

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Zolmitriptan STADA 2,5 mg munsönderfallande tabletter
Zolmitriptan STADA 5 mg munsönderfallande tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Zolmitriptan

Varje 2,5 mg munsönderfallande tablett innehåller 2,5 mg zolmitriptan.
Varje 5 mg munsönderfallande tablett innehåller 5 mg zolmitriptan.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Munsönderfallande tabletter.

Zolmitriptan Stada munsönderfallande tabletter är runda, platta och vita med fasade kanter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut behandling av huvudvärk vid migrän med eller utan aura.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Den rekommenderade dosen av Zolmitriptan Stada för behandling av en migränattack är 2,5 mg. Zolmitriptan Stada bör tas vid första tecknet på migränhuvudvärk, men är effektivt även när tabletterna tas i ett senare skede.

Tabletten behöver ej tas med vätska. Tabletten upplöses på tungan och sväljs med saliven. Denna beredningsform är lämplig för situationer där det inte finns tillgång till vätska eller för att undvika illamående och kräkningar vid tablettintag. En fördröjd absorption av zolmitriptan från Zolmitriptan Stada munsönderfallande tablett kan dock förekomma, vilket kan fördröja effekten.

Om migränsymtomen återkommer inom 24 timmar efter ett initialt svar kan en andra dos tas. Vid behov av en andra dos bör man vänta minst 2 timmar. Om patienten inte får någon effekt av en första dos är det osannolikt att en andra dos hjälper för samma attack.

Om dosen 2,5 mg inte ger tillräcklig effekt kan dosen 5 mg av Zolmitriptan Stada övervägas för kommande attacker.

Den totala dygnsdosen ska inte överstiga 10 mg. Zolmitriptan Stada ska ej tas mer än 2 gånger under ett dygn.
Zolmitriptan Stada ska ej användas profylaktiskt.

Pediatrisk population

Barn (under 12 år)

Säkerhet och klinisk effekt av zolmitriptan tabletter har ej utvärderats hos barn, varför Zolmitriptan Stada inte rekommenderas till barn.

Ungdomar (12 - 17 år)

Klinisk effekt av zolmitriptan tabletter kunde inte visas i en placebokontrollerad klinisk studie bland ungdomar i åldern 12-17 år, varför Zolmitriptan Stada inte rekommenderas till ungdomar.

Äldre (över 65 år)

Säkerhet och klinisk effekt av zolmitriptan har ej visats hos individer över 65 år, varför Zolmitriptan Stada inte rekommenderas till äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Zolmitriptans metabolism är reducerad hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). För patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas en högsta dos av 5 mg per dygn. Emellertid är det inte nödvändigt med dosjustering för patienter med lätt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering krävs ej för patienter med kreatininclearance över 15 ml/min (se avsnitt 4.3 samt 5.2).

Interaktioner som kräver dosjustering (se avsnitt 4.5)

För patienter som tar MAO-A-hämmare rekommenderas en maximal dos på 5 mg inom 24 timmar. En maximal dos på 5 mg zolmitriptan inom 24 timmar rekommenderas till patienter som tar cimetidin.

En maximal dos på 5 mg zolmitriptan inom 24 timmar rekommenderas till patienter som tar specifika CYP 1A2-hämmare såsom fluvoxamin och kinoloner (t.ex. ciprofloxacin).

Administreringssätt

Den munsönderfallande tabletten placeras på tungan där den upplöses och sväljs sedan med saliven.

4.3 Kontraindikationer

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

Medelsvår till svår hypertoni samt icke behandlad mild hypertoni.

Klassen 5HT_{1B/1D} receptoragonister har förknippats med spasm i hjärtats kranskärl och av denna anledning har patienter med ischemisk hjärtsjukdom exkluderats från de kliniska studierna. Zolmitriptan ska därför inte ges till patienter som haft hjärtinfarkt eller har ischemisk hjärtsjukdom, koronar vasospasm (Prinzmetal's angina) eller perifer kärlsjukdom eller patienter som har symtom eller visar tecken på ischemisk hjärtsjukdom.

Samtidig användning av zolmitriptan och ergotamin, derivat av ergotamin (inklusive metysergid), sumatriptan, naratriptan och andra 5HT_{1B/1D} receptoragonister är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

Zolmitriptan ska inte ges till patienter med cerebrovaskulär sjukdom (CVA) eller transitoriska ischemiska attacker (TIA) i anamnesen.

