

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Travoprost Medical Valley 40 mikrogram/ml ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 40 mikrogram travoprost.

Genomsnittlig aktiv substans/droppe: 0,97 - 1,4 mikrogram

Hjälpämnen med känd effekt:

Bensalkoniumklorid 150 mikrogram/ ml, makrogolglycerolhydroxistearat 5 mg/ ml (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, färglös lösning.

pH: 5,5 – 7,0

Osmolaritet: 266 – 294 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sänkning av förhöjt intraokulärt tryck hos vuxna patienter med okulär hypertension eller öppenvinkelglaukom (se avsnitt 5.1).

Sänkning av förhöjt intraokulärt tryck hos pediatrika patienter från 2 månader upp till 18 år med okulär hypertension eller pediatrik glaukom (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna, inklusive den äldre populationen

Dosen är 1 droppe Travoprost Medical Valley i konjunktivalsäcken i det/ de påverkade ögat/ ögonen 1 gång dagligen.

Optimal effekt erhålles om dosen tillföres på kvällen.

Nasolakrimal ocklusion eller slutande av ögonlocken efter tillförel rekommenderas. Detta kan reducera den systemiska absorptionen av läkemedel som tillföres i form av ögondroppar och minska de systemiska biverkningarna.

Om fler än ett ögondroppspreparat används skall läkemedlen tillföras med åtminstone 5 minuters mellanrum (se avsnitt 4.5).

Om en dos hoppats över skall man fortsätta med nästa planerade dos. Dosen bör inte överskrida 1 droppe i det/de påverkade ögat/ögonen per dag.

När Travoprost Medical Valley ersätter ett annat glaukomläkemedel bör det första preparatet utsättas och behandling med travoprost bör insättas dagen därpå.

Lever- och njurinsufficiens

Travoprost har studerats på patienter med mild till svår leverinsufficiens och på patienter med mild till svår njurinsufficiens (vid så låg kreatininclearance som 14 ml/min). Ingen dosjustering behöver företagas hos sådana patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Travoprost Medical Valley kan användas på pediatriska patienter från 2 månader upp till 18 år med samma doseringsom för vuxna. Erfarenhet hos åldersgruppen 2 månader till 3 år (9 patienter) är emellertid begränsade (se avsnitt 5.1).

Säkerhet och effekt för Travoprost Medical Valley för barn under 2 månaders ålder har inte fastställts. Data saknas.

Administreringssätt

För okulärt bruk.

För patienter som använder kontaktlinser, se avsnitt 4.4.

Patienten skall ta bort skyddspåsen omedelbart före första användning av en flaska. För att förhindra kontamination av droppspetsen och lösningen skall försiktighet iakttas så att droppspetsen inte kommer i kontakt med ögonlocken, kringliggande områden eller andra ytor.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Förändrad ögonfärg

Travoprost kan gradvis förändra ögonfärgen genom ökning av antalet melanosomer (pigmentkorn) i melanocyterna. Innan behandling inleds måste patienterna informeras om möjligheten till en permanent förändring av ögonfärgen. Unilateral behandling kan leda till permanent heterokromi. Långtidseffekterna på melanocyterna och eventuella konsekvenser av dessa är för närvarande okända. Förändringen av irisfärg sker långsamt och märks ofta inte på flera månader eller år. Färgförändringen har huvudsakligen uppstått hos patienter med blandad irisfärg, dvs. blå-brun, grå-brun, gul-brun och grön-brun. Förändring har dock också förekommit hos patienter med bruna ögon. Normalt sprids den bruna pigmenteringen runt pupillen koncentriskt mot periferin i det påverkade ögat, men hela iris eller delar av den kan bli mer brunfärgade. Efter utsättande av terapin har inga ytterligare förändringar uppstått i brunpigmenterad iris.

Förändringar runt ögat och i ögonlocket

I kontrollerade kliniska provningar har mörkfärgning av ögonlockshuden och huden runt ögonen vid användning av travoprost rapporterats hos 0,4 % av patienterna. Även förändringar runt ögat och i ögonlocket inklusive fördjupning av ögonlocksåran har observerats med prostaglandinanaloger.

Travoprost kan gradvis förändra ögonfransarna i det/de behandlade ögat/ ögonen; dessa förändringar observerades hos ungefär hälften av patienterna i de kliniska studierna och innefattar: ökad längd, tjocklek, pigmentering och/eller ökat antal ögonfransar. Mekanismerna bakom förändringarna hos ögonfransarna är okända liksom långtidseffekterna.

