

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Triesence 40 mg/ml injektioneste, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 1 ml:n injektiopullo injektionestettä sisältää 40 mg triamsinoloniasetonidia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio
Valkoinen suspensio
pH 6,2–7,9

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Triesence 40 mg/ml injektionestettä käytetään visualisointiin lasiaiskirurgiassa.
Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset, mukaan lukien iäkkäät

Suosittelun annos Triesence 40 mg/ml injektionestettä on 1–4 mg (25–100 mikrolitraa 40 mg/ml:n vahvuista suspensiota) silmän lasiaiseen.

Pediatriset potilaat

Triesence 40 mg/ml injektionesteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (glomerulaarinen suodatusnopeus alle 20 ml/min) tai maksan vajaatoiminta. Triesence 40 mg/ml injektioneste, suspensio poistetaan silmästä leikkauksen jälkeen.

Antotapa

Silmän lasiaiseen.

TARKKAA ASEPTISTA TEKNIKKAA ON NOUDATETTAVA. Triesence-valmistetta saa antaa vain pätevä silmätautien erikoislääkäri, jolla on kokemusta silmän lasiaiseen annettavista injektioista aseptisissa olosuhteissa.

Kiinnitä 27 tai 30 G x ½ tuuman neula ruiskun Luer-liittimeen valmisteen annostelua varten.

Pulloa on ravistettava voimakkaasti 10 sekunnin ajan ennen käyttöä tasa-aineisen suspension varmistamiseksi. Ennen ruiskuun vetämistä on tarkastettava, että suspensio ei ole kokkaroitunut tai rakeinen (agglomeraatio).

Valmiste agglomeroituu, kun se altistetaan jäätyislämpötiloille, eikä sitä silloin saa käyttää. Ruiskuun vetämisen jälkeen Triesence 40 mg/ml injektioneeste, suspensio tulee viipymättä injektoida lasiaiseen, jottei se sakkaudu ruiskuun. Huolellista tekniikkaa on noudatettava, jotta neula ei osu verisuoneen eikä lasiaiseen pääse tulehdusta aiheuttavia organismeja.

Injektio annetaan standardimenetelmän mukaisesti aseptisissa leikkausolosuhteissa lasiaiskirurgisen toimenpiteen aikana, ja näihin kuuluu steriilien käsineiden, steriilin liinan ja steriilin luomenlevittimen (tai vastaavan) käyttö. Riittävää anestesiaa ja laajakirjoista antimikrobilääkitystä on annettava ennen injektiota.

Ennen kirurgisen toimenpiteen lopettamista poistetaan mahdollisimman paljon jäljelle jäänyttä Triesence 40 mg/ml injektioneestettä silmästä käyttäen jatkuvaa imua tai huuhtelua.

Lasiaiskirurgisen toimenpiteen jälkeen potilaita on seurattava endoftalmiitin varalta (ks. kohta 4.4). Potilaalle annetaan tavanomaista leikkauksen jälkeistä hoitoa ja seurannan tarve määritetään alkuperäisen lasiaiskirurgista toimenpidettä vaatineen tilan perusteella. Potilaita tulee ohjeistaa raportoimaan viipymättä kaikista endoftalmiittiin viittaavista oireista.

Yhtä injektiopulloa voidaan käyttää vain yhden silmän hoitoon yksittäisen lasiaiskirurgisen toimenpiteen aikana.

Annosmuutokset eivät ole tarpeen millekään tutkitulle potilasryhmälle (kuten sukupuoli, iäkkäät).

Triesence 40 mg/ml suspensiota voi laimentaa tasapainotetulla suolaliuksella (jonka sisältö per ml on: natriumkloridi 6,4 mg; kaliumkloridi 0,75 mg; kalsiumkloridi 0,48 mg; magnesiumkloridi 0,3 mg; natriumasetaatti 3,9 mg; natriumsitraatti 1,7 mg; natriumhydroksidi ja/tai suolahappo 6,5 - 8,5 pH-arvon säätämiseksi tasolle 7,5; injektioneesteisiin käytettävä vesi) ennen sen käyttöä lasiaiskirurgisen toimenpiteen aikana. Kirurgi päättää laimennussuhteen, mutta Alconin tasapainotetun suolaliuksen suhde on yleensä 1:10 tai 1:20. Kliinisessä tutkimuksessa Triesence 40 mg/ml suspensiota annettiin 2 mg/ml:n vahvuutena suspensiona laimentamalla 0,05 ml Triesence 40 mg/ml suspensiota 0,95 ml:aan steriiliä huuhteluliuosta. Tämän jälkeen 100 mikrolitran tilavuus injektioitiin lasiaiseen.

