

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Ovesterin 0,5 mg vagitorier

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 vagitorium innehåller 0,5 mg estriol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Vagitorium

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling vid vaginala östrogenbristsymtom:

- Behandling av symtom på vaginal atrofi som orsakats av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor.

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

1 vagitorium dagligen under de första veckorna (maximalt 4 veckor) varefter dosen gradvis reduceras i takt med lindring av symtomen tills en underhållsdos (t.ex. 1 vagitorium 2 gånger i veckan) uppnås.

Glömd dos ska appliceras så snart som möjligt. Dubblering av dos ska undvikas.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

För Ovesterin vagitorier, där den systemiska exponeringen för estriol håller sig nära normala postmenopausala värden vid applicering 2 gånger per vecka, rekommenderas inte tillägg av gestagen (se även avsnitt 4.4).

Hos kvinnor som inte använder hormonell substitutionsbehandling eller hos kvinnor som byter från kontinuerlig kombinerad hormonell substitutionsbehandling, kan behandling med Ovesterin påbörjas vilken dag som helst. Kvinnor som byter från cyklisk hormonell substitutionsbehandling bör starta Ovesterin-behandlingen en vecka efter avslutad cykel.

Administreringsätt

Ovesterin vagitorier införes djupt i slidan (lämpligen i samband med sänggåendet).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Pågående eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t ex endometriecancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi

- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos eller lungemboli)
- Kända trombofili sjukdomar (t ex protein C-, protein S- eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t ex angina, hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom ska HRT endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Kunskap kring riskerna förknippade med HRT i behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk-balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

Ovesterin vagitorier ska inte kombineras med östrogenpreparat för systemisk behandling, eftersom studier vad gäller säkerhet och risker vid östrogenkoncentrationer som uppnås vid kombinationsbehandling saknas.

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan hormonell substitutionsbehandling (*Hormone Replacement Therapy*; HRT) inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inkluderande uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller sjuksköterska/barnmorska (se ”Bröstcancer” nedan). Kontroller, inklusive lämpliga bildåtergivningsverktyg som t ex mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Behandling med Ovesterin vagitorier skall inte förskrivas för en längre period än 1 år utan förnyad allmänmedicinsk/gynekologisk bedömning om fortsatt behandling.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling ska patienten övervakas speciellt. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd i sällsynta fall kan återkomma eller förvärras vid behandling med Ovesterin:

- Leiomyom (uterin fibroid) eller endometrios
- Riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t ex första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdom (t ex leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros.

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av tillstånd, som återfinns under kontraindikationer samt i följande situationer:

- Gulsot (ikterus) eller vid försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet.

Endometriehyperplasi och -carcinom

- För kvinnor med intakt uterus är risken för endometriehyperplasi och endometriecancer ökad när enbart systemiskt östrogen ges under lång tid
- För Ovesterin vagitorier, där den systemiska exponeringen för estriol håller sig nära normala postmenopausala värden vid applicering 2 gånger per vecka, rekommenderas inte tillägg av gestagen.
- Säkerheten för endometriet vid långtidsbehandling (över ett år) eller upprepad behandling med vaginalt administrerat östrogen är inte fastställd. Därför ska behandlingen, ses över minst en gång om året vid upprepad behandling.
- Behandling med enbart östrogen kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i kvarvarande endometrioshärdar. Därför rekommenderas försiktighet vid behandling av kvinnor som har genomgått hysterektomi på grund av endometrios, särskilt om det finns kvarvarande endometrios.
- Om blödning eller stänklödning uppträder någon gång under behandlingen ska orsaken utredas, vilket kan innefatta endometriebiopsi för att utesluta malignitet i endometriet.

För att förhindra stimulering av endometriet bör inte den dagliga dosen Ovesterin överstiga 1 applicering (0,5 mg estriol). Högsta rekommenderade dos bör inte heller användas under mer än några veckor (högst 4 veckor). En epidemiologisk studie har visat att små doser oral estriol, men inte doser som administreras i slidan, som används under lång tid kan öka risken för endometriecancer. Risken ökade med fortsatt behandling och försvann ett år efter att behandlingen avslutats. Den ökade risken gällde främst mindre invasiva och starkt differentierade tumörer.