Travoprost har visats orsaka en lätt förstoring av den palpebrala fissuren vid studier på apor. Denna effekt har dock inte uppstått under de kliniska prövningarna och betraktas som artspecifik.

Det finns ingen erfarenhet av travoprost vid ögoninflammationer, ej heller vid neovaskulärt glaukom, glaukom med slutna kammarvinkel, trångvinkelglaukom eller kongenitalt glaukom och endast begränsad erfarenhet vid ögonsjukdom associerad med thyroidea, öppenvinkelglaukom hos pseudofakiska patienter och vid pigmentärt glaukom eller pseudoexfoliationsglaukom. Därför bör Travoprost Medical Valley användas med försiktighet till patienter med aktiv intraokulär inflammation.

Afakiska patienter

Makulaödem har rapporterats under behandling med prostaglandin F2a-analoger. Försiktighet rekommenderas vid behandling med travoprost av afaka patienter, pseudofaka patienter med en perforerad bakre linskapsel eller främrekammarlinser samt patienter med kända riskfaktorer för makulaödem.

Irit/uveit

Hos patienter med kända predisponerande riskfaktorer för irit/uveit bör Travoprost Medical Valley användas med försiktighet.

Kontakt med huden

Hudkontakt med travoprost måste undvikas eftersom transdermal absorption av travoprost har visats på kanin.

Prostaglandiner och prostaglandinanaloger är biologiskt aktiva material som kan absorberas genom huden. Gravida kvinnor eller kvinnor som försöker bli gravida bör iakttaga försiktighet för att undvika direkt exponering för innehållet i flaskan. I det osannolika fallet att man utsätts för kontakt med en större del av innehållet i flaskan ska man noggrant tvätta den utsatta ytan omedelbart.

Hjälpämnen

Travoprost Medical Valley innehåller bensalkoniumklorid som kan orsaka missfärgning av mjuka kontaktlinser. Kontakt med mjuka kontaktlinser ska undvikas.

Patienterna måste instrueras att ta ut kontaktlinserna före användning av Travoprost Medical Valley och att vänta 15 minuter efter instillation av dosen innan de använder kontaktlinser.

Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation, torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnan. Ska användas med försiktighet hos patienter med torra ögon och hos patienter med skadad hornhinna.

Patienter ska monitoreras vid längre tids användning av läkemedlet.

Travoprost Medical Valley innehåller makrogolglycerolhydroxistearat som kan orsaka hudreaktioner.

Pediatrik population

Uppgifterna gällande effektivitet och säkerhet för åldersgruppen 2 månader till 3 år (9 patienter) är begränsade (se avsnitt 5.1). Det finns inga uppgifter tillgängliga för barn under 2 månaders ålder.

För barn under 3 år som huvudsakligen lider av PCG (primär kongenital glaukom) är fortfarande kirurgi (trabekulektomi/goniotomi) första linjens behandling.

Det finns inga uppgifter gällande långtidssäkerhet för pediatrik population.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor som kan bli gravida/preventivmedel

Travoprost skall inte användas av kvinnor som kan bli gravida om inte adekvata preventivmedel används (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Travoprost har skadliga farmakologiska effekter på graviditeten och/eller fostret/det nyfödda barnet. Travoprost bör inte användas under graviditet om inte helt nödvändigt.

Amning

Det är okänt om travoprost i ögondroppssform utsöndras i human bröstmjolk. Djurstudier visar, att travoprost och dess metaboliter passerar över i bröstmjolk. Användning av travoprost till ammande mödrar rekommenderas ej.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av Travoprost Medical Valley på human fertilitet. Djurstudier visade inga effekter av travoprost på fertilitet vid doser som var mer än 250 gånger högre den maximala rekommenderade okulära dosen för människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Travoprost Medical Valley har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, men som för andra ögondroppar kan övergående dimsyn eller andra synstörningar påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Om dimsyn uppstår vid instillation måste patienten vänta med att köra bil eller använda maskiner tills synen klarnat.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

I kliniska studier med Travoprost Medical Valley var de vanligaste biverkningarna okulär hyperemi och hyperpigmentering av iris, vilka förekom hos cirka 20 % respektive 6 % av patienterna.

Biverkningslista i tabellform

Följande biverkningar klassificeras enligt följande konvention: 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 ($< 1/10\,000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Mindre vanliga	överkänslighet, säsongsbunden allergi
Psykiska störningar	Ingen känd frekvens	depression, oro, insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Huvudvärk,
	Sällsynta	yrsel, synfältsdefekt, dysgeusi
Ögon	Mycket vanliga	okulär hyperemi
	Vanliga	irishyperpigmentering, ögonsmärta, obehag i ögonen, torra ögon, ögonklåda, ögonirritation
	Mindre vanliga	korneal erosion, uveit, irit, inflammation i främre kammaren, keratit, punktuell keratit, fotofobi, ögonutsöndring, blefarit, ögonlockerytem, periorbitalt ödem, ögonlocksklåda, nedsatt synskärpa, dimsyn,

Organsystem	Frekvens	Biverkning
		ökad tårbildning, konjunktivit, ektropion, katarakt, krustabildning i ögonlockskanten, tillväxt av ögonfransarna,
	Sällsynta	iridocyklit, oftalmisk herpes simplex, ögoninflammation, fotopsi, eksem på ögonlocken, konjunktivalt ödem, halo-effekt, konjunktivala folliklar, hypoestesi i ögat, trichiasis, meiobomianit, pigmentering i främre kammaren, mydriasis, astenopi, hyperpigmenterade ögonfransar, tätare ögonfransar
	Ingen känd frekvens	makulaödem, fördjupning av ögonlocksfåran
Öron och balansorgan	Ingen känd	vertigo, tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	palpitationer
	Sällsynta	oregelbundna hjärtslag, sänkt hjärtfrekvens
	Ingen känd frekvens	bröstsmärta, bradykardi, takykardi, arytm
Blodkär	Sällsynta	diastolisk blodtryckssänkning, systolisk blodtrycksökning, hypotoni, hypertoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mindre vanliga	hosta,nästäppa, halsirritation
	Sällsynta	dyspné, astma, andningsbesvär, orofaryngeal smärta, hosta, dysfoni, allergisk rinit, nasal torrhet
	Ingen känd frekvens	förvärrad astma, epistaxis
Magtarmkanalen	Sällsynta	reaktiverat magsår, besvär från magtarmkanalen, förstoppning, muntorrhet
	Ingen känd frekvens	diarré, buksmärta, illamående, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	hyperpigmentering av huden (runt ögonen), hudmissfärgning, onormal hårkvalitet, hypertrikos
	Sällsynta	allergisk dermatit, kontaktdermatit, erytem, utslag, förändrad hårfärg, madarosis
	Ingen känd frekvens	klåda, onormal hårväxt
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	muskuloskeletal smärta, artralgi
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	dysuri, urininkontinens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta	asteni
Undersökningar	Ingen känd frekvens	förhöjning av prostataspecifikt antigen

I en tre månader lång fas 3-studie och en sju dagar lång farmakokinetisk studie med 102 pediatrika patienter som behandlats med Travoprost Medical Valley rapporterades typer av biverkningar och kännetecknen för dessa som liknade de som konstaterats hos vuxna patienter. Även profilerna gällande korttidssäkerhet hos olika pediatrika undergrupper liknade profilerna hos vuxna (se avsnitt 5.1). De vanligast förekommande biverkningarna som rapporterades hos den pediatrika populationen var okulär hyperemi (16,9 %) och tillväxt av ögonfransar (6,5 %). I en liknande tre månader lång studie med vuxna patienter var incidensen för dessa biverkningar 11,4 % respektive 0,0 %.

Andra biverkningar som rapporterades hos pediatrika patienter i den tre månader långa pediatrika studien (n=77) jämfört med en liknande studie av vuxna (n=185) var exempelvis ögonlockserytem, keratit, ökad tårbildning och fotofobi. Incidensen för dessa var 1,3 % jämfört med 0,0 % hos vuxna.

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 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. En topikal överdos med toxicitet som följd är inte sannolik. En topikal överdos av travoprost kan spolats ur ögat/ögonen med ljummet vatten. Behandlingen av en misstänkt oral överdos bör vara symtomatisk och stödjande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar-Medel vid glaukom samt miotika-Prostaglandinanaloger, ATC-kod: S01E E04

Verkningsmekanism

Travoprost, en prostaglandin- $F_{2\alpha}$ -analog, är en högradigt selektiv full agonist som har en hög affinitet för prostaglandin FP-receptorn, och sänker det intraokulära trycket genom att öka utflödet av kammarvatten via trabekelverket och uveosklerala utflödet. Sänkningen av det intraokulära trycket hos människa inträder cirka 2 timmar efter administration och maximal effekt uppnås efter cirka 12 timmar. Signifikant sänkning av det intraokulära trycket kan upprätthållas under perioder överstigande 24 timmar med en enstaka dos.