Tärkeä huomautus: Triamsinoloniasetonidikiteet alkavat sakkautua välittömästi. Liuos on sekoitettava välittömästi ennen instillaatiota. Sekoittamista varten pieni steriili ilmakupla (ruiskun läpimittaa pienempi) vedetään ruiskuun ja ruiskua käännettäen ylösalaisin, jotta kupla liikkuu ruiskussa edestakaisin kiteiden tasaisen jakautumisen helpottamiseksi. Ilmakupla poistetaan ja käyttövalmis liuos käytetään välittömästi.

Ks. kohdista 6.2 ja 6.6 lisäohjeita lääkevalmisteen oikeaan antoon/käyttöön.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Triesence 40 mg/ml injektioneestettä, suspensiota ei saa käyttää, jos potilaalla on aktiivinen silmän herpes simplex -infektio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Triesence-valmistetta on käytetty vain kertainjektiona silmän lasiaiseen diagnostisessa tarkoituksessa. Tietoja terapeuttisesta käytöstä ei ole, eikä toistuvaa tai pitkäaikaista käyttöä ole tutkittu. Tämän vuoksi Triesence 40 mg/ml injektioneeste, suspensio ei ole tarkoitettu terapeuttiseen käyttöön.

Triesence 40 mg/ml injektioneeste, suspensio on tarkoitettu vain käytettäväksi silmän lasiaiseen. Sitä ei saa antaa laskimoon. Tarkkaa aseptista tekniikkaa on noudatettava (ks. kohta 4.2 Antotapa).

Triamsinoloniasetonidi on glukokortikosteroidi. Kortikosteroidit voivat peittää tulehduksen merkkejä, ja niiden käytön aikana voi esiintyä uusia tai piileviä infektioita. Alentunutta vastustuskykyä saattaa esiintyä, ja tulehduksen paikantaminen voi olla vaikeaa käytettäessä kortikosteroideja. Kortikosteroidit voivat lisätä

sekundaaristen sieni-, bakteeri- tai virustulehdusten (esimerkiksi vaccinia, varicella) esiintymistä silmässä. Lääkärien tulee tiedustella potilaalta, onko hänellä parhaillaan tai äskettäin ollut infektio. Jos tulehdus ilmaantuu kortikosteroidihoidon aikana, sitä on välittömästi hoidettava sopivalla antimikrobisella lääkityksellä. Kortikosteroidien käyttö voi lisätä tulehduskomplikaatioiden määrää.

Kortikosteroideja on käytettävä varoen, jos potilaalla on silmän herpes simplex -infektio ja etenkin, jos potilaalla on autoimmuunisairaus, sarveiskalvon perforaation riskin takia. Kortikosteroideja **ei saa käyttää**, jos potilaalla on **aktiivinen** silmän herpes simplex -infektio (ks. kohta 4.3).

Näköhäiriö

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämartymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Kuten silmän lasiaiseen käytettävien injektioiden käytön yhteydessä yleensäkin, ohimenevää silmänsisäisen paineen nousua voi esiintyä. Tämän vuoksi näköhermon pään perfuusio on tarkistettava ja silmänsisäisen paineen kohoaminen hoidettava asianmukaisesti injektion jälkeen. Kortikosteroidien aiheuttaman silmänsisäisen paineen nousun riski on suurentunut potilailla, joilla on riskitekijöitä (esim. diabetes). Triamsinoloniasetonidin käyttöön liittyvää silmänpaineen nousua on havaittu 20–60 prosentilla potilaista, kun valmistetta on käytetty potilaille terapeuttisissa käyttöaiheissa. Tämä voi johtaa glaukoomaan ja mahdolliseen näköhermovaurioon. Silmänpaineeseen kohdistuvat vaikutukset voivat kestää jopa 6 kuukautta injektion jälkeen ja ne ovat yleensä hoidettavissa paikallisella glaukoomalääkityksellä. Pieni prosentiosuus potilaista voi tarvita tehokasta systeemistä lääkitystä. Silmänsisäistä painetta sekä näköhermon pään perfuusiota on seurattava ja hoidettava asianmukaisesti. Tämä on erityisen tärkeää pediatriisilla potilailla, sillä kortikosteroidin aiheuttaman okulaarisen hypertension riski voi olla suurempi lapsilla ja kehittyä aiemmin kuin aikuisilla. Triesence-valmistetta ei ole hyväksytty käytettäväksi pediatriisille potilaille.