Zolmitriptan är kontraindicerat hos patienter med ett kreatininclearance understigande 15 ml/min.

4.4 Varningar och försiktighet

Zolmitriptan ska endast användas i de fall migrändiagnosen är helt säkerställd. Liksom vid övrig akut migränbehandling bör andra potentiellt allvarliga neurologiska tillstånd uteslutas innan man behandlar patienter med nydiagnostiserad migrän eller migränpatienter med atypiska symtom. Zolmitriptan är

inte indicerat vid hemiplegisk, basilaris- eller oftalmoplegisk migrän. Stroke och andra cerebrovaskulära tillstånd har rapporterats för patienter som behandlas med 5HT_{1B/1D} agonister. Risk för vissa cerebrovaskulära komplikationer kan föreligga hos patienter med migrän.

Zolmitriptan ska ej ges till patienter med symtomgivande Wolff-Parkinson-White syndrom eller hjärtarytmier förknippade med andra överledningsrubbningar.

Liksom med andra 5HT_{1B/1D} agonister har koronarkärlspasm, angina pectoris och hjärtinfarkt rapporterats i mycket sällsynta fall. För patienter med riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom (t.ex. rökning, hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, ärftlig predisposition) bör en kardiologisk utvärdering göras innan behandling med zolmitriptan inleds (se avsnitt 4.3). Detta bör speciellt beaktas för postmenopausala kvinnor och män över 40 år med dessa riskfaktorer. Utvärderingen kan dock inte identifiera alla patienter med hjärtsjukdom och i mycket sällsynta fall har allvarliga hjärtproblem uppstått hos patienter utan underliggande hjärt-kärlsjukdom.

Som för andra 5HT_{1B/1D} receptoragonister har tyngd-, spännings- eller tryckkänsla i hjärttrakten (se avsnitt 4.8) rapporterats efter behandling med zolmitriptan. Om patienten får bröstsmärtor eller symtom som kan tyda på ischemisk hjärtsjukdom, bör man ej ta ytterligare doser zolmitriptan förrän lämplig utredning gjorts.

Som för andra 5HT_{1B/1D} receptoragonister har övergående blodtryckshöjning rapporterats hos patienter med och utan hypertoni i anamnesen. I mycket sällsynta fall har dessa öknings varit förknippade med kliniskt signifikanta tillstånd. Den rekommenderade dosen av zolmitriptan ska ej överskridas.

Biverkningar kan vara vanligare vid samtidig användning av triptaner och naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*).

Serotonergt syndrom (som inkluderar förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) har förekommit efter samtidig behandling med triptaner och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin-noradrenalin-återupptagshämmare (SNRI). Sådana reaktioner kan vara allvarliga. Om samtidig behandling med zolmitriptan och ett SSRI- eller SNRI-preparat är kliniskt befogat rekommenderas lämplig observation av patienten, speciellt vid behandlingsstart, dosökning och tillägg av annan serotonerg behandling (se avsnitt 4.5).

Långvarig behandling med smärtstillande medel mot huvudvärk kan förvärra huvudvärken. Om denna situation är känd eller misstänks bör medicinskt råd ges och behandlingen bör sättas ut. Diagnosen huvudvärk på grund av medicinsk överbehandling bör misstänkas hos patienter med frekvent eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av huvudvärksmedicin.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller natrium. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har utförts med koffein, ergotamin, dihydroergotamin, paracetamol, metoklopramid, pizotifen, fluoxetin, rifampicin och propranolol. Inga kliniskt relevanta skillnader vad gäller de farmakokinetiska egenskaperna för zolmitriptan eller dess aktiva metabolit har noterats.

Data från friska frivilliga individer tyder inte på någon kliniskt signifikant interaktion mellan zolmitriptan och ergotamin. Teoretiskt finns det emellertid en ökad risk för spasm i kranskärlen och samtidig tillförsel är därför kontraindicerad. Det bör gå minst 24 timmar efter tillförsel av läkemedel innehållande ergotamin innan zolmitriptan ges. Omvänt bör minst 6 timmar förflyta efter tillförsel av zolmitriptan innan ergotamin-innehållande läkemedel ges (se avsnitt 4.3).

Efter tillförsel av moklobemid, en specifik MAO-A hämmare, sågs en liten ökning (26 %) av AUC för zolmitriptan och en trefaldig ökning av AUC för den aktiva metaboliten. Därför rekommenderas högst 5 mg zolmitriptan per dygn till patienter som samtidigt behandlas med MAO-A hämmare. Dessa läkemedel ska ej ges samtidigt om moklobemid ges i en dos högre än 150 mg 2 gånger per dag.

Efter tillförsel av cimetidin, en generell P₄₅₀-hämmare, ökade halveringstiden av zolmitriptan med 44 % och AUC ökade med 48 %. Dessutom sågs en tvåfaldig ökning av halveringstiden och AUC för den aktiva metaboliten, N-desmetylm metaboliten (183C91). Högst 5 mg zolmitriptan per dygn rekommenderas till patienter som samtidigt behandlas med cimetidin. Baserat på den totala interaktionsprofilen kan interaktioner med specifika hämmare av CYP 1A2 inte uteslutas och därför rekommenderas samma dosreduktion vid användande av läkemedel av denna typ – t.ex. fluvoxamin och kinoloner (t.ex. ciprofloxacin).

Selegilin (MAO-B hämmare) och fluoxetin (SSRI) uppvisade inga farmakokinetiska interaktioner med zolmitriptan. Det finns dock rapporter som beskriver patienter med symtom som överensstämmer med serotonergt syndrom (inkluderande förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter användning av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och triptaner (se avsnitt 4.4).

Som andra 5HT_{1B/1D} receptoragonister kan zolmitriptan fördröja absorptionen av andra läkemedel.

Samtidig tillförsel av andra 5HT_{1B/1D}-agonister inom 24 timmar efter behandling med zolmitriptan bör undvikas. Likaledes bör tillförsel av zolmitriptan inom 24 timmar efter användning av andra 5HT_{1B/1D}-agonister undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten för zolmitriptan hos gravida kvinnor har inte klarlagts. Utvärderingen av djurstudier har ej visat tecken på direkt teratogena effekter. Vissa fynd från embryotoxicitetsstudier tyder på nedsatt livsduglighet hos embryon. Zolmitriptan ska endast ges till gravida kvinnor där man bedömer att vinsterna av behandlingen av modern är större än de eventuella riskerna för fostret.

Amning

Djurstudier har visat att zolmitriptan passerar över i modersmjölken. Det finns inga data vad gäller zolmitriptan och passage över i modersmjölk hos människa. Försiktighet ska därför iaktas när zolmitriptan ges till ammande kvinnor. Amning bör undvikas under 24 timmar efter tablettintag för att minimera exponeringen av barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hos en liten grupp friska frivilliga sågs ingen signifikant försämring av prestationsförmågan i psykomotoriska tester där zolmitriptan gavs i doser upp till 20 mg. Försiktighet rekommenderas för patienter som kör bil eller sköter maskiner eftersom trötthet och andra symtom kan uppträda under en migränattack.

4.8 Biverkningar

Eventuella biverkningar är vanligen övergående, uppträder normalt inom 4 timmar, har inte högre frekvens vid upprepad dosering och försvinner oftast spontant utan åtgärd.

Följande definitioner gäller för frekvensen av biverkningar:

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 ($< 1/10\,000$).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i avtagande allvarlighetsgrad.

Följande biverkningar har rapporterats efter intag av zolmitriptan:

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner inkluderande urtikaria, angioödem och anafylaktiska reaktioner
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Onormal eller rubbad sinnesförmimelse; Yrsel; Huvudvärk; Hyperestesi; Parestesier; Somnolens; Värmekänsla
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer
	Mindre vanliga	Takykardi
	Mycket sällsynta	Myokardinfarkt; Angina pectoris; Koronar vasospasm
Blodkärl	Mindre vanliga	Lätt blodtrycksförhöjning; Övergående blodtrycksökningar
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärtor; Illamående; Kräkningar; Muntorrhet; Dysfagi
	Mycket sällsynta	Ischemi eller infarkt (t.ex. intestinal ischemi, intestinal infarkt, mjältinfarkt), vilket kan uppträda som blodig diarré eller buksmärtor
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelsvaghet; Myalgi
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Polyuri; Frekventa urinträngningar
	Mycket sällsynta	Akuta urinträngningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni; Tyngdkänsla, åtstrammingskänsla, smärta eller tryck i strupe, hals, extremiteter eller bröstorg.