Klinisk effekt och säkerhet

Uppgifter om samtidig tillförsel av travoprost och timolol 0,5 % och begränsade uppgifter om samtidig tillförsel av brimonidin 0,2 % insamlades under de kliniska prövningarna och visade en additiv effekt av travoprost med dessa glaukomläkemedel. Inga kliniska uppgifter föreligger om samtidig användning med andra hypotensiva ögonläkemedel.

Sekundära farmakologiska effekter

Travoprost medförde en signifikant ökning av blodflödet i synnervshuvudet hos kanin efter 7 dagars tillförsel i ögat (1,4 mikrogram en gång per dag).

Pediatrik population

Effekten av Travoprost Medical Valley hos pediatrika patienter från 2 månader upp till 18 år påvisades i en 12 veckor lång dubbelmaskerad klinisk studie av travoprost jämfört med timolol hos 152 patienter som fått diagnosen okulär hypertension eller pediatrik glaukom. Patienterna behandlades antingen med travoprost 0,004 % en gång om dagen eller med timolol 0,5 % (eller 0,25 % för patienter under 3 års ålder) två gånger om dagen. Primär effekt-endpoint var förändringen av intraokulärt tryck från en baslinje under vecka 12 av studien. Den genomsnittliga sänkningen av intraokulärt tryck var ungefär lika hög hos gruppen som behandlades med travoprost som hos den som behandlades med timolol (se tabell 1).

I åldersgrupperna 3 till 12 år (n=36) och 12 till 18 år (n=26) var den genomsnittliga sänkningen av intraokulärt tryck under vecka 12 ungefär lika hög hos gruppen som behandlades med travoprost som hos den som behandlades med timolol. Den genomsnittliga sänkningen av intraokulärt tryck under vecka 12 i åldersgruppen 2 månader till 3 år var 1,8 mmHg i gruppen som behandlades med travoprost och 7,3 mmHg i gruppen som behandlades med timolol. Sänkningarna av intraokulärt tryck för denna grupp baserades endast på 6 patienter i gruppen som behandlades med timolol och 9 patienter i gruppen som behandlades med travoprost. 4 patienter i gruppen som behandlades med travoprost jämfört med 0 patienter i gruppen som behandlades med timolol upplevde ingen relevant genomsnittlig sänkning av intraokulärt tryck under vecka 12. Det finns inga uppgifter tillgängliga för barn under 2 månader.

Effekten på intraokulärt tryck konstaterades efter den andra veckan av behandling och bibehölls under hela 12-veckorsperioden för alla åldersgrupper.

Tabell 1 – Jämförelse av genomsnittlig förändring av intraokulärt tryck från baslinjen (mmHg) under vecka 12

Travoprost		Timolol			
N	Genomsnittlig (SF)	N	Genomsnittlig (SF)	Genomsnittlig Skillnad ^a	(95% CI)
53	-6.4	60	-5.8	-0.5	(-2.1, 1.0)
	(1.05)		(0.96)		

SF = Standardfel; KI = Konfidensintervall;

^a Genomsnittlig skillnad är Travoprost – Timolol. Uppskattningarna baseras på genomsnitt vid minstakvadratmetoden enligt en statistisk modell för korrelerade mätningar av intraokulärt tryck hos patient vars primära diagnos och stratum för baslinje för intraokulärt tryck ingår i modellen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Travoprost är en ester prodrug. Substansen absorberas genom kornea där isopropylestern hydrolyseras till den fria syran. Studier på kanin har visat maximala koncentrationer på 20 ng/ml av den fria syran i kammarvätska 1-2 timmar efter topikal tillförsel av travoprost. Kammarvätskekoncentrationerna minskade med en halveringstid på cirka 1,5 timmar.