Tietoa ei ole Triesence 40 mg/ml injektionesteen käytöstä potilailla, joilla on okulaarinen hypertensio tai glaukooma, tai potilailla, joilla on ollut kroonisia tai uusiutuvia silmätulehduksia. Kirurgin on huolellisesti arvioitava käytön riskit ja hyödyt määrittäessään Triesence-valmisteen soveltuvuutta näille potilaille.

Tarttuvan, positiivisen viljelytuloksen osoittaman endoftalmiitin ilmaantuvuus on 0,5 % käytettäessä valmistetta terapeuttisissa käyttöaiheissa. Asianmukaista aseptista tekniikkaa on aina noudatettava annettaessa triamsinoloniasetonidia lasiaiskirurgisten toimenpiteiden aikana endoftalmiitin riskin estämiseksi. Tämän lisäksi potilaita on tarkkailtava injektioinnin jälkeen, jotta mahdollinen infektio voidaan hoitaa aikaisessa vaiheessa.

Pitkäaikainen paikallisten ja silmän lasiaiseen annettavien kortikosteroidien käyttö voi aiheuttaa kaihia, ja etenkin takakapselin alaista kaihia (ks. 4.8). Tämä riski on suurentunut potilailla, joilla on riskitekijöitä (esim. diabetes).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Triesence-valmisteseen liittyviä kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole kuvattu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tietoja Triesence 40 mg/ml injektioneste, suspensio -valmisteen käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tai niitä on vain rajoitetusti. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Triesence 40 mg/ml injektionesteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Triesence 40 mg/ml injektioneste, suspensio ihmisen rintamaitoon. Päätös imetyksen keskeyttämisestä tai Triesence 40 mg/ml injektioneste, suspensio -valmisteen käytön lykkäämisestä on tehtävä ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Triesence 40 mg/ml -valmisteen silmään antamisen vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Triesence 40 mg/ml injektionestettä käytetään osana kirurgista toimenpidettä. Toimenpiteen vaikutuksella potilaan näkökykyyn voi olla merkittävä vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttöön. Potilaalle on kerrottava, että autolla ajo ja vaarallisten koneiden käyttäminen on kiellettyä leikkauksen jälkeen, kunnes näkökyky palautuu normaaliksi.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kahdessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa 92 potilaalle annettiin yksi noin 1–4 mg triamsinoloniaasetonidia sisältävä injektio silmän lasiaiseen visualisointia varten vitreoretinaalisen kirurgian aikana. Raportoituja triamsinoloniaasetonidin yksittäisiä haittavaikutuksia näissä kahdessa tutkimuksessa olivat silmänsisäisen paineen nousu.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavien haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavan luokituksen mukaisesti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutukset on kerätty kahdesta Alconin kliinisestä tutkimuksesta ja markkinoille tulon jälkeisistä spontaaniraporteista.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Silmät	Harvinainen: Tuntematon:	silmänpaineen nousu endoftalmiitti, ei-infektiivinen endoftalmiitti, hypopyon, heikentynyt näöntarkkuus, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Tietoa julkaistusta kirjallisuudesta: Neljäkymmenen neljän (44) triamsinoloniaasetonidin käyttöä triamsinoloniaavusteisessa lasiaiskirurgisessa toimenpiteessä arvioivan julkaistun artikkelin turvallisuustiedot analysoitiin. Kohonnut silmänsisäinen paine oli näissä artikkeleissa yleisin potilaiden kokemana raportoitu haittavaikutus. Kohonnut silmänsisäinen paine, joka ilmeni välittömästi leikkauksen jälkeisenä aikana, oli ohimenevää. Kohonnut silmänsisäinen paine on yleinen leikkauksen jälkeinen lasiaiskirurgian komplikaatio ja joissakin näissä artikkeleissa katsottiin erityisesti, että kohonnut silmänsisäinen paine ei liittynyt triamsinoloniaasetonidiin.

