

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMIDLETS NAMN

Uromitexan 100 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller mesna 100 mg.

Hjälpämnen med känd effekt:

Uromitexan 100 mg/ml injektionsvätska innehåller cirka 59 mg natrium per 400 mg mesna.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Förebyggande av urinvägstoxicitet i samband med administrering av oxazafosforiner (ifosfamid, cyklofosfamid). Uromitexan ska alltid ges tillsammans med ifosfamid, samt med cyklofosfamid i doser över 10 mg/kg (400 mg/m²), samt till riskpatienter. Riskpatienter är patienter nyligen bestrålade mot lilla bäckenet, med tidigare cystit vid ifosfamid- och cyklofosfamidbehandling samt patienter med urinvägsobstruktion i anamnesen.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Uromitexan ska pågå lika länge som behandling med oxazafosforiner plus den tid det tar för metaboliterna att nå icke-toxiska nivåer. Detta inträffar vanligen mellan 8-12 timmar efter avslutad behandling med oxazafosforinerna men kan variera beroende på behandlingsschema.

Uromitexan ska administreras som intravenös injektion i en dos motsvarande 20% av oxazafosforindosen strax innan denna ges (timme 0), samt 20% timme fyra och 20% timme åtta (totalt 60%).

Vid behandling med ifosfamid 5000 mg/m² som 24-timmars infusion ges Uromitexan som injektion i trevägskran i samma dos som ifosfamid under 24 timmar. Därefter ges ytterligare 2500 mg/m² upp till 36 timmar. Den totala Uromitexandosen (7500 mg/m²) fördelas jämnt var 4:e timme från timme 0 till timme 36.

Vid konditionering med cyklofosfamid i samband med benmärgstransplantationer, ska dosen ökas, samt tidsintervallet minskas. Uromitexan ges då i en dos av 20% timme 0, 1, 3, 6, 9 och 12 (totalt 120% av oxazafosforindosen). Detsamma gäller vid behandling av barn med mycket höga oxazafosforindoser inklusive benmärgstransplantationer.

4.3 Kontraindikationer

Känd överkänslighet mot mesna, andra tioler eller mot något hjälpämne, inklusive bensylalkohol.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Överkänslighet

Patienter med autoimmuna sjukdomar som har behandlats med cyklofosamid och Uromitexan har en ökad incidens av överkänslighetsreaktioner.

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter administrering av mesna för att skydda urinvägarna. På grund av risken för anafylaktoida reaktioner ska lämplig akutmedicin finnas tillgänglig. Reaktionerna är följande:

Hudreaktioner som karakteriseras av symtom såsom lokaliserad eller generaliserad urtikaria eller andra former av exantem, klåda, sveda, angioödem och/ eller värmevallningar.

Dessutom har fall av allvarliga, bullösa och ulcerösa hud- och slemhinnereaktioner rapporterats. Vissa reaktioner ansågs vara förenliga med Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nerkolys eller erythema exudativum multiforme. Andra reaktioner tycktes vara förenliga med diagnosen stationära läkemedelsutlösta hudutslag (fixed drug eruption). Fototoxiskt (orsakat) hudutslag har också rapporterats.

I vissa fall var hudreaktioner åtföljda av en eller flera andra symtom såsom:

- Feber
- Kardiovaskulära symtom (se avsnitt 4.8)
- Tecken som överensstämmer med akut nedsatt njurfunktion
- Pulmonella symtom (se avsnitt 4.8)
- Förlängd protrombintid (PT) och partiell tromboplastintid (PTT), laboratorietecken på disseminerad intravaskulär koagulopati (DIC)
- Hematologiska avvikelser
- Ökade leverenzymmer
- Illamående, kräkningar
- Smärta i extremiteter, ledvärk, myalgi, sjukdomskänsla
- Stomatit, och
- Konjunktivit

Vissa reaktioner har visat sig som anafylaxi.

Feber följt av exempelvis hypotoni, men utan hudmanifestationer, har också rapporterats. Allvarliga samt lindrigare reaktioner rapporterades vid användning av mesna i behandlingsregimer för både svåra systemiska autoimmuna sjukdomar och maligniteter. I de flesta fall inträffade reaktioner under eller efter ett första behandlingstillfälle eller efter flera veckors exponering för mesna. I andra fall observerades den initiala reaktionen först efter flera månaders exponering.

I många fall uppträdde symtomen samma dag som exponeringen, med en tendens till kortare intervall efter påföljande exponering. Hos vissa patienter visade förekomsten och/eller svårighetsgraden av reaktionen att variera med administrerad dos.

Återfall av reaktioner, i vissa fall med ökad svårighetsgrad, har rapporterats i samband med återexponering. I vissa fall har dock reaktionen inte återkommit vid förnyad exponering.

Vissa patienter med en reaktion i anamnesen har visat positivt fördröjt hudtestresultat. En negativ fördröjd reaktion utesluter dock inte överkänslighet mot mesna. Positiva omedelbara hudtestreaktioner har inträffat hos patienter, oavsett tidigare exponering mot mesna eller med anamnes på överkänslighetsreaktioner, och kan relateras till mesnakoncentrationen i testlösningen.

Förskrivare ska:

- vara medvetna om risken för sådana reaktioner och att reaktioner kan förvärras vid återexponering och kan i vissa fall vara livshotande.
- vara medvetna om att överkänslighetsreaktioner mot mesna uppfattades likna den kliniska bilden av sepsis och, hos patienter med autoimmuna sjukdomar, en försämring av den underliggande sjukdomen.

Tiolföreningar

Mesna är en tiolförening, dvs, en organisk förening med sulfhydrylgrupp (SH-grupp). Tiolföreningar visar vissa likheter i deras biverkningsprofil, inklusive en potential att framkalla allvarliga hudreaktioner. Exempel på läkemedel som är tiolföreningar innefattar amifostin, penicillamin och kaptopril.

Det är inte klart om patienter som upplevde en biverkning av ett sådant läkemedel löper ökad risk för eventuella reaktioner eller liknande reaktioner, mot en annan tiolförening. När man överväger senare användning av en annan tiolförening hos sådana patienter, bör sannolikheten för ökad risk beaktas.

Försiktighet

Vid insättande av mesna ska all annan skyddsmedicinering fortsätta som vanligt, eftersom mesna endast förebygger urinvägstoxicitet.

Uromitexan skyddar inte mot hemorrhagisk cystit hos alla patienter. Därför bör prov av morgonurin undersökas varje dag inför oxazafosforinbehandling med avseende på hematuri (mikroskopiska fynd av röda blodkroppar). Om hematuri utvecklas när Uromitexan ges tillsammans med oxazafosforin enligt rekommenderat doseringsschema ska, beroende på allvarlighetsgraden av hematurin, oxazafosforindosen sänkas eller behandlingen med oxazafosforin avbrytas. Tillräcklig urinutsöndring ska bibehållas liksom för en behandling med oxazafosforin.

Påverkan på laborietest

Behandling med mesna kan framkalla falskt positiva reaktioner för ketonkroppar och falskt positiva eller negativa reaktioner för erythrocyter i urinen. Färgreaktionen för ketoner är snarare rödlila än lila, är mindre stabil, och försvinner omedelbart vid tillsats av koncentrerad ättikssyra. För att exakt bestämma förekomsten av erythrocyter i urinen rekommenderas mikroskopering av urinen.

Behandling med mesna kan framkalla falskt positiva reaktioner i tester för askorbinsyra i urinen med hjälp av Tillmans reagens.

I farmakokinetikstudier på friska frivilliga försökspersoner var serumkreatinkinasvärdena (CK- värdena) lägre i prover tagna 24 timmar efter mesnadosering jämfört med prover tagna före dosering. Medan tillgängliga data är otillräckliga för att fastställa orsaken till detta fenomen, kan det anses utgöra en betydande påverkan på tiolberoende enzymatiska CK tester.

Innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller cirka 59 mg natrium per 400 mg mesna, motsvarande 2,95 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den antikoagulerande effekten av warfarin har rapporterats öka i ett fåtal fall av samtidig behandling med ifosfamid/mesna. En noggrann kontroll av koagulationsparametrar bör göras. Kliniska studier har visat att överdoser av Uromitexan inte minskade den systemiska toxiciteten hos oxazafosforiner. Djurstudier och *in vitro*-studier tyder på att Uromitexan inte påverkar den antineoplastiska effekten hos cytostatika (t.ex. ifosfamid, cyklofosfamid, doxorubicin, BCNU, metotrexat, vinkristin).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Eftersom Uromitexan ges som skydd vid cytostatikabehandling med oxazafosforiner, beror användningen av Uromitexan under graviditet och amning på typen av cytostatikabehandling. Om en patient behandlas med oxazafosforiner under graviditet eller amning bör mesna ges på vanligt sätt.

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av mesna hos gravida kvinnor. Djurstudier har ej visat embryotoxiska eller teratogena effekter av mesna. Mesna bör användas med försiktighet till gravida och endast om det är nödvändigt. Läkare bör noggrant överväga de potentiella riskerna och fördelarna för varje enskild patient innan förskrivningen av mesna.

Amning

Det finns inga adekvata data från användningen av mesna hos ammande kvinnor. Det är okänt om mesna utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Uromitexan efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som behandlas med mesna kan uppleva biverkningar (som t ex synkopé, yrsel, letargi/dåsighet, yrhet och dimsyn), vilka kan påverka förmågan att köra bil och använda maskiner. Beslutet att köra bil eller använda maskiner skall tas på individuell basis.

4.8 Biverkningar

Då patienter samtidigt med mesna erhåller cytostatika är biverkningsprofilen för preparatet svår att definiera. Följande information är baserad på data från farmakokinetiska studier på friska frivilliga som inte fått samtidig behandling med andra mediciner.

Biverkningsfrekvens baseras på följande skala: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar		
Organklass (SOC)	Föredragen MedDRA- term	Frekvens
INFEKTIONER OCH INFESTATIONER	Faryngit	Vanliga
BLODET OCH LYMFSYSTEMET	Lymfadenopati	Vanliga

	Trombocytopeni (överkänslighet) Pancytopeni Leukopeni Lymfopeni Eosinofili	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
IMMUNSYSTEMET	Anafylaktisk reaktion Överkänslighetsreaktioner Anafylaktoida reaktioner	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
METABOLISM OCH NUTRITION	Anorexi Minskad aptit Känsla av uttorkning	Vanliga Vanliga Vanliga
PSYKISKA STÖRNINGAR	Sömnlöshet Mardröm	Vanliga Vanliga
CENTRALA OCH PERIFERA NERVSYSTEMET	Huvudvärk Svimmingskänsla Letargi/Dåsighet Yrsel Parestesi Hyperestesi Synkopé Hypoestesi Uppmärksamhetsstörning Kramp	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Ingen känd frekvens
ÖGON	Konjunktivit Fotofobi Dimsyn Periorbitalt ödem	Vanliga Vanliga Vanliga Ingen känd frekvens
HJÄRTAT	Palpitation ST-höjning Takykardi Onormalt Elektrokardiogram (EKG)	Vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
BLODKÄRL	Värmevallning Rodnad Cirkulatoriska reaktioner Hypotoni Hypertoni	Mycket vanliga Vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
ANDNINGSVÄGAR, BRÖSTKORG OCH MEDIASTINUM	Hosta Nästäppa Pleuritisk smärta Muntorrhet Bronkospasm Dyspné Laryngeala obehag Epistaxis Takypné Andnöd Hypoxi Minskad syrgasmättnad Hemoptys	Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
MAGTARMKANALEN	Buksmärta/Kolik	Mycket vanliga

	Illamående Diarré Kräkningar Förstoppning Flatulens Irritation i slemhinna ¹ Brännande smärta (substernal/epigastrisk) Tandkötsblödning Stomatit Dålig smak i munnen	Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
LEVER OCH GALLVÄGAR	Ökade transaminaser Hepatit Ökad gamma-glutamyl transferas Ökning av alkaliskt fosfatas i blod	Vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
HUD OCH SUBKUTAN VÄVNAD	Hudutslag ² Pruritus Hyperhidros Vesikulation Lyells syndrom Stevens Johnsons syndrom Urtikariellt ödem Erythema multiforme Utslag orsakad av läkemedel ³ Sår och/eller större blåsor/blåsbildningar ⁴ Angioödem Stationära läkemedelsutlösta hudutslag; (Fixed drug eruption) Fototoxiskt (orsakat) hudutslag Urtikaria Brännande känsla Erytem	Mycket vanliga Vanliga Vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
MUSKULOSKELETALA SYSTEMET OCH BINDVÄV	Artralgi Ryggsmärta Myalgi Smärta i extremiteter Smärta i käke	Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga
NJURAR OCH URINVÄGAR	Dysuri Akut njursvikt	Vanliga Ingen känd frekvens
ALLMÄNNA SYMTOM OCH/ELLER SYMTOM VID ADMINISTRERINGSSTÄLLET	Reaktioner på infusionsstället: Pruritus Utslag Smärta Erytem Urtikaria Svullnad Feber Influensaliknande sjukdom Stelhet Utmattning Bröstsmärta	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga

	Sjukdomskänsla Svaghet Slemhinnereaktioner Brist på energi Ansiktsödem Perifert ödem Asteni Reaktioner på injektionsstället ⁵	Vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
UNDERSÖKNINGAR	Minskat antal blodplättar Ökad andningsfrekvens Disseminerad intravaskulär koagulation Förlängd protrombintid Förlängd aktiverad partiell tromboplastin	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens

¹Oralt, rektalt

²Inklusive icke-kliande, kliande, erytem/erytematösa, eksematösa, papulösa och/eller makulära utslag

³Med eosinofili och systemiska symtom

⁴Hud- och slemhinnor, oralt, vulvovaginalt, anorektalt

⁵Tromboflebit, irritation

Kliniska studier har inkluderat patienter över 65 år, och inga biverkningar som är specifika för denna grupp har rapporterats.

Delvis organrelaterade överkänslighetsreaktioner har rapporterats, t.ex. i vissa fall associerade med trombocytopeni, hud- och slemhinnereaktioner av varierande omfattning och svårighetsgrad (utslag, klåda, rodnad, vesikulering, Lyells syndrom, Steven-Johnsons syndrom), lokal vävnadssvullnad (urtikariellt ödem), konjunktivit.

Tid till debut

Baserad på sex farmakokinetiska studier med friska frivilliga fick några patienter sina biverkningar vid första exponeringen av mesna och andra efter den andra eller den tredje exponeringen. Generellt utvecklades patientens symptomsspektrum inom en period av flera timmar.

Erfarenhet av återexponering

Några patienter upplevde inte fler biverkningar efter den första biverkningen medan andra upplevde en försväring av biverkningarna vid upprepad dosering.

Reaktioner på infusionsstället

Hos vissa patienter som upplevde lokala kutana infusionsreaktioner, resulterade en efterföljande exponering för mesna i en kutan biverkan i andra områden.

Kutana reaktioner/ reaktioner i slemhinna

Hud- och slemhinnereaktioner rapporterades förekomma efter såväl intravenös som oral administrering av mesna. Dessa reaktioner inkluderade utslag, pruritus, värmevallning, slemhinneirritation, pleuritisk smärta och konjunktivit. Ungefär en fjärdedel av patienterna med någon biverkning, upplevde reaktioner i hud- och slemhinnor i samband med andra biverkningar, såsom dyspné, feber, huvudvärk, gastrointestinala symtom, dåsighet, sjukdomskänsla, myalgi och influensaliknande symtom.

Gastrointestinala symtom

Gastrointestinala reaktioner rapporterades hos friska individer inkluderande illamående, kräkningar, diarré, buksmärt/kolik, smärta/brännande känsla i epigastriet, förstoppning och flatulens. Dessa inträffade efter intravenös och oral administrering av mesna.

In-vivo effekt på lymfocytantal

I farmakokinetiska studier hos friska frivilliga, var administreringen av singeldoser av mesna vanligen förknippad med en snabb (inom 24 timmar) och i vissa fall markant minskning av antalet lymfocyter. Minskningen var i allmänhet reversibel inom en vecka efter administrering. Data från studier med upprepad dosering under flera dagar var otillräcklig för att karakterisera tidsförloppet av förändringar av lymfocytantal under sådana förhållanden.

In-vivo effekt på serumnivåer av fosfor

I farmakokinetiska studier hos friska frivilliga var administreringen av mesna, under en eller flera dagar, i vissa fall förknippad med en måttlig, övergående ökning av fosforhalten i serum. Dessa fenomen bör beaktas vid tolkning av laboratorieresultat.

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

Symtomen följer biverkningsmönstret. Specifik antidot saknas. Symtomatisk behandling. På grund av risken för anafylaktoida reaktioner, beskrivna i avsnitt 4.3 och 4.8, ska adekvat akutmedicin finnas tillgänglig.

Rapporter om oavsiktlig överdos och iakttagelser från en hög-dos tolerabilitetsstudie på friska frivilliga, visade att hos vuxna kan enstaka doser i intervallet ungefär 4 g till 7 g mesna, ge symtom såsom illamående, kräkningar, buksmärt/kolik, diarré, huvudvärk, trötthet, smärta i lem och leder, hudutslag, värmevallningar, hypotension, bradykardi, takykardi, parestesi, feber och bronkospasm.

En markant ökad frekvens av illamående, kräkningar och diarré har också iakttagits hos patienter som har behandlats med oxafosforin och som har fått ≥ 80 mg mesna per kg kroppsvikt per dag intravenöst jämfört med patienter som fått lägre dose eller enbart hydrering.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel mot toxicitet vid cytostatikabehandling, ATC-kod: V03AF01.

Uromitexan (mesna) är en uroprotektor och förebygger urinvägstoxicitet förorsakad av aggressiv kemoterapi med oxazafosforiner (ifosfamid, cyklofosfamid).

I serum ombildas mesna snabbt till metaboliten dimesna. Efter glomerulär filtrering omvandlas dimesna till stor del till dess fria tiol, vilken är den farmakologiskt aktiva beståndsdelen. Denna binder till akrolein som är en toxisk metabolit av oxazafosforiner, och bildar en icke-toxisk förening. Preparatet bidrar också till en förlångsammad degradering av 4-hydroxymetaboliter vilket reducerar bildandet av akrolein i urinen. Farmakologiska och toxikologiska studier har visat att mesna inte har någon egen farmakodynamisk effekt och låg toxicitet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den biologiska halveringstiden är cirka 17 minuter, med en halveringstid i eliminationsfasen på drygt en timme. Praktiskt taget hela elimineringen av preparatet sker via njurarna. Efter intravenös injektion utsöndras cirka 50% av dosen till urinblåsan som aktiv substans, dvs fri tiol. I stort sett hela dosen har utsöndrats efter åtta timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

1 ml injektionsvätska: Dinatriumedetat 0,25 mg, natriumhydroxid till pH 7,5 och vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Uromitexan kan blandas i samma dropp som ifosfamid.

Uromitexan ska inte ges i samma dropp som cisplatin/carboplatin eftersom blandningen gulfärgas. Preparaten kan däremot ges i samma kur förutsatt att de ges i separata ingångar eller vid skilda tidpunkter.

Mesna är inkompatibel in vitro med cisplatin, carboplatin och kväve-senapsgas.

Blandning av mesna med epirubicin leder till inaktivering av epirubicin och ska undvikas.

6.3 Hållbarhet

5 år.

För lösningar med tillsatser har kemisk och fysikalisk stabilitet påvisats i 24 timmar vid 25°C. Av mikrobiologiska skäl rekommenderas att blandade lösningar används omedelbart efter beredning. Om de inte används omedelbart är användaren ansvarig att se till att anvisningar om hållbarhet och förvaringsförhållanden följs. Dock bör 24 timmar vid 25°C inte överskridas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller 15 x 4 ml respektive 10 x 10 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Innehållet i ampullen blandas i lämplig infusionsvätska, som är natriumklorid- eller glukoslösning eller Ringer-laktat.

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning innan administrering. Lösningar som är missfärgade, dimmiga eller innehåller synliga partiklar ska inte användas.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Medical AB
Box 3090
103 61 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11098

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1990-02-08

Datum för den senaste förnyelsen: 2008-07-27

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-01