på behandlingen. Lägsta möjliga dos ska användas.

För att simulera kortisolutsöndringens naturliga dygnsrytm ska den första dosen på morgonen vara högre än de övriga doserna.

Patienterna ska övervakas noga för att upptäcka tecken som kan tyda på att dosen behöver justeras, t.ex. förändring av klinisk status till följd av sjukdomsremission eller exacerbation, individens mottaglighet för läkemedlet samt inverkan av stressfaktorer (t.ex. operation, infektion eller trauma). Vid stress kan dosen behöva höjas tillfälligt.

Om läkemedlet ska sättas ut efter mer än några få dagars behandling, ska det ske gradvis för att undvika binjurebarksvikt (se avsnitt 4.4).

Vuxna

En dosering med 15-30 mg dagligen fördelat på två till tre doser per dag rekommenderas vanligen. Hos patienter med viss återstående endogen kortisolproduktion kan en lägre dos räcka.

Preoperativt, vid allvarligt trauma eller allvarlig sjukdom hos patient med känd binjurebarksinsufficiens eller osäker reserv av binjurebarkshormoner

Narkosläkaren måste före en operation informeras om huruvida patienten tar eller tidigare har tagit kortikosteroider.

I mindre allvarliga situationer som inte kräver parenteral administrering av hydrokortison, t.ex. vid låggradiga infektioner, måttlig feber oavsett orsak, samt påfrestande situationer som mindre operationer, måste man vara mycket uppmärksam på risken för akut binjurebarksinsufficiens. Den normala orala dosen av ersättningsbehandlingen ska ökas tillfälligt, vilket innebär att den vanliga totala dagliga dosen hydrokortison ska fördubblas eller tredubblas. När den tillstötande sjukdomen gått över kan patienten åter få hydrokortison i normal ersättningsdos.

I svåra fall behövs omedelbar dosökning och den perorala administreringen av hydrokortison måste bytas ut mot parenteral behandling. Parenteral administrering av hydrokortison är motiverat vid övergående sjukdomsepisoder såsom svåra infektioner, särskilt gastroenterit med kräkningar och/eller diarré, hög feber oavsett orsak eller stark fysisk stress, t.ex. svåra olyckor och operationer under narkos. Om parenteralt hydrokortison måste ges ska patienten behandlas på en inrättning där återupplivningsutrustning finns tillgänglig i händelse av binjurekris (akut binjurebarksinsufficiens).

Särskilda populationer

Pediatrik population

Rekommenderad hydrokortisondos vid ersättningsbehandling är 8-10 mg/m²/dag till patienter med enbart binjurebarksinsufficiens och 10-15 mg/m²/dag till patienter med kongenital binjurebarkshyperplasi (CAH), vanligen uppdelat på tre eller fyra doser.

Hos patienter med viss återstående endogen kortisolproduktion kan en lägre dos vara tillräcklig.

Lämplig beredningsstyrka väljs baserat på den ordinerade dosen och lämplig beredning väljs baserat på barnets kapacitet att svälja och de beredningar som finns att tillgå. För patienter som inte kan svälja tabletter, finns andra läkemedelsformer tillgängliga som kan vara lämpligare att använda.

Äldre (65 år och äldre)

Behandling av äldre patienter, särskilt långvarig sådan, ska planeras med de allvarliga konsekvenser i åtanke, som vanliga biverkningar av kortikosteroider kan ge hos äldre. Detta gäller i synnerhet benskörhet, diabetes, högt blodtryck, mottaglighet för infektioner och förtunnad hud. Vid åldersrelaterad låg kroppsvikt rekommenderas övervakning av det kliniska svaret, och dosjustering kan behövas.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrig till måttlig nedsättning av njurfunktionen. Hos patienter med svår nedsättning av njurfunktionen rekommenderas övervakning av det kliniska svaret och dosjustering kan behövas. Se avsnitt 5.2.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrig till måttlig nedsättning av leverfunktionen. Vid svår nedsättning av leverfunktionen minskar den funktionella levermassan och därmed kapaciteten att metabolisera hydrokortison. Därför rekommenderas övervakning av det kliniska svaret och dosjustering kan behövas. Se avsnitt 5.2.

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av de hjälpämnen som listas i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Akut binjurebarksinsufficiens

Akut binjurebarksinsufficiens kan utvecklas hos patienter med känd binjurebarksinsufficiens som får otillräckliga dagliga doser eller i situationer med ökat kortisolbehov. Patienterna ska därför informeras om tecken och symtom på akut binjurebarksvikt och binjurekris och uppmanas att omedelbart uppsöka läkarvård. Plötsligt avbrott i behandlingen med hydrokortison kan leda till akut binjurebarksinsufficiens och dödsfall.

När en patient kräks eller blir akut sjuk, ska parenteral hydrokortisonbehandling ges utan dröjsmål. Patienten och en eller flera ansvariga familjemedlemmar ska få utbildning i parenteral administrering i händelse av en akutsituation.

Under binjurekris ska höga doser av hydrokortison ges parenteralt, företrädesvis intravenöst, tillsammans med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning enligt aktuella behandlingsriktlinjer.

Sekundär binjurebarksinsufficiens orsakad av läkemedelsanvändning kan bli följden om kortikosteroider sätts ut för snabbt. Risken kan minimeras genom gradvis dosminskning. Denna typ av relativa insufficiens kan kvarstå i flera månader efter att behandlingen avbrutits, varför behandling med kortikosteroider åter ska sättas in om en stressituation skulle uppkomma under denna period. Om patienten redan får steroider, kan dosen behöva ökas.

Efter långdragen behandling, kan utsättning av kortikosteroider orsaka symtom som inkluderar feber, myalgi, artralgi och sjukdomskänsla. Detta kan uppkomma hos patienter även om tecken på binjurebarksinsufficiens saknas.

Infektioner och vaccinationer

Ersättningsbehandling med kortikosteroider till personer med binjurebarksinsufficiens orsakar inte immunsuppression och är därför inte någon kontraindikation för administrering av levande vacciner.

Sannolikheten för infektion vid ersättningsbehandling med hydrokortison bör inte vara högre, men alla infektioner ska tas på allvar och steroider med stressdosering sätts in tidigt (se avsnitt 4.2). Patienter med binjurebarksinsufficiens löper risk att drabbas av livshotande akut binjurebarksvikt vid en infektion, varför vaksamheten på infektioner ska vara hög och specialistråd sökas tidigt.

Biverkningar av ersättningsbehandling med kortikosteroider

De flesta biverkningarna av kortikosteroider är relaterade till dosens storlek och behandlingstidens längd. Biverkningar är därför mindre sannolika när kortikosteroider används som ersättningsbehandling. För alla patienter som lider av biverkningar ska under- och/eller överdosering övervägas, och forskrivare bör utreda orsaken till biverkningarna samt öka eller minska dosen.

Höga (suprafysiologiska) doser av hydrokortison kan orsaka förhöjt blodtryck, salt- och vätskeretention och ökad utsöndring av kalium. Långtidsbehandling med högre än fysiologiska doser av hydrokortison kan leda till kliniska symtom som liknar dem vid Cushings syndrom, med ökad fetma, bukfetma, hypertoni och diabetes, och kan därmed leda till ökad risk för hjärt-kärlsjukdom och mortalitet

Patienterna ska informeras om tecken på diabetes och om att de måste söka läkarhjälp om dessa tecken uppstår. Alla glukokortikoider ökar kalciumutsöndringen och minskar benomsättningen. Långvarig ersättningsbehandling med glukokortikoider kan därför reducera bentätheten (se avsnitt 4.8). Den lägsta steroiddos som ger lämplig respons hos den enskilda patienten ska användas.

Patienterna och/eller deras vårdare ska informeras om de potentiellt allvarliga psykiatriska biverkningarna eufori, mani, psykos med hallucinationer och delirium som har setts hos vuxna patienter vid

ersättningsbehandling med hydrokortison (se avsnitt 4.8). Symtomen uppstår vanligtvis inom några få dagar eller veckor efter behandlingsstarten. Risken kan vara högre vid höga doser/systemisk exponering (se även avsnitt 4.5), även om dosnivån inte gör det möjligt att förutsäga reaktionens debut, typ, svårighetsgrad eller varaktighet. De flesta biverkningar går tillbaka antingen efter att dosen reducerats eller behandlingen satts ut, men specifik behandling kan behövas. Patienter/vårdare ska uppmanas att söka vård om oroväckande psykologiska symtom utvecklas, särskilt om depression eller självmordstankar misstänks. Patienter/vårdare ska även vara uppmärksamma på möjliga psykiska störningar som kan uppträda antingen under eller omedelbart efter en stegvis dosreducering/utsättning av systemiska steroider, även om dessa reaktioner är sällsynta.