Triamsinoloniaasetonidin käyttöön lasiaiskirurgian aikana visualisointia varten liittyviä kirjallisuudessa raportoituja tapahtumia on listattu alla. Useimmat näistä tapahtumista olivat luultavasti leikkaustoimenpiteen seurauksia, mutta mahdollista syy-yhteyttä ei kuitenkaan voida sulkea pois. Näihin tapahtumiin kuuluivat: Kaihinmuodostus tai eteneminen, sarveiskalvon vauriot (pysyvä sarveiskalvon epiteelivika, leesio tai sameus),

edeema (kystinen, makulaarinen tai korneaalinen), fibroottisten kalvojen kehittyminen (subretinaalinen neovaskulaarinen tai preretinaalinen), verenvuoto (vitreaalinen, subretinaalinen tai intraretinaalinen), intraokulaarilinnin siirtyminen, leikkauksen aikana tapahtuva verenvuoto, värikalvosynekiat, makulan arpi, silmätulehdus, sarveiskalvon tukikerroksen sameus, takakapselin repeämä, proliferatiivinen vitreoretinopatia (PVR), verkkokalvon irtauma, verkkokalvon ruptuura ja verkkokalvon repeämä. Useimmissa tapauksissa triamsinoloniasetonidin jäämät hävisivät ilman hoitotoimenpiteitä eikä komplikaatioita esiintynyt.

Kohonnutta silmänsisäistä painetta, endoftalmiittia ja kaihinmuodostusta/etenemistä on todettu useammin, kun triamsinoloniasetonidia tai muita kortikosteroideja on käytetty terapeuttisissa käyttöaiheissa kuin visualisoinnin yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Triesence 40 mg/ml injektionestettä ei saa käyttää alle 18 vuoden ikäisillä potilailla, koska tässä ryhmässä turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Koska tämän tuotteen antaa lääkäri valvotuissa olosuhteissa, tahattoman yliannostuksen riski on hyvin pieni tai häviävän pieni.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmätautien lääkkeet, tulehduslääkkeet, kortikosteroidit

ATC-koodi: S01BA 05

Triamsinoloniasetonidi on glukokortikosteroidi, jota on käytetty tulehduslääkkeenä erilaisten silmänsairauksien hoitoon. Intravitreaalisen injektion jälkeen vesiliukoisten triamsinoloniasetonidihukkasten hajoaminen lasiaistilassa mahdollistaa silmän lasiaisnesteen ja kalvojen kuvantamisen. Sen vuoksi silmänsisäinen triamsinoloniasetonidi on tarkoitettu käytettäväksi lasiaiskirurgian aikana visualisoimaan lasiaista, verkkokalvon sisempää rajakalvoa ja patologisia epiretinaalisia kalvoja.

Triesence 40 mg/ml injektionesteen turvallisuutta ja tehoa on arvioitu kahdessa vaiheen III havainnoitsijalle sokkoutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa. Näissä kahdessa kliinisessä tutkimuksessa Triesence -suspensiota annettiin 4 mg:n annokseen asti leikkausportin kautta kaikkien potilaiden silmiin (toisessa kliinisessä tutkimuksessa oli 32 potilasta ja toisessa 60 potilasta), ja kirurgit poistivat valmistetta niin paljon kuin mahdollista ennen kirurgisen toimenpiteen päättymistä. Jokaisen leikkauksen aikana otettujen videotallenteiden ja ennen jokaista tutkimuslääkkeen injeksiota ja sen jälkeen saatujen visualisointien visualisointiastetta arvioi riippumaton sokkoutettu arvioija. Kirurgisen tutkimustoimenpiteen jälkeen kaikki potilaat olivat mukana turvallisuusarvioinnissa päivinä 1, 3 ja 7 (exit visit). Kummankin tutkimuksen tulokset osoittivat, että Triesence

40 mg/ml injektioneste, suspensio on erittäin tehokas, kun sitä käytetään visualisointiapuna lasiaiskirurgisen toimenpiteen aikana aikuisilla ja iäkkäillä potilailla.