Vissa av symtomen kan utgöra en del av själva migränattacken.

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
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Friska individer som fått perorala singeldoser av 50 mg zolmitriptan upplever vanligen sedering.

Halveringstiden för zolmitriptan är 2,5 - 3 timmar (se avsnitt 5.2) varför patienten efter en överdos bör övervakas under åtminstone 15 timmar eller så länge som symtom kvarstår.

Det finns ingen specifik antidot till zolmitriptan. Vid svåra intoxikationer rekommenderas intensivvårdsbehandling inkluderande säkerställande och upprätthållande av öppna luftvägar, säkerställande av syresättning och andning, samt övervakning och understödande behandling av cirkulationsorganen.

Det är inte känt vilken effekt hemodialys eller peritonealdialys har på serumkoncentrationen av zolmitriptan.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva serotonin- (5HT₁) receptoragonister
ATC-kod N02C C03

Verkningsmekanism

Zolmitriptan har visats vara en selektiv agonist till 5HT_{1B/1D} receptorer som medierar vaskulär kontraktion. Zolmitriptan har hög affinitet till humana rekombinanta 5HT_{1B} och 5HT_{1D} receptorer, men en ringa affinitet till 5HT_{1A} receptorer. Zolmitriptan har ingen signifikant affinitet eller farmakologisk aktivitet vad gäller andra 5HT-receptorer av subtyp 5HT₂, 5HT₃, 5HT₄. Detsamma gäller adrenerga, histaminerga, muskarinerga eller dopaminerga receptorer.

Farmakodynamisk effekt

I djurmodeller ger zolmitriptan vasokonstriktion av arteria carotis. Djurexperimentella studier tyder på att zolmitriptan inhiberar såväl central som perifer aktivitet i trigeminusnerven. Detta medför att frisättningen av neuropeptiderna kalcitoninrelaterade peptider (CGRP), vasoaktiva intestinala peptider (VIP) och substans P inhiberas.

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska studier med konventionella zolmitriptan tabletter har effekt påvisats efter 1 timme. Därefter ökar effekten på huvudvärk och andra migränsymtom såsom illamående, fotofobi och fonofobi under 2 – 4 timmar.

Zolmitriptan gett som konventionella tabletter har jämförbar effekt vid behandling av migrän, såväl med som utan aura, samt vid migrän i samband med menstruation. Det har ej visats att zolmitriptan gett som konventionella tabletter kan förhindra migränhuvudvärk om tabletterna tas under aurafasen och därför ska zolmitriptan tas under huvudvärksfasen.

Pediatrik population

En kontrollerad klinisk studie med 696 ungdomar med migrän påvisade ingen skillnad mellan zolmitriptan tabletter i doserna 2,5 mg, 5 mg och 10 mg och placebo. Klinisk effekt kunde inte bevisas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Zolmitriptan absorberas snabbt och väl efter oral administrering av konventionella zolmitriptan tabletter (minst 64 %). Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten av modersubstansen är cirka 40 %. Det förekommer en aktiv metabolit (N-desmetylm metaboliten) som också är en 5HT_{1B/1D} receptoragonist och som i djurförsök är 2-6 gånger mer potent än zolmitriptan.

Hos försökspersoner som givits singeldoser på 2,5 mg till 50 mg zolmitriptan visar såväl modersubstansen som den aktiva metaboliten dosproportionalitet vad gäller AUC och C_{max}. Absorptionen av zolmitriptan är snabb. I friska frivilliga, uppnås 75 % av C_{max} inom 1 timme och plasmakoncentrationen av zolmitriptan kvarstår sedan i stort sett på denna nivå under 4-5 timmar efter dosering.

Absorptionen av zolmitriptan påverkas ej av födointag. Det finns inget som tyder på att zolmitriptan ackumuleras vid upprepad dosering.