*Följande risker har satts i samband med **systemisk** HRT och gäller i mindre utsträckning Ovesterin vagitorier där den systemiska exponeringen för estriol håller sig nära normala postmenopausala värden vid applicering 2 gånger per vecka. De bör dock beaktas vid långvarig eller upprepad användning av detta läkemedel.*

Bröstcancer

Epidemiologiska belägg från en stor metaanalys tyder på att det inte finns någon ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som inte tidigare haft bröstcancer och tar en låg dos vaginalt applicerade östrogener. Det är okänt om en låg dos vaginala östrogener stimulerar till återfall i bröstcancer.

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Äggstockscancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Hos kvinnor som tar **systemisk** HRT med enbart östrogen, finns enligt epidemiologiska belägg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling.

Venös tromboembolisk sjukdom

Systemisk HRT är förenad med en 1,3-3 gånger ökad risk för venös tromboembolism (VTE) d.v.s. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8).

Kvinnor med känd trombofili har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Risikfaktorer för VTE omfattar användning av östrogen, hög ålder, större kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI>30 kg/m²), graviditet/tiden efter förlossning, SLE (systemisk lupus erythematosus) och cancer. Det råder ingen konsensus om betydelsen av åderbräck i samband med VTE.

Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder för att förhindra VTE noggrant övervägas. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation, rekommenderas uppehåll i substitutionsbehandlingen 4-6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting som har haft trombos i ung ålder, kan erbjudas screening efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofili defekter identifieras i en screening). Om en trombofili defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar, eller om defekten är svår (t.ex. brist på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination av defekter) är HRT kontraindicerat.

Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som kroniskt behandlas med antikoagulantia.

Om VTE utvecklas efter att behandlingen påbörjats bör Ovesterin sättas ut. Patienten ska uppmanas att kontakta läkare vid symtom som kan tyda på VTE (t ex vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärllssjukdom

Behandling med enbart östrogen

I randomiserade kontrollerade studier har ingen ökad risk för kranskärllssjukdom observerats hos kvinnor vars livmoder avlägsnats och som behandlas med enbart **systemiskt** östrogen.

Ischemisk stroke

Systemisk behandling med enbart östrogen är förenad med en upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tid sedan menopaus. Den generella risken för stroke är dock starkt åldersberoende och därmed ökar den totala risken för stroke hos kvinnor som får HRT med åldern (se avsnitt 4.8).

Samtidig användning av hepatit C-läkemedel

Under kliniska prövningar med en kombinationsregim av läkemedlen ombitasvirhydrat/paritaprevirhydrat/ritonavir med eller utan dasabuvir var ALT-ökningar på över 5 gånger det övre gränsvärdet för det normala (ULN) betydligt oftare förekommande hos kvinnliga patienter som använde läkemedel innehållande etinylestradiol. Hos kvinnor som använder andra östrogener än etinylestradiol, såsom estradiol, estriol och konjugerade östrogener, var förekomsten av förhöjt ALT ungefär lika vanligt som hos de som inte fick östrogener. På grund av det begränsade antalet patienter som tar dessa andra östrogener bör emellertid försiktighet iakttas vid samadministrering med en kombinationsregim av läkemedlen ombitasvirhydrat/paritaprevirhydrat/ritonavir med eller utan dasabuvir. (Se avsnitt 4.5).

Andra tillstånd

- Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.
- Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under östrogen- eller hormonersättningsterapi, eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma som kan leda till pankreatit har rapporterats vid östrogenbehandling för detta tillstånd.
- Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt eller förvärvat angioödem.
- Östrogener ökar mängden tyroxinbindande globulin (TBG) vilket medför ökade nivåer av cirkulerande totalt tyroideahormon, mätt som proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller radioimmunoassay) och T3-nivåer (mätt med radioimmunoassay). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är oförändrade. Andra bindningsproteiner kan vara förhöjda i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras inte. Andra plasmaproteiner kan öka (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).
- Användning av HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kombinerad- eller enbart östrogen HRT kontinuerligt efter 65 års ålder.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av den vaginala administreringen och den minimala systemiska absorptionen är det osannolikt att några kliniska relevanta interaktioner med andra läkemedel uppstår med Ovesterin. Interaktioner med andra lokalt applicerade vaginala behandlingar ska emellertid beaktas.