Kliinisten tutkimusten tutkimussuunnitelmat mahdollistivat sen, että kirurgit pystyivät käyttämään monenlaisia annoksia Triesence 40 mg/ml injektionestettä oman harkintansa mukaan. Kokonaisannokset olivat noin 1–4 mg. Alaryhmäanalyysinä tehtiin yhden kliinisen tutkimuksen osalta, ja tulokset olivat yhdenmukaisia kaikissa alaryhmissä sekä yhtäläisiä kokonaistuloksen kanssa. Tämä osoittaa, että annoksella on vähäinen vaikutus suspension tehoon, kun sitä käytetään varjoaineena/kuvantamisessa visualisoinnin helpottamiseksi pars plana -vitrektomiassa.

5.2 Farmakokineetiikka

Triamsinoloniasetonidin farmakokineetiikka kammionesteessä on arvioitu 5 potilaalla yksittäisen triamsinoloniasetonidin (4 mg) intravitreaalisen annon jälkeen. Kammionestenäytteitä otettiin injektion jälkeen 5 potilaalta (5 silmää) etukammion parasenteetin kautta päivinä 1, 3, 10, 17 ja 31. Triamsinoloniasetonidin huippupitoisuudet kammionesteessä olivat 2151–7202 ng/ml, puoliintumisaika 76–635 tuntia ja pitoisuus/aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC_{0-t}) 231–1911 ng·h/ml yksittäisen intravitreaalisen annon jälkeen. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli 18,7 ± 5,7 päivää neljässä (4 potilasta) silmässä, johon ei tehty lasiaiskirurgista toimenpidettä. Yhdellä potilaalla, jolle oli tehty lasiaiskirurginen toimenpide (1 silmä), triamsinoloniasetonidin eliminaation puoliintumisaika lasiaisesta oli paljon nopeampi (3,2 päivää) verrattuna potilaisiin, joille ei ollut suoritettu lasiaiskirurgista toimenpidettä. Triesencen farmakokineettistä profiilia arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa C-08-055. Tässä tutkimuksessa triamsinoloniasetonidin pitoisuuksia plasmassa mitattiin potilasalaryhmässä (n=22) triamsinoloniasetonidin systeemisen altistumisen arvioimiseksi sen jälkeen, kun triamsinoloniasetonidisuspensiota oli annettu lasiaisonteloon visualisointia varten pars plana -lasiaiskirurgisen toimenpiteen aikana. Verinäytteitä kerättiin päivänä 0 ennen antoa ja 3 tuntia (± 1 tuntia) triamsinoloniasetonidisuspension annon jälkeen, sekä päivänä 7. Kahdestakymmenestä kahdesta potilaasta kahdella triamsinoloniasetonidilla oli määritettävissä plasmasta 3 tuntia Triesencen annon jälkeen päivänä 0. Päivänä 7 yhdelläkään potilaalla ei ollut määritettäviä triamsinoloniasetonidipitoisuuksia plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Non-kliiniset tiedot triamsinoloniasetonidista eivät osoittaneet erityistä vaaraa ihmiselle. Annokseen liittyviä teratogeenisiä vaikutuksia triamsinoloniasetonidilla saaneilla rotilla ja kaneilla olivat suulakihalkio ja/tai internaalinen hydrokefalia sekä aksiaalinen luuston viati, kun taas apinoilla havaittuja vaikutuksia olivat kallon epämuodostumat. Nämä vaikutukset ilmenivät annosten ollessa samansuuruisia tai alhaisempia kuin ne, jotka aiheutuvat, kun 4 mg triamsinoloniasetonidia sisältävä injektio annetaan 50 kg:n painoisen ihmisen silmään. Näissä triamsinoloniasetonidin reproduktiotoksisuutta koskevissa tutkimuksissa havaitut tulokset ovat samankaltaisia kuin muilla kortikosteroideilla havaitut. Koska annettu triamsinoloniasetonidin annos jää silmään vain kirurgisen toimenpiteen ajaksi, se vähentää mahdollisten triamsinoloniasetonidin prenataaliseen altistumