

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Syntocinon 8,3 mikrogram/ml injektions- och infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ampull med 1 ml injektions- och infusionsvätska innehåller 8,3 mikrogram oxytocin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Injektions- och infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning med ett pH på 3,7–4,3, en densitet på 0,995–1,005 g/ml och en osmolaritet på cirka 196 mOsm/kg

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Inledning av förlossning vid överburenhet, för tidig vattenavgång, eklampsi, preeklampsi, intrauterin fosterdöd. Primär och sekundär värksvaghet. Abortinduktion och vid spontan abort i tidig fas av graviditeten, för att underlätta utrymningen av uterus och påskynda efterförloppet. I placentaskiftet (t ex placentablödningar, subinvolutio uteri).

4.2 Dosering och administreringssätt

Inledning av förlossning: Intravenös (i.v.) droppinfusion har den stora fördelen, att värkarbetet kan kontrolleras kontinuerligt, så att den minsta nödvändiga dosen av Syntocinon kommer till användning. För inledning av förlossning och vid värksvaghet ges intravenöst dropp med 0,2 ml Syntocinon 8,3 mikrogram/ml (5 IE) per 100 ml 5% glukoslösning (till patienter som bör undvika infusion med natriumklorid) eller fysiologisk koksaltlösning 0,9%. För att säkerställa homogen blandning, bör flaskan eller påsen vändas upp och ner flera gånger innan användning. Initial dropphastighet: 2-8 droppar/min (0,1-0,4 ml/minut.). Under noggrann kontroll av värkfrekvensen, värkarnas längd och fosterljuden ökas infusionshastigheten med minst 20 minuters intervall (maximal infusionshastighet 40 droppar/minut = 2 ml/minut) tills uterus reagerar på önskat sätt. Oxytocininfusionen bör avbrytas genast om uterin hyperaktivitet eller fosterpåverkan inträffar. Inträffar ej regelbundna värkar efter infusion av totalt 8,3 mikrogram Syntocinon, bör försöket att inleda förlossning avbrytas och eventuellt upprepas påföljande dag.

Vid abort (vakuumexeres): 1,0 ml Syntocinon 8,3 mikrogram/ml som intravenös infusion (1,0 ml spädd i fysiologisk koksaltlösning och administrerad som en intravenös droppinfusion eller helst via en infusionspump med variabel dropptakt under 5 minuter).

6 ml Syntocinon 8,3 mikrogram/ml i 500 ml 5% glukoslösning infunderas intravenöst under utrymningen, med början när cervix dilaterats till Hegar nr 8. Under operationen tillämpas maximal infusionshastighet, d.v.s. ca 15 ml/minut. Efter operationens avslutande reduceras dropphastigheten till

ca 120 droppar/minut. Denna dropptakt bibehålles tills hela mängden infunderats. Om smärtsamma uteruskontraktioner uppstår, bör droppakten minskas eller infusionen tillfälligt avbrytas.

I placentarskiftet (t ex vid placentablödning, subinvolutio uteri) kan Syntocinon ges intramuskulärt eller intravenöst (0,6-2,0 ml Syntocinon 8,3 mikrogram/ml). 1,0 ml Syntocinon 8,3 mikrogram/ml som intravenös infusion (1,0 ml spädd i fysiologisk koksaltlösning och administrerad som en intravenös droppinfusion eller helst via en infusionspump med variabel dropptakt under 5 minuter).

Vid kejsarsnitt: 1,0 ml Syntocinon 8,3 mikrogram/ml som intravenös infusion (1,0 ml spädd i fysiologisk koksaltlösning och administrerad som en intravenös droppinfusion eller helst via en infusionspump med variabel dropptakt under 5 minuter) efter barnets födelse.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Inga data finns tillgängliga för pediatriska patienter.

Äldre

Inga data finns tillgängliga för äldre patienter (65 år och äldre).

Nedsatt njurfunktion

Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion.

Patienter med nedsatt lever- och njurfunktion kan behöva dosreduktion eller längre dosintervall (se även avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

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

Syntocinon är kontraindicerat i alla situationer där det finns anledning att förhindra värkarbete och/eller vaginal förlossning:

- mekaniska hinder för vaginal förlossning (t ex disproportion mellan huvud och bäcken, lägesanomalier),
- hypertona värkar,
- placenta previa och vasa previa,
- placentaavlossning,
- navelsträng en virad runt halsen eller navelsträngsframfall,
- extra utspänd uterus eller försämrade motståndskraft mot uterusruptur som vid flerbördsgraviditet,
- polyhydramnios,
- flerbördsgraviditet,
- ärr från tidigare större operation i uterus t.ex kejsarsnitt.

