

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tolterodine Sandoz 2 mg hårda depotkapslar
Tolterodine Sandoz 4 mg hårda depotkapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård depotkapsel innehåller 2 mg tolterodintartrat.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje hård depotkapsel innehåller upp till 32,8 mg laktos (som monohydrat).

Varje hård depotkapsel innehåller 4 mg tolterodintartrat.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje hård depotkapsel innehåller upp till 65,6 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård depotkapsel.

2 mg hårda depotkapslar:

Ogenomskinligt gröna-ogenomskinligt gröna, hårda gelatinkapslar som innehåller två vita, runda, bikonvexa tabletter.

4 mg hårda depotkapslar:

Ogenomskinligt ljusblåa-ogenomskinligt ljusblåa, hårda gelatinkapslar som innehåller fyra vita, runda, bikonvexa tabletter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tolterodine Sandoz är indicerat för symtomatisk behandling av trängningsinkontinens och/eller ökad miktionsfrekvens och ökade trängningar, som kan uppträda hos patienter med överaktiv blåsa.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna (inklusive äldre)

Rekommenderad dos är 4 mg en gång dagligen, förutom till patienter med nedsatt leverfunktion eller kraftigt nedsatt njurfunktion ($GFR \leq 30$ ml/min), för vilka den rekommenderade dosen är 2 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4 och 5.2) Dosen kan reduceras från 4 mg till 2 mg en gång dagligen vid besvärande biverkningar.

Depotkapslarna, hårda, kan tas med eller utan mat och måste sväljas hela.

Behandlingseffekten bör utvärderas igen efter 2–3 månader (se avsnitt 5.1).

Pediatrik population

Effekt av Tolterodine Sandoz hos barn har inte kunnat påvisas (se avsnitt 5.1). Därför rekommenderas inte Tolterodine Sandoz till barn.

4.3 Kontraindikationer

Tolterodin är kontraindicerat hos patienter med

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- urinretention
- okontrollerat trångvinkelglaukom
- myastenia gravis
- svår ulcerös kolit
- toxisk megakolon.

4.4 Varningar och försiktighet

Tolterodin ska användas med försiktighet till patienter med:

- kraftigt försvårad tömning av blåsan med risk för urinretention
- obstruktiv sjukdom i magtarmkanalen, t.ex. pylorusstenos
- nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2)
- leversjukdom (se avsnitt 4.2 och 5.2)
- autonom neuropati
- hiatusbråck
- risk för minskad gastrointestinal motilitet.

Multipla, orala dagliga doser av 4 mg (terapeutisk dos) och 8 mg (supraterapeutisk dos) tolterodin med omedelbar frisättning har visats förlänga QTc-intervallet (se avsnitt 5.1). Den kliniska relevansen av dessa fynd är oklar och beror på patientens individuella riskfaktorer och känslighet.

Tolterodin bör användas med försiktighet till patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, t.ex.:

- medfödd eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning
- elektrolytrubbning såsom hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi
- bradykardi
- tidigare kända hjärtsjukdomar (t.ex. kardiomyopati, myokardischemi, arytm, kongestiv hjärtsvikt)
- samtidig administrering av läkemedel kända för att förlänga QT-intervallet, t.ex. antiarytmika av klass IA (t.ex. kinidin, prokainamid) och klass III (t.ex. amiodaron, sotalol).

Detta gäller särskilt vid behandling med potenta CYP3A4-hämmare (se avsnitt 5.1).

Samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Liksom vid all behandling av symtom i form av trängningar och trängningsinkontinens ska organiska orsaker till trängningar och täta urintömningar utredas före behandling.

Tolterodine Sandoz innehåller laktos och natrium

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig systemisk behandling med potenta CYP3A4-hämmare som makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin och klaritromycin), antimykotika (t.ex. ketokonazol och itraconazol) samt proteashämmare rekommenderas inte på grund av ökade serumkoncentrationer av tolterodin hos långsamma CYP2D6-metaboliserare med (påföljande) risk för överdosering (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med andra läkemedel som har antimuskarin effekt kan resultera i mer uttalad terapeutisk effekt och mer uttalade biverkningar. Omvänt kan tolterodins terapeutiska effekt reduceras genom samtidig administrering av muskarina kolinerga receptoragonister. Minskade tarmrörelser orsakade av antimuskarina läkemedel kan påverka absorptionen av andra läkemedel.

Effekten av motilitetsstimulerande medel som metoklopramid och cisaprid kan försämrats av tolterodin.

Samtidig behandling med fluoxetin (en potent CYP2D6-hämmare) resulterar inte i en kliniskt signifikant interaktion då tolterodin och dess CYP2D6-beroende metabolit, 5-hydroxymetyltolterodin, är ekvipotenta.

Interaktionsstudier har inte påvisat några interaktioner med warfarin eller kombinerade p-piller (etinylestradiol/levonorgestrel).

En klinisk studie tyder på att tolterodin inte hämmar enzymerna CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 eller 1A2. En ökning av plasmanivån av läkemedel som metaboliseras av dessa isoenzymer förväntas därför inte vid samtidig behandling med tolterodin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med tolterodin saknas. Djurstudier har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Tolterodin rekommenderas därför inte under graviditet.

Amning

Det finns inga data om huruvida tolterodin utsöndras i bröstmjolk. Tolterodin bör därför undvikas under amning.

Fertilitet

Det finns inga data från fertilitetsstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom detta läkemedel kan orsaka ackommodationsstörningar och påverka reaktionsförmågan kan körförmågan och förmågan att använda maskiner påverkas negativt.

4.8 Biverkningar

Tolterodin kan p.g.a. sina farmakologiska egenskaper ge upphov till lindriga till måttliga antimuskarina effekter, såsom muntorrhet, dyspepsi och ögontorrhet.

Biverkningarna nedan delas in efter organsystemklass och frekvens. Frekvensen definieras som: 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).

Nedanstående tabell visar de biverkningar som setts vid användning av tolterodin i kliniska prövningar samt efter godkännandet. Den vanligast rapporterade biverkningen var muntorrhet som förekom hos 23,4 % av de patienter som behandlats med tolterodin och hos 7,7 % av de patienter som fått placebo.

Organsystemklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	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		Sinusit		

Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner utan närmare specifikation	Anafylaktoida reaktioner
Psykiska störningar			Oro	Förvirring, hallucinationer, desorientering
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, dåsighet, huvudvärk	Parestesi, minnesnedsättning	
Ögon		Torra ögon, synstörningar (inklusive onormal ackommodation)		
Öron och balansorgan			Svindel	
Hjärtat			Palpitationer, hjärtsvikt, arytm	Takykardi
Blodkärl				Hudrodnad
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Dyspepsi, förstoppning, buksmärta, flatulens, diarré		Gastroesofageal reflux, kräkningar
Hud och subkutan vävnad				Angiödem, torr hud
Njurar och urinvägar		Dysuri	Urininretention	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, perifert ödem	Bröstsmärtor	

Fall av förvärrade demenssymtom (t.ex. förvirring, desorientering, vanföreställning) har rapporterats hos patienter som stod på behandling med kolinesterashämmare mot demens då tolterodinbehandling initierades.

Pediatrik population

I två pediatrika randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda fas III-studier som genomfördes under 12 veckor, och där totalt 710 pediatrika patienter rekryterades, var andelen patienter med urinvägsinfektioner, diarré och avvikande beteende högre hos patienter som behandlades med tolterodin än hos patienter som behandlades med placebo (urinvägsinfektion: tolterodin 6,8 %, placebo 3,6 %, diarré: tolterodin 3,3 %, placebo 0,9 %, avvikande beteende: tolterodin 1,6 %, placebo 0,4 %) (se avsnitt 5.1).

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 (se detaljer nedan).

751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Den högsta dos tolerodintartrat som getts till frivilliga försökspersoner är 12,8 mg som en engångsdos av beredningen med omedelbar frisättning. De allvarligaste biverkningarna var akkommodationsstörningar och urineringssvårigheter.