Kortikosteroider kan orsaka tillväxthämning hos barn och ungdomar, något som kan vara irreversibelt. Behandlingen ska begränsas till lägsta möjliga dos för att nå önskat kliniskt svar, och när dosminskning är möjlig ska den ske stegvis. Kraftig viktökning med minskad längdtillväxt eller andra symtom eller tecken på Cushings syndrom tyder på för höga doser av glukokortikoidersättning. Barn måste genomgå täta kontroller av tillväxt, blodtryck och allmänt välbefinnande.

Sällsynta fall av anafylaktoida reaktioner har inträffat hos patienter som får kortikosteroider, särskilt hos patienter som tidigare haft allergiska reaktioner mot läkemedel (se avsnitt 4.8).

Synrubbing

Synrubbing kan förekomma vid systemisk och lokal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom som dimsyn eller andra synrubbingar ska remiss till oftalmolog övervägas för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar som central serös korioretinopati, som har rapporterats efter användning av systemiska och lokala kortikosteroider.

Sköldkörtelfunktion

Patienter med binjurebarksinsufficiens ska övervakas med avseende på sköldkörteldysfunktion eftersom både hypotyreoidism och hypertyreoidism kan påverka exponeringen av administrerat hydrokortison påtagligt.

Tyreotoxisk periodisk paralys kan inträffa hos patienter med hypertyreos och med hydrokortisoninducerad hypokalemi. Tyreotoxisk periodisk paralys ska misstänkas hos patienter som behandlas med hydrokortison och uppvisar tecken eller symtom på muskelsvaghet, särskilt hos patienter med hypertyreos.

Om tyreotoxisk periodisk paralys misstänks ska kaliumnivåerna i blodet omedelbart övervakas och hanteras på ett adekvat sätt för att säkerställa att kaliumnivåerna i blodet återgår till det normala.

Hypertrofisk kardiomyopati har rapporterats efter administrering av hydrokortison till prematurt födda spädbarn och därför ska lämplig diagnostisk utvärdering och övervakning av hjärtats funktion och struktur utföras.

Mineralkortikoidersättning

Behandling av primär binjurebarksinsufficiens motiverar ofta tillägg av en mineralkortikoid.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Hydrokortison metaboliseras av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig administrering av läkemedel som hämmar eller inducerar CYP3A4 kan därför leda till oönskade förändringar av

hydrokortisonkoncentrationen i serum med risk för negativa reaktioner, särskilt akut binjurebarksinsufficiens. När sådana läkemedel används kan dosjusteringar förväntas och patienterna ska övervakas noga.

Läkemedel som inducerar CYP3A4 och eventuellt kräver högre dos hydrokortison är bland annat följande:

- antiepileptika: fenytoin, karbamazepin och oxkarbazepin
- antibiotika: rifampicin och rifabutin
- barbiturater som fenobarbital och primidon
- antiretrovirala läkemedel: efavirenz och nevirapin
- växtbaserade läkemedel, exempelvis johannesört

Läkemedel/substanser som hämmar CYP3A4 och eventuellt kräver lägre dos hydrokortison är bland annat följande:

- antimykotika: itraconazol, posakonazol och vorikonazol
- antibiotika: erytromycin och claritromycin
- antiretrovirala läkemedel: ritonavir
- grapefruktjuice
- lakrits

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas om inte nyttan överväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, i vilket fall patienterna ska övervakas för systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Farmakodynamiska interaktioner

Protrombintiden ska kontrolleras ofta hos patienter som får kortikosteroider och kumarinantikoagulantia samtidigt på grund av rapporter om förändrat svar på dessa antikoagulantia. Studier har visat att den effekt som vanligen uppkommer vid tillägg av kortikosteroider är potentiering av antikoagulationssvaret på kumariner.

När kortikosteroider administreras samtidigt med kaliumreducerande diuretika ska patienterna observeras noggrant för utveckling av hypokalemi.