Under kliniska prövningar med en kombinationsregim av läkemedlen ombitasvirhydrat/paritaprevirhydrat/ritonavir med eller utan dasabuvir var ALT-ökningar på över 5 gånger det övre gränsvärdet för det normala (ULN) betydligt oftare förekommande hos kvinnliga patienter som använde läkemedel innehållande etinylestradiol. Hos kvinnor som använder andra östrogener än etinylestradiol, såsom estradiol, estriol och konjugerade östrogener, var förekomsten av förhöjt ALT ungefär lika vanligt som hos de som inte fick östrogener. På grund av det begränsade antalet patienter som tar dessa andra östrogener bör emellertid försiktighet iaktas vid samadministrering med en kombinationsregim av läkemedlen ombitasvirhydrat/paritaprevirhydrat/ritonavir med eller utan dasabuvir. (Se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Ovesterin är inte indicerat under graviditet.

Om graviditet inträffar under behandling med Ovesterin, ska behandlingen snarast avbrytas. De flesta epidemiologiska studierna har till dags dato inte visat några negativa effekter eller skador på foster när gravida kvinnor av misstag behandlats med östrogen.

Amning

Ovesterin är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ovesterin har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Inga data från kliniska prövningar finns tillgängliga för Ovesterin.

Biverkningar med estriol brukar rapporteras hos 3-10 % av dem som behandlas. De är ofta övergående och kan vara ett tecken på att dosen är för hög.

Cirka 5-10 % av behandlade patienter kan förväntas uppleva lokal irritation.

Från litteraturen samt från säkerhetsrapporter har följande biverkningar rapporterats med Ovesterin:

Biverkningar listas nedan enligt organsystem och frekvens.

Tabell över biverkningar

Följande klassificering har använts för att ange frekvenser:

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)

Organsystem	Frekvens	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Vätskeretention
Magtarmkanalen	Ingen känd frekvens	Illamående
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	Dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	Spänningskänsla och ömhet i brösten Postmenopausal blödning (se avsnitt 4.4) Brännande känsla i genitalierna Brännande känsla i vulva och vagina
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens	Irritation vid administreringsstället Influensaliknande symtom

Klasseffekter vid systemisk HRT

Följande risker har förknippats med systemisk HRT och gäller i mindre utsträckning Ovesterin vagitorier där den systemiska exponeringen för estriol håller sig nära normala postmenopausala värden vid applicering 2 gånger per vecka.

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Användning av **systemisk** HRT har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

En metaanalys av 52 epidemiologiska studier visade på en ökad risk för ovarialcancer hos kvinnor som får systemisk HRT jämfört med kvinnor som aldrig fått HRT (RR 1,43; 95 % KI 1,31–1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som får HRT i 5 år ger detta cirka 1 extra fall per 2 000 användare. Av 50–54-åriga kvinnor som inte får HRT diagnostiseras cirka 2 kvinnor av 2 000 med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

Systemisk HRT är förenad med en 1,3-3 gånger ökad relativ risk för venös tromboembolism (VTE), d.v.s. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av användning med HRT (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studierna presenteras nedan:

WHI Studier - Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare
Enbart östrogen (oralt)*			
50-59	7	1,2 (0,6-2.4)	1 (-3 – 10)

* Studie på kvinnor utan livmoder

Risk för ischemisk stroke

- Användningen av systemisk HRT är förknippad med upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke ökar inte under användning av HRT.
- Den relativa risken är inte beroende av ålder eller av behandlingstidens längd, men då baslinjerisken är starkt åldersberoende, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med stigande ålder (se avsnitt 4.4).
-

WHI studierna kombinerade - Adderad risk av ischemisk stroke* över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 HRT användare över 5 års tid
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*Ingen skillnad gjordes mellan ischemisk och hemorragisk stroke

Lokal irritation kan förekomma i form av värmekänsla och/eller klåda i början av behandlingen då slemhinnorna i vagina fortfarande är atrofiska.