Vid eventuell överdosering av tolterodin ska patienten behandlas med ventrikeltömning och ges aktivt kol. Behandla symtom enligt följande:

- Allvarliga centrala antikolinerga effekter (hallucinationer, svår excitation): behandla med fysostigmin
- Kramper eller uttalad excitation: behandla med bensodiazepiner
- Andningsinsufficiens: ge konstgjord andning
- Takykardi: behandla med betablockerare
- Urinretention: behandla med kateterisering
- Mydriasis: behandla med pilokarpin ögondroppar och/eller placera patienten i ett mörkt rum

En förlängning av QT-intervallet observerades vid en total daglig dos på 8 mg tolterodin med omedelbar frisättning (dubbel dos jämfört med den som rekommenderas för dagligt intag av beredningsformen med omedelbar frisättning och likvärdig med tre gånger den maximala exponeringen för kapselberedningen med långsam frisättning) intagen under 4 dagar. Vid överdosering av tolterodin ska gånge övervakning och åtgärder för hantering av QT-förlängning vidtagas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urin- och könsorgan samt könshormoner

Farmakoterapeutisk undergrupp: Urologiska spasmolytika

ATC-kod: G04B D07

Verkningsmekanism

Tolterodin är en kompetitiv, specifik muskarinreceptorantagonist med selektivitet för urinblåsan framför spottkörtlar in vivo. En av tolterodins metaboliter (5-hydroximetylderivat) har en farmakologisk profil som liknar modersubstansens. Hos snabba metaboliserare bidrar denna metabolit signifikant till tolterodins terapeutiska effekt (se avsnitt 5.2).

Effekt av behandling kan förväntas inom fyra veckor.

Klinisk effekt och säkerhet

I fas III-programmet var det primära effektmåttet reduktion av inkontinenta episoder per vecka och sekundära effektmått var reduktion av antalet miktioner per 24 timmar och ökning av genomsnittlig volym per urineringsstillfälle. Dessa parametrar presenteras i följande tabell.

Effekt av behandling med tolterodin 4 mg en gång dagligen efter 12 veckor, jämfört med placebo. Absolut förändring och procentuell förändring i förhållande till utgångsvärdet. Behandlingsskillnad mellan tolterodin och placebo: Genomsnittlig förändring beräknad med minstakvadratmetoden med 95 % konfidensintervall.

	Tolterodin SR 4 mg en gång dagligen (n=507)	Placebo (n=508)	Behandlingsskillnad jämfört med placebo: Genomsnittlig förändring och 95 % KI	Statistisk signifikans jämfört med placebo (p-värde)
Antal inkontinenta episoder per vecka	-11,8 (-54 %)	-6,9 (-28 %)	-4,8 (-7,2; -2,5)*	<0,001
Antal miktioner per vecka	-1,8 (-13 %)	-1,2 (-8 %)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Genomsnittlig volym per miktion (ml)	+34 (+27 %)	+14 (+12 %)	+20 (14; 26)	<0,001

*) 97,5 % konfidensintervall enligt Bonferronis metod

Efter 12 veckors behandling uppgav 23,8 % (121/507) i tolterodin SR 4 mg-gruppen och 15,7 % (80/508) i placebogruppen att de subjektivt sett inte hade några eller minimala problem med blåsan.

Effekten av tolterodin utvärderades hos patienter som genomgått urodynamisk undersökning vid studiestart. Beroende på urodynamiskt resultat allokerades patienterna antingen till en grupp med positivt urodynamiskt svar (motoriska trängningar) eller till en grupp med negativt urodynamiskt svar (sensoriska trängningar). Inom varje grupp randomiserades patienterna till behandling med tolterodin eller placebo. Studien gav inga övertygande bevis på att tolterodin hade bättre effekt än placebo vid sensoriska trängningar.

Tolterodins kliniska effekter på QT-intervallet studerades på EKG som tagits på mer än 600 behandlade patienter, inklusive äldre och patienter med tidigare känd kardiovaskulär sjukdom. Förändringarna i QT-intervall skilde sig inte signifikant mellan placebo och behandlingsgrupperna.