Syntocinon får inte ges inom 6 timmar efter att vaginala prostaglandiner administrerats (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Vid tidigare kejsarsnitt eller annat kirurgiskt ingrepp på uterus.

Inledning av förlossning med oxytocin bör endast ske när så är strikt medicinskt indicerat och då på sjukhus och under sakkunnig medicinsk ledning.

Syntocinon skall inte ges under längre tid till patienter med oxytocinresistent värksvaghet, allvarlig preeklampsk toxemi eller allvarlig kardiovaskulär sjukdom.

Syntocinon skall inte ges som en i.v. bolusinjektion eftersom det kan orsaka en kortvarig hypotension åtföljt av rodnad och reflextakykardi.

Kardiovaskulär sjukdom

För att undvika signifikanta förändringar i blodtryck och hjärtfrekvens skall Syntocinon ges med försiktighet till patienter som har predisposition för myokardiell ischemi beroende på en bakomliggande kardiovaskulär sjukdom (såsom hypertrofisk kardiomyopati, klaffsjukdom och/eller ischemisk hjärtsjukdom inkluderande kranskärssjukdom).

QT-syndrom

Syntocinon skall ges med försiktighet till patienter med känt förlängt QT-syndrom eller relaterade symtom och till patienter som tar läkemedel med känd effekt att förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5).

Syntocinon (oxytocin) som ges för inledning och stimulering av förlossning:

- Får endast administreras som i.v. droppinfusion.
- **Fosterpåverkan:** för höga doser kan ge upphov till följande komplikationer: fosterpåverkan (fosterbradykardi, mekoniumfärgat fostervatten, fosterasfyxi), hypertont uterus, tetaniska uteruskontraktioner, uterusruptur. Noggrann kontroll är viktig (fosterljud, om möjligt tokometri, kontroll av värkarbetet, blodtryck) så att dosering kan anpassas till individuell respons. Hos patienter med kardiovaskulär sjukdom bör infusionsvolymen hållas låg genom användning av en mera koncentrerad lösning.
- Särskilda försiktighetsåtgärder krävs vid gränsfall till bäckenförträngning, sekundär värksvaghet, lätt till måttlig grad av graviditetsinducerad hypertoni, och hos patienter över 35 år med tidigare kejsarsnitt i nedre delen av uterus.
- **Disseminerad intravaskulär koagulation:** när värkarbete inducerats med läkemedel som ger ökad livmodertonus, kan i sällsynta fall risken för Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC) efter förlossning öka. Risken är kopplad till framkallande av värkar i sig, och inte till någon substans. Denna risk ökar särskilt om kvinnan har ytterligare riskfaktorer för DIC, såsom ålder över 35 år, komplikationer (graviditetsdiabetes, hypertoni, hypothyreos) under graviditet och en gestationsålder över 40 fullgångna graviditetsveckor. Risken kan dessutom öka ytterligare hos dessa kvinnor i samband med igångsättande av förlossningsarbete (avsnitt 4.8). Hos dessa kvinnor ska därför försiktighet iakttas vid användandet av oxytocin eller alternativa läkemedel. Behandlande läkare skall vara uppmärksam på tecken på DIC. Direkt efter förlossningen ska kvinnor med ovanstående riskfaktorer övervakas noga med avseende på kliniska symtom på DIC, t ex blödning och ökad trombosrisk.

Intrauterin fosterdöd

Vid fosterdöd *in utero*, och/eller vid närvaro av mekoniumfärgat fostervatten, ska kraftigt värkarbete undvikas eftersom det kan orsaka fostervattenemboli.