Distribution

Efter topikal tillförsel av travoprost till friska frivilliga uppmättes låga systemiska koncentrationer av aktiv fri syra. Maximal koncentration av aktiv fri syra på 25 pg/ml eller mindre noterades mellan 10-30 minuter efter dosen. Efter detta sjönk plasmakoncentrationen hastigt till under detektionsgränsen 10 pg/ml inom mindre än 1 timme. På grund av de låga plasmakoncentrationerna och den snabba elimineringen efter topikal tillförsel kunde inte halveringstiden för aktiv fri syra bestämmas hos människa.

Metabolism

Metabolism är den huvudsakliga elimineringsvägen för både travoprost och den aktiva fria syran. Den systemiska metabolismen följer samma väg som för endogent prostaglandin- $F_{2\alpha}$, som karakteriseras av en reduktion av 13-14 dubbelbindningen, oxidation av 15-hydroxylgruppen och β -oxidativ klyvning av den övre sidokedjan.

Eliminering

Travoprost fri syra och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna. Travoprost har studerats på patienter med mild till svår leverinsufficiens och på patienter med mild till svår njurinsufficiens (vid så låg kreatininclearance som 14 ml/min). Ingen dosjustering behöver företagas hos sådana patienter.

Pediatrisk population

Vid en farmakokinetisk studie av pediatrika patienter i åldrarna 2 månader upp till 18 år konstaterades mycket låg plasmaexponering för travoprost fri syra, med ett koncentrationsintervall mellan kvantifieringsgränsen för provet (under kvantifieringsgränsen), 10 pg/ml, och 54,5 pg/ml. Vid 4 tidigare systemiska farmakokinetiska studier av vuxenpopulationer låg intervallet för plasmakoncentrationerna av travoprost fri syra mellan ett värde under kvantifieringsgränsen och upp till 52,0 pg/ml. Eftersom merparten av uppgifterna för plasma i alla studier inte var kvantifierbara gick det inte att genomföra statistiska jämförelser av systemisk exponering i åldersgrupperna. Den övergripande trenden visar emellertid att plasmaexponering för travoprost fri syra efter lokal administration av Travoprost Medical Valley är mycket låg hos alla åldersgrupper som undersökts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid okulära toxicitetsstudier på apa med travoprost i dosen 0,45 mikrogram 2 gånger dagligen uppstod ökade palpebrala fissurer. Lokal okulär administration av travoprost till apa vid koncentrationer upp till 0,012 % i det högra ögat två gånger dagligen i ett år gav ingen systemisk toxicitet.

Reproduktions- och utvecklingsstudier med travoprost har företagits på råttor, mus och kanin med systemtillförsel. Fynden är relaterade till FP-receptoragonistaktivitet i uterus med tidig embryotalitet, postimplantationsförluster och fetal toxicitet. Hos dräktiga råttor gav systemtillförsel av travoprost under organogenesen (vid doser mer än 200 gånger högre än den kliniska) upphov till ökad incidens av missbildningar. Låga nivåer av radioaktivitet uppmättes i fostervatten och fostervävnader hos gravida råttor som givits ³H-travoprost. Reproduktions- och utvecklingsstudier har visat en potent missfallseffekt med en hög andel observerat hos råttor och mus (plasmakoncentrationer på 180 pg/ml respektive 30 pg/ml) vid exposition 1,2 till 6 gånger den kliniska expositionen (upp till 25 pg/ml).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid
Makrogolglycerolhydroxistearat
Trometamol
Dinatriumedetat
Borsyra (E284)
Mannitol (E421)
Natriumhydroxid (för att justera pH)
Vatten för injektionsvätskor eller renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända inkompatibiliteter.

Specifika interaktionsstudier *in vitro* utfördes med travoprost och läkemedel innehållande tiomersal. Inga tecken på fällning observerades.

6.3 Hållbarhet

3 år

Kasseras 4 veckor efter första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Före öppning, håll flaskan i skyddspåsen för att skydda från fukt.

Efter första öppnandet, kräver detta läkemedel inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje flaska innehåller 2,5 ml ögondroppar.

Genomskinlig 5 ml flaska av polypropen (PP) med en transparent droppspets av lågdensitetspolyeten (LDPE) och ett vitt barnskyddande skruvlock av högdensitetspolyeten (HPDE), förpackningen ligger i en skyddspåse av polyetylentereftalat/ aluminium/ polyeten (PET/ Alu/ PE). Varje flaska innehåller 2,5 ml lösning.

Förpackningsstorlekar:

Kartong innehållande 1 eller 3 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

48012

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2014-04-10/2019-03-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-10-01