Effekten av tolterodin på QT-förlängning undersöktes vidare hos 48 friska manliga och kvinnliga frivilliga i åldern 18–55 år. Personerna fick tolterodin 2 mg två gånger dagligen och 4 mg två gånger dagligen som beredning med omedelbar frisättning. Resultaten (Fridericia-korrigerade) vid maximal tolterodinkoncentration (1 timme) visade en genomsnittlig förlängning av QT-intervallet på 5,0 och 11,8 msek för tolterodin 2 mg respektive 4 mg två gånger dagligen samt 19,8 msek för moxifloxacin (400 mg) som användes som aktiv, intern kontroll. En farmakokinetisk/farmakodynamisk modell beräknade att förlängningarna av QTc-intervallet hos långsamma metaboliserare (som saknar CYP2D6) som behandlats med tolterodin 2 mg två gånger dagligen är jämförbara med de som observerats hos snabba metaboliserare som behandlats med 4 mg två gånger dagligen. Vid respektive dosering av tolterodin översteg inga personer, oberoende av metabol profil, 500 msek för absolut QTcF eller 60 msek i förändring från ursprungsnivå – värden ansedda som tröskelvärden att ta i särskilt beaktande. 4 mg-dosen två gånger dagligen motsvarar en maximal exponering (C_{max}) som är tre gånger den exponering som uppnås med den högsta terapeutiska dosen Tolterodine Sandoz 4 mg kapslar.

Pediatrisk population

Effekt har inte kunnat påvisas i en pediatrisk population. Två randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda 12 veckors fas III-studier på barn genomfördes med tolterodin depotkapslar. Totalt 710 barnpatienter (486 behandlades med tolterodin och 224 med placebo) i åldrarna 5–10 år med ökad urintömningsfrekvens och trängningsinkontinens ingick i studierna. Ingen signifikant skillnad, med avseende på förändringar från utgångsvärdet i antalet inkontinenta episoder per vecka, kunde observeras mellan de två grupperna i någon av studierna (se avsnitt 4.8).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska egenskaper specifika för denna beredning

Tolterodin depotkapslar, hårda, ger en långsammare absorption av tolterodin än tablettorna med omedelbar frisättning. Därför observeras maximala serumkoncentrationer 4 (2–6) timmar efter att kapslarna

administrerats. Halveringstiden för kapseln är ca 6 timmar hos extensiva och ca 10 timmar hos långsamma metaboliserare (som saknar CYP2D6). Steady state-koncentrationer uppnås inom 4 dagar efter att kapslarna administrerats.

Mat påverkar inte kapslarnas biotillgänglighet.

Absorption

Efter peroral administrering genomgår tolterodin CYP2D6-katalyserad första-passage-metabolism i levern vilket resulterar i bildandet av 5-hydroxymetylderivatet, en farmakologiskt ekvipotent huvudmetabolit. Tolterodins absoluta biotillgänglighet är 17 % hos snabba metaboliserare (majoriteten av patienterna) och 65 % hos långsamma metaboliserare (som saknar CYP2D6).

Distribution

Tolterodin och 5-hydroxymetylm metaboliten binds huvudsakligen till orosomukoid. De obundna fraktionerna är 3,7 % respektive 36 %. Tolterodins distributionsvolym är 113 liter.

Eliminering

Tolterodin genomgår omfattande metabolisering i levern efter oral dosering. Tolterodin metaboliseras huvudsakligen av det genetiskt polymorfa enzymet CYP2D6 varvid 5-hydroxymetaboliten bildas. Vidare metabolism leder till bildandet av metaboliterna 5-karboxylsyra och N-dealkylerad 5-karboxylsyra, vilka utgör 51 % respektive 29 % av utsöndringen i urin. En mindre del (omkring 7 %) av befolkningen saknar CYP2D6-aktivitet. Den identifierade metaboliseringsvägen för dessa individer (långsamma metaboliserare) är dealkylering via CYP3A4 till N-dealkylerat tolterodin, vilket inte bidrar till den kliniska effekten. Återstoden av befolkningen är snabba metaboliserare. Systemisk clearance av tolterodin hos snabba metaboliserare är 30 liter/timme. Hos långsamma metaboliserare leder reducerad clearance till signifikant högre serumkoncentrationer av tolterodin (omkring 7 gånger så höga) och försumbara koncentrationer av 5-hydroxymetylm metaboliten kan observeras.