Plasmakoncentrationen av zolmitriptan och dess metaboliter är lägre under de första 4 timmarna efter intag under migränattack jämfört med en migrärfri period. Detta tyder på förlängsammad absorption, vilket kan förklaras av den fördröjda magsäckstömningen som ses under en migränattack.

Zolmitriptan munsönderfallande tabletter har visats vara bioekvivalenta med konventionella zolmitriptantabletter vad gäller AUC och C_{max} både för zolmitriptan och för den aktiva metaboliten (183C91). Klinisk farmakologiska data visar att t_{max} för zolmitriptan kan komma senare för den munsönderfallande tabletten (mellan 0,6 och 5 timmar, median 3 timmar) jämfört med den konventionella tabletten (mellan 0,5 och 3 timmar, median 1,5 timmar). T_{max} för den aktiva metaboliten var jämförbar för båda beredningsformerna (median 3 timmar).

Metabolism och eliminering

Zolmitriptan elimineras till största delen genom metabolisering i levern och metaboliterna utsöndras därefter via urinen. Det finns tre huvudmetaboliter - indolättiksyra (huvudmetaboliten i plasma och urin) samt N-oxid- och N-desmetylanalogerna av vilka endast den senare är aktiv.

Plasmakoncentrationen av N-desmetylm metaboliten är ungefär hälften av moderföreningen, varför den sannolikt bidrar till den kliniska effekten. Mer än 60 % av en singeldos utsöndras via urinen, huvudsakligen som indolättiksyrametaboliten, och cirka 30 % i ometaboliserad form via feces.

Efter intravenös tillförsel är medelvärde för totalt plasmaclearance cirka 10 ml/min/kg - cirka en fjärdedel av detta är renalt clearance. Renalt clearance är större än glomerulusfiltrationen vilket tyder på en tubulär sekretion av zolmitriptan. Distributionsvolymen efter intravenös tillförsel av zolmitriptan är cirka 2,4 liter/kg och plasmaproteinbindningen av zolmitriptan och N-desmetylm metaboliten är låg (cirka 25 %). Zolmitriptan har en halveringstid på 2,5 - 3 timmar. Halveringstiden för metaboliterna är i samma storleksordning vilket tyder på att deras elimination är begränsad av bildningshastigheten.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Renalt clearance för zolmitriptan och dess metaboliter var nedsatt (7-8 gånger jämfört med friska frivilliga) hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion. AUC för moderförening och aktiv metabolit var dock endast något förhöjd (16 % respektive 35 %) och halveringstiden var förlängd med en timme, till 3-3,5 timmar, vilket ligger inom den spridning som ses hos friska individer.

Nedsatt leverfunktion

En studie för att undersöka effekten av leversjukdom på zolmitriptans farmakokinetik visade att AUC och C_{max} ökade med 94 % respektive 50 % hos patienter med måttlig leversjukdom och med 226 % respektive 47 % hos patienter med svår leversjukdom jämfört med friska frivilliga. Exponeringen av metaboliter, inklusive den aktiva metabolit, minskade. För den aktiva metaboliten 183C91, reducerades AUC och C_{max} med 33% respektive 44 % hos patienter med måttlig leversjukdom och med 82% respektive 90% hos patienter med svår leversjukdom.

Äldre

Farmakokinetiken för zolmitriptan hos äldre friska individer liknar den hos yngre friska frivilliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier efter singel eller upprepad dosering observerades prekliniska effekter endast vid doser klart överstigande maximal human exponering.

In vitro och *in vivo* genotoxicitetsstudier tyder inte på några genotoxiska effekter vid klinisk användning av zolmitriptan.

Inga tumörer, som är relevanta för den kliniska användningen, sågs vid carcinogenicitetsstudier utförda på mus och råtta.

Liksom övriga 5HT_{1B/1D} receptoragonister binder zolmitriptan även till melanin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Maltodextrin
Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon typ A
Natriumvätekarbonat
Citronsyra
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid
Sackarinnatrium
Magnesiumstearat
Mentolsmakämne (maltodextrin, naturlig mentol, modifierad majsstärkelse)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Fuktkänsligt, förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblister: 2, 3, 6, 12 och 24 tabletter eller 2x1, 3x1, 6x1, 12x1 och 24x1 tabletter i perforerat endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 42701

5 mg: 42702

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2010-11-26

Datum för den senaste förnyelsen: 2015-01-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-01-20