Vattenintoxikation

Eftersom oxytocin har en lätt antidiuretisk effekt, kan långvarig intravenös administrering med höga doser och stora volymer vätska (t ex vid spontan eller inducerad abort och behandling av postpartumblödningar) orsaka vattenintoxikation med hyponatremi. Den antidiuretiska effekten tillsammans med administrering av intravenös vätska kan orsaka hypervolemi med en hemodynamisk form av akut lungödem utan hyponatremi. För att undvika sällsynta komplikationer, måste följande försiktighetsåtgärder iakttas när höga doser av oxytocin ges under en längre tid: en elektrolytinhållande spädningsvätska ska användas (ej dextros), infusionsvolymen ska hållas låg (genom infusion av oxytocin med en högre koncentration än rekommenderat vid induktion eller utdragen förlossningen). Vätskebalans och elektrolyter i serum skall kontrolleras. Intag av dryck kan

behöva begränsas. Vid behov av intravenös vätskebehandling ska som regel lösningar vars natriumkoncentration är nära den i plasma (130-154 mmol/L) användas för att minska risken för iatrogen hyponatremi.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet bör iakttas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion pga. eventuell vattenretention och eventuell ackumulering av oxytocin (se avsnitt 5.2).

Parenteralt administrerat oxytocin har associerats med anafylaktiska/anafylaktioida reaktioner och även angioödem (se avsnitt 4.3).

Anafylaxi hos kvinnor med latexallergi

Det har rapporterats om anafylaxi efter administrering av oxytocin hos kvinnor med känd latexallergi. På grund av den befintliga strukturella homologin mellan oxytocin och latex kan latexallergi/-intolerans vara en viktig predisponerande riskfaktor för anafylaxi efter administrering av oxytocin.

Syntocinon parenteralt får icke ges samtidigt med nässpray.

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner som inte rekommenderas för samtidig användning

Prostaglandiner och dess analoger

Prostaglandiner och dess analoger underlättar kontraktion av livmodern genom att oxytocin kan potentiella den livmoderssammandragande effekten av prostaglandiner och analoger och vice versa (se avsnitt 4.3).

Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Oxytocin bör övervägas som ett potentiellt arytmogent läkemedel, speciellt hos patienter med andra riskfaktorer för Torsades de Pointes såsom läkemedel som förlänger QT-intervallet eller hos patienter med tidigare långt QT-syndrom (se sektion 4.4).

Interaktioner att överväga

Inhalationsanestetika

Vissa anestetika för inhalation, (cyklopropan, halotan, sevofluran, desfluran), har en relaxerande effekt på uterus och ger en noterbar hämning av tonus i uterus och kan därmed minska den livmoderssammandragande effekten av oxytocin. Samtidig användning med oxytocin har också rapporterats orsaka störningar i hjärtrytmen och kan förstärka den antihypertensiva effekten hos oxytocin.

Vasokompressor/sympatomimetika

Oxytocin kan öka den vasopressoriska effekten av vasokompressorer och sympatomimetika, även de som ingår i lokalanestetika.

Caudalblockanestetika

När oxytocin ges under eller efter caudalblocksanestesi kan oxytocin förstärka pressoreffekten hos sympatomimetiska vasokonstriktiva medel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Studier på humana celler indikerar att oxytocin kan passera över placenta. Baserat på lång erfarenhet, produktens kemiska struktur och farmakologiska egenskaper anses det inte föreligga någon risk för fosterskador vid rekommenderad användning.

Oxytocin är kontraindicerat vid graviditet förutom då det används på strikt medicinsk indikation såsom vid inledning eller förstärkning av värkarbetet eller vid spontan eller inducerad abort.

Amning

Små mängder av oxytocin kan återfinnas i modersmjölk. Oxytocin förväntas emellertid ej ha någon skadlig effekt på barnet eftersom oxytocin snabbt inaktiveras då det passerat över i barnets mag-tarmkanal.

Fertilitet

Det finns inga data på oxytocins effekt på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

När oxytocin ges som i.v. infusion för induktion eller stimulering av värkarbetet, kan för höga doser resultera i överstimulering av uterus vilket kan leda till, kraftiga, tetaniska sammandragningar av uterus med risk för uterusruptur och/eller asfyxi och fosterdöd.

Snabb intravenös bolusinjektion av oxytocin i doser överstigande 3,34 mikrogram kan resultera i akut kortvarig hypotension tillsammans med rodnad och reflextakykardi (se avsnitt 4.4). Sådana snabba hemodynamiska förändringar kan resultera i myokardiell ischemi, speciellt hos patienter med bakomliggande kardiovaskulär sjukdom. Snabb i.v. bolusinjektion av oxytocin vid doser på flera mikrogram kan också leda till QT-förlängning. I sällsynta fall (d.v.s. incidens på $< 0,0006$) har en ökad risk för Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC) efter förlossning har beskrivits hos patienter vars värkarbete inducerats med oxytocin (se avsnitt 4.4).

Vattenintoxikation

Vattenintoxikation förknippad med maternell och neonatal hyponatremi har setts vid fall där höga doser oxytocin har administrerats tillsammans med stora volymer av elektrolytfri vätska under en längre tid (se avsnitt 4.4).

Oxytocins antidiuretiska effekt i kombinerade med vätska administrerad i.v. kan ge vätskeöverskott som leder till en hemodynamisk form av akut lungödem utan hyponatremi (se avsnitt 4.4).

Biverkningarna i tabellen nedan är baserade på resultat från kliniska studier och rapporter efter marknadsgodkännandet. Biverkningar inkomna efter marknadsgodkännande för Syntocinon är spontana biverkningsrapporter och beskrivna litteraturfall. Eftersom dessa biverkningar rapporterats frivilligt från en okänd population, är det inte möjligt att bestämma dess frekvenser, varför dessa är kategoriserade som ingen känd frekvens. Biverkningarna är listade enligt MedDRA organklass. Inom varje organklass, är biverkningarna listade enligt fallande frekvens.

I tabell 1 och tabell 2 är biverkningarna listade enligt frekvens med de vanligaste biverkningarna först: *mycket vanliga* ($\geq 1/10$); *vanliga* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *mindre vanliga* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); *sällsynta* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); *mycket sällsynta* ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningar hos modern

Organklass	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	
Ingen känd frekvens	Disseminerad intravaskulär koagulation
Immunsystemet	
Sällsynta	Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner tillsammans med t ex hypotension och andnöd; Anafylaktisk/anafylaktoid chock
Metabolism och nutrition	
Ingen känd frekvens	Vattenintoxikation (med huvudvärk och illamående), Hyponatremi
Centrala och periferanervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk
Hjärtat	
Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Takykardi, bradykardi Arytmi Myokardiell ischemi, QTc förlängning vid EKG
Blodkärl	
Ingen känd frekvens	Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Sällsynta Ingen känd frekvens	Larynx ödem Akut lungödem
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	
Sällsynta Ingen känd frekvens	Hudrodnad, utslag Angioödem
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	
Ingen känd frekvens	Hyperstimulerad uterus, tetaniska uteruskontraktioner, uterusruptur
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Ingen känd frekvens	Hudrodnad

Tabell 2 Biverkningar hos fostret/nyfödda

Organklass	Biverkning
Metabolism och nutrition	
Ingen känd frekvens	Neonatal hyponatremi

Graviditet, puerperium och perinatalperiod	
Ingen känd frekvens	Fosterpåverkan, fosterasfyxi, fosterdöd

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

Överdoser kan ge upphov till följande komplikationer: fosterpåverkan (fosterbradykardi, mekoniumfärgat fostervatten, fosterasfyxi), hyperstimulerad uterus, tetaniska uteruskontraktioner, placentaavlossning, vattenintoxikation (se avsnitt 4.4).

Toxicitet: 2-3 resp. 10 IE i.m. till nyfödda samt 8 IE nasalt till ½ - 1½-åringar gav inga symtom. Infusion av 80 IE i isoton glukos under 35 tim, infusion av 488 IE under 40 timmar och infusion av 800 IE under 60 timmar till vuxna gav allvarlig intoxikation. (1 IE motsvarar 1,67 mikrogram).

Symtom: Antidiuretisk effekt – risk för vattenintoxikation (hyponatremi, hypoosmolalitet, hjärnödem). Kärlekspasm, hypertension.

Behandling: Vätskeretention, observation. Vid vattenintoxikation diuretika, förslagsvis mannitol eller furosemid och tillförsel av natrium, ev hjärnödemterapi. Övrig symtomatisk behandling.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofysbaklobens hormoner, ATC-kod H01BB02

Oxytocin är en cyklisk nonapeptid framställd genom kemisk syntes. Denna syntetiska form är identisk med det naturliga hormon som finns i neurohypofysen och som utsöndras i systemiska kretsloppet vid amning och förlossning. Oxytocin stimulerar den glatta muskulaturen i uterus, kraftigare vid slutet av graviditeten, under förlossning och postpartum.

Vid dessa tillfällen ökar oxytocinreceptorerna i myometrium. Oxytocinreceptorerna är G-proteinkopplade receptorer. Oxytocins aktivering av receptorerna triggar utsöndring av kalcium från intracellulära lager och leder till kontraktion av myometrium. Oxytocin framkallar rytmiska kontraktioner i övre delen av uterus med liknande frekvens, kraft och tid som de som observeras vid förlossning.

Då Syntocinon är helsyntetiskt, är det fritt från vasopressin och ger därför inte blodtrycksstegring i de doser som här rekommenderas, varför det kan användas vid preeklampsi. Men även i sin rena form har oxytocin svag vasopressin-liknande antidiuretisk effekt.

Långvarig exponering av oxytocin har rapporterats orsaka desensibilisering av oxytocinreceptorer, baserat på *in vitro*-studier. Det orsakas troligen av nedreglering av oxytocin-bindande ställen, destabilisering av oxytocin-receptor-mRNA och internalisering av oxytocin-receptorer.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Vid *intravenös infusion* inträder effekten gradvis och steady-state uppnås vanligen efter 20-40 minuter.

Efter *intravenös eller intramuskulär injektion* verkar Syntocinon snabbt; efter ca 1 minut vid i.v. injektion och efter 2-4 minuter vid i.m. injektion. Effekten kvarstår 30-60 minuter efter intramuskulär injektion och förmodligen något kortare tid efter intravenös injektion.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady state fastställdes hos 6 friska män efter i.v. injektion till 12 l eller 0,17 l/kg. Plasmaproteinbindningen för oxytocin är försumbar.

Metabolism

Enzymet oxytocinas, en glucoproteinamidopeptidas, bildas under graviditeten. Enzymet förekommer i plasma och kan bryta ner oxytocin. Lever och njurar har en viktig roll i metabolisering och eliminering av oxytocin från plasma..

Elimination

Halveringstiden för oxytocin i plasma är kort, mellan 3 och 20 minuter. Metaboliskt clearance uppgår till ca 20 ml/kg/min hos både män och gravida kvinnor. Mindre än 1 % av given dos utsöndras oförändrat i urinen.

Nedsatt njurfunktion

Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt njurfunktion. Men pga. utsöndringen av oxytocin och reducerad urinutsöndring pga antidiuretiska egenskaper, kan möjlig ackumulering av oxytocin resultera i förlängd effekt (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion. Farmakokinetisk förändring hos patienter med nedsatt leverfunktion är osannolik eftersom metaboliserande enzym, oxytocinas, inte begränsas till levern endast och oxytocinasnivåerna i placenta under perioden ökar signifikant. Vid nedsatt leverfunktion bör därför inte metaboliseringen av oxytocin resultera i några påtagliga ändringar av utsöndringen av oxytocin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns ingen preklinisk information som bedöms vara av betydelse för den kliniska säkerheten utöver den information som ges i andra delar av produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat, natriumklorid, isättika och vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade ampuller:

3 år vid 2 °C – 8 °C.

3 månader vid högst 25 °C

Efter spädning i 5 % glukoslösning: Kemisk och fysikalisk hållbarhet under användning har visats inom koncentrationsintervallet 0,01 IE/ml – 0,06 IE/ml i 72 timmar vid 25 °C.

Efter spädning i 0,9 % natriumkloridlösning: Kemisk och fysikalisk hållbarhet under användning har visats inom koncentrationsintervallet 0,01 IE/ml – 0,04 IE/ml i 72 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar, och bör normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 °C – 8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

För förvaringsanvisningar för oöppnade ampuller som förvaras vid högst 25 °C, se avsnitt 6.3.

För förvaringsanvisningar efter spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektions- och infusionsvätska 8,3 mikrogram/ml

Ampuller 10×1 ml (ofärgat borosilikatglas, typ I)

Det finns två gröna ringar i den övre delen av ampullen.

6.6 Särskilda anvisningar destruktion och övrig hantering

Syntocinon injektionsvätska 8,3 mikrogram/ml kan användas som tillsats till infusionsvätskor.

Lämplig baslösning är fysiologisk koksaltlösning eller 5% glukoslösning. Lämplig koncentration är 1,7 mikrogram per 100 ml infusionsvätska.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alfasigma S.p.A.

Via Ragazzi del '99, n. 5

40133 Bologna (BO)

Italien

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

6682

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1963-02-02

Datum för den senaste förnyelsen: 2010-11-30

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-17