5-hydroxymetylm metaboliten är farmakologiskt aktiv och ekvipotent med tolterodin. Beroende på skillnaderna i proteinbindningsegenskaper för tolterodin och 5-hydroxymetylm metaboliten liknar exponeringen (AUC) av obundet tolterodin hos långsamma metaboliserare den kombinerade exponeringen av obundet tolterodin och 5-hydroxymetylm metaboliten hos patienter med CYP2D6-aktivitet som fått samma dosering. Säkerheten, tolerabiliteten och behandlingseffekten liknar varandra, oberoende av fenotyp.

Utsöndringen av radioaktivitet efter administration av [¹⁴C]-tolterodin är ungefär 77 % i urin och 17 % i feces. Mindre än 1 % av dosen utsöndras i oförändrad form och omkring 4 % som 5-hydroxymetylm metaboliten. Den karboxylerade metaboliten och den motsvarande dealkylerade metaboliten utgör omkring 51 % resp. 29 % av utsöndringen i urin.

Farmakokinetiken är linjär i det terapeutiska dosintervallet.

Specifika patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Omkring 2 gånger högre exponering av obundet tolterodin och 5-hydroxymetylm metaboliten erhålls hos patienter med levercirros (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Den genomsnittliga exponeringen för obundet tolterodin och dess 5-hydroxymetylm metabolit är fördubblad hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (inulinclearance GFR $\leq$ 30 ml/min). Plasmanivåer av andra metaboliter var märkbart (upp till 12 gånger) ökade hos dessa patienter. Den kliniska betydelsen av den ökade exponeringen för dessa metaboliter är okänd. Det finns inga data från patienter med lätt till måttlig njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pediatrisk population

Exponeringen av aktiva substanser per mg dos är likartad för vuxna och ungdomar. I medeltal är denna exponering per mg dos ungefär dubbelt så hög hos barn mellan 5 och 10 år jämfört med hos vuxna (se avsnitt 4.2 och 5.1).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och säkerhetsfarmakologi visade inte några kliniskt relevanta effekter förutom de som förknippades med tolterodins farmakologiska effekt.

Reproduktionsstudier har genomförts på mus och kanin.

Tolterodin hade ingen effekt på fertilitet eller reproduktionsförmåga hos mus. Vid plasmaexponering 20 (C_{max}) respektive 7 (AUC) gånger högre än vad som setts hos tolterodin-behandlade människor, gav tolterodin upphov till embryodöd och missbildningar hos mus.

Inga missbildningar sågs hos kanin vid studier med 20 (C_{max}) respektive 3 (AUC) gånger högre plasmaexponering än vad som kan förväntas hos tolterodin-behandlade människor.

Tolterodin och dess aktiva humana metaboliter förlänger durationen av aktionspotentialen (90 % repolarisering) i purkinjefibrer hos hund (14–75 gånger terapeutiska nivåer) och blockerar K⁺-flödet i klonade 'ether-a-go-go'-relaterade genkanaler (hERG, 0,5–26,1 gånger terapeutiska nivåer). Hos hundar har förlängning av QT-intervallet observerats efter administrering av tolterodin och dess humana metaboliter (3,1–61,0 gånger terapeutiska nivåer). Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
 Mikrokristallin cellulosa
 Poly(vinylacetat)
 Povidon
 Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
 Natriumlaurylsulfat
 Natriumdokusat
 Magnesiumstearat (E470b)
 Hydroxypropylmetylcellulosa
 Indigokarmin (E132)
 Kinolingult (endast i 2 mg) (E104)
 Titandioxid (E171)
 Gelatin
 Etylcellulosa
 Trietylcitrat
 Metakrylsyra-etylakrylatkopolymer
 1,2-propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Hållbarhet efter första öppnandet:
 HDPE-burk: 200 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De hårda depotkapslarna är packade i Alu/PVC/PE/PVDC-blister eller packade i HDPE-burkar med barnskyddande förslutning och insatta i kartong.

Förpackningsstorlekar:

Blisterförpackning: 7, 14, 28, 30, 49, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 112, 160, 280 och 320 hårda depotkapslar.

Burk: 30, 60, 100 och 200 hårda depotkapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 mg: 45371

4 mg: 45372

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-06-01/2017-03-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-07-09