Dessutom kan kortikosteroider påverka nitroblått tetrazolium-testet för bakteriell infektion och ge falska negativa resultat.

Acetylsalicylsyra ska användas med försiktighet tillsammans med kortikosteroider vid hypoprotrombinemi. Det finns en ökad risk för gastrointestinal blödning och ulceration när kortikosteroider ges med acetylsalicylsyra och NSAID-läkemedel, även om topikala NSAID-läkemedel generellt inte interagerar med kortikosteroider. Njurclearance av salicylater är förhöjd vid behandling med kortikosteroider och steroidutsättning kan leda till salicylatförgiftning.

De önskade effekterna av hypoglykemiska läkemedel såsom insulin motverkas av kortikosteroider.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hydrocortisone Activase kan användas under graviditet. Det finns inget som tyder på att ersättningsbehandling med hydrokortison hos gravida kvinnor med binjurebarksinsufficiens har negativa effekter på mor och/eller foster. Obehandlad binjurebarksinsufficiens under graviditet har negativa effekter på både mor och foster. Därför är det viktigt att fortsätta behandlingen under graviditet.

Hydrokortisondosen ska övervakas noga under graviditet hos kvinnor med binjurebarksinsufficiens.

Individuell anpassning av dosen efter det kliniska svaret rekommenderas.

Hydrokortison passerar över placenta. Hydrokortison metaboliseras företrädesvis av placentalt 11 β HSD2 till inaktivt kortison, vilket minskar den fetala exponeringen.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter av kortikosteroider (se avsnitt 5.3).

Amning

Hydrokortison utsöndras i bröstmjöl. Det är osannolikt att de hydrokortisondoser som används vid ersättningsbehandling har någon kliniskt signifikant inverkan på barnet. Hydrokortison som ersättningsbehandling kan användas under amning.

Fertilitet

Patienter med binjurebarksinsufficiens har visats ha minskad paritet, vilket sannolikt beror på den underliggande sjukdomen, men det finns ingen indikation på att hydrokortison i de doser som används vid ersättningsbehandlingen påverkar fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Hydrokortison ges som ersättningsbehandling i syfte att återställa normala kortisolnivåer.

Biverkningsprofilen vid behandling av binjurebarksinsufficiens går därför inte att jämföra med den för andra sjukdomar som kräver mycket högre doser av orala eller parenterala glukokortikoider. Biverkningar hos patienter med binjurebarksinsufficiens som behandlas med fysiologiska nivåer av hydrokortison är huvudsakligen relaterade till över- eller underdosering (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

I den vetenskapliga litteraturen har följande biverkningar rapporterats hos vuxna patienter som använt andra hydrokortisonläkemedel när dessa givits som ersättningsbehandling vid binjurebarksinsufficiens, med ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem enligt MedDRA	Frekvens: ingen känd frekvens
Psykiatriska sjukdomar	Psykos med hallucinationer och delirium Mani Eufori
Hjärtat	hypertrofisk kardiomyopati hos prematurt födda spädbarn
Magtarmkanalen	Gastrit Illamående
Njur- och urinvägssjukdomar	Hypokalemisk alkalos
Undersökningar	Viktökning

Det är känt att användning av glukokortikoider med högre doser och för andra indikationer än ersättningsbehandling för binjurebarksinsufficiens kan leda till följande biverkningar (utan kända frekvenser):

Immunsystemsjukdomar

Aktivering av infektion (tuberkulos, svamp- och virusinfektioner inklusive herpes), överkänslighet

Endokrina systemet

Induktion av glukosintolerans eller diabetes mellitus

Metabolism och nutrition

Natrium- och vätskeretention och ödemtendens, hypertoni, hypokalemi

Psykiatriska sjukdomar

Eufori, psykos, sömnlöshet

Ögon

Ökat intraokulärt tryck och katarakt

Magtarmkanalen

Dyspepsi och försämring av sedan tidigare befintligt magsår

Sjukdomar i hud och subkutan vävnad

Cushing-liknande symtom, striae, ekkymos, akne, hirsutism, försämrade sårhelningar

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Osteoporos med spontana frakturer och muskelsvaghet

Pediatrisk population

Hydrokortison har använts i mer än 60 år för pediatrika patienter med en säkerhetsprofil som liknar den för vuxna. I historiska kohorter med vuxna som behandlats för CAH sedan barndomen har man konstaterat reducerad bentäthet och ökad frakturefrekvens samt tillväxthämning (se avsnitt 4.4). Det är oklart om detta har samband med hydrokortisonbehandling med gällande behandlingsregimer.

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: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Rapporter om akut toxicitet och/eller dödsfall efter överdosering av hydrokortison är sällsynta. Det finns ingen antidot.

Behandling är troligen inte indicerad för reaktioner på grund av kronisk förgiftning såvida inte patienten lider av en sjukdom som gör honom/henne ovanligt känslig för negativa effekter av hydrokortison. Symtomatisk behandling ska sättas in efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: kortikosteroider för systemiskt bruk; glukokortikoider. ATC-kod: H02AB09

Verkningsmekanism

Hydrokortison är en glukokortikoid. Glukokortikoider är binjurebarkssteroider, såväl naturligt förekommande som syntetiska, som snabbt tas upp i kroppen från magtarmkanalen.

Farmakodynamisk effekt

Hydrokortison antras vara den viktigaste kortikosteroid som utsöndras av binjurebarken. Naturligt förekommande glukokortikoider (hydrokortison och kortison), som även har saltretinerande egenskaper, används som ersättningsbehandling vid brist på binjurebarkshormoner. De används också på grund av sin kraftiga antiinflammatoriska verkan vid sjukdomar i många organsystem. Glukokortikoider har djupgående och varierande metabola effekter. Dessutom modifierar de kroppens immunsvär på olika stimuli.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption/distribution

Hydrokortison absorberas snabbt i magtarmkanalen och 90 % eller mer av läkemedlet binds reversibelt till protein.

Två proteinfraktioner binder hydrokortison. Den ena, kortikosteroidbindande globulin, är ett glykoprotein och den andra är albumin.

Metabolism

Hydrokortison elimineras fullständigt genom metabolisering av enzymerna 11 β HSD typ-1 och typ-2 och CYP3A4 i lever och perifer vävnad till hydrogenerade och nedbrutna former som tetrahydrokortison och tetrahydrokortisol.

Eliminering

Metaboliterna utsöndras i urinen, huvudsakligen konjugerade som glukuronider, tillsammans med en väldigt liten del oförändrat hydrokortison. Den terminala halveringstiden för hydrokortison är cirka 1,5 timmar.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har utförts med patienter som har nedsatt njurfunktion. En liten mängd kortisol utsöndras oförändrad i urinen (< 0,5 % av den dagliga produktionen), vilket betyder att kortisol inte elimineras fullständigt genom metabolisering. Eftersom svårt nedsatt njurfunktion kan påverka läkemedel som elimineras fullständigt via metabolisering, kan dosjustering behövas.

Nedsatt leverfunktion

Ingen studier har utförts med patienter som har nedsatt leverfunktion. Uppgifter i litteraturen om hydrokortison stödjer att ingen dosjustering krävs vid lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Vid allvarligt nedsatt leverfunktion minskar den funktionella levermassan och därmed metaboliseringskapaciteten för hydrokortison. Detta kan kräva dosanpassningar.

Pediatrisk population

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för barn och ungdomar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurförsök har visat att prenatal exponering för mycket höga doser av glukokortikoider kan orsaka missbildningar (kluven gom, missbildningar av skelettet). Djurstudier har också visat att prenatal exponering för höga doser av glukokortikoider (men lägre än teratogena doser) kan ha samband med ökad risk för intrauterin tillväxthämning, hjärt-kärlsjukdom i vuxen ålder och permanenta förändringar av glukokortikoidreceptorernas täthet, omsättningen av neurotransmittorer och beteende.

I prekliniska studier sågs effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Majsstärkelse

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blisterförpackningar: 5 år
HDPE-behållare: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av PVC/aluminium som innehåller 30 eller 100 tabletter per kartong.

HDPE-behållare med HDPE-lock (30 st.).
HDPE-behållare med HDPE-lock (100 st.).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Activase Pharmaceuticals Ltd
11 Boumpoulinas
1060 Nicosia, Cypern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

58580

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2019-05-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-07