Andra biverkningar har rapporterats vid **systemisk** östrogen-gestagenbehandling.

- östrogenberoende benign eller malign tumör, t ex endometriecancer. För ytterligare information, se avsnitt 4.3 och 4.4.
- gallblåsesjukdom
- hudförändringar såsom kloasma, erytema multiforme, erytema nodosum och vaskulär purpura
- troligt demens efter 65 års ålder (se avsnitt 4.4).

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

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

Toxiciteten för estriol är mycket låg. Överdosing av Ovesterin vagitorier vid vaginal applikation är knappast trolig. Skulle stora mängder ändå doseras kan symtom såsom illamående, kräkningar och vaginalblödning uppträda hos kvinnor. Inget specifikt motgift är känt. Vid behov kan symtomatisk behandling ges.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: östrogener, ATC-kod: G03CA04.

Verkningsmekanism

Ovesterin innehåller det naturliga kvinnliga hormonet estriol. Till skillnad från andra östrogener är estriol korttidsverkande. Det ersätter minskad östrogenproduktion. Vid vaginal atrofi normaliserar vaginalt applicerat estriol det urogenitala epitelet och hjälper till att återställa den normala mikrofloran och vaginas fysiologiska pH.

Behandling vid vaginala östrogenbristsymtom: Vaginalt applicerat östrogen lindrar symtom på vaginal atrofi som orsakats av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor.

Klinisk effekt och säkerhet

Information från de kliniska prövningarna:

- Förbättring av vaginalsymtomen uppträdde under den första behandlingsmånaden.
- Vaginalblödning i samband med avslutad behandling med Ovesterin är sällsynt.
- Risken för ökad densitet i mammografiska bilder är lägre med estriol än med medelpotent östrogen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vaginalt applicerat estriol säkerställer bästa tillgänglighet på verkningsstället. Estriol absorberas dessutom i blodcirkulationen, vilket avspeglas i de kraftigt förhöjda plasmanivåerna av okonjugerad estriol.

Distribution

Maximala plasmakoncentrationer uppnås 1-2 timmar efter applicering. Efter administrering av 0,5 mg estriol i slidan är $C_{\max}$ ca 100 pg/ml, $C_{\min}$ ca 25 pg/ml och C_{average} ca 70 pg/ml. Efter en 3 veckors daglig dos om 0,5 mg estriol i slidan minskar estriols C_{average} till ca 40 pg/ml.

I en klinisk studie, där mätning utfördes 12 timmar efter administrering, var medianplasmanivåerna efter administrering av estriol kräm i 12 veckor 8,5 pg/ml (kvartilavstånd [IQR] 3,3-24,3). Efter en median på 21 månader (IQR 9,2-38,4) med administrering tre gånger i veckan, var medianserumnivåerna av estriol i gruppen som fick kronisk behandling 5,5 pg/ml (IQR, 1,9-10,2).

Metabolism

Cirka 90 % av estriol är bundet till albumin. Till skillnad från andra former av östrogen sker knappast någon bindning till SHBG.

Metabolismen av estriol består i princip av konjugering och dekonjugering under enterohepatisk cirkulation.

Eliminering

Elimineringen sker gradvis. Halveringstiden för eliminationen för estriol är 9-10 timmar.

Av den totala koncentrationen i plasma är 80 % konjugerat. Estriol utsöndras huvudsakligen via urinen efter konjugering, både direkt och indirekt efter enterohepatisk cirkulation. Endast en liten del ($\pm 2\%$) utsöndras via faeces, huvudsakligen som icke konjugerat estriol.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De toxikologiska egenskaperna hos estriol är väl kända. Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Härdfett med tillsatser (makrogolstearyleter och glycerylricinoleat).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vagitorerna förpackas i blister av PVC/PE plast.

15 st

30 st

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10048

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1984-02-03/2006-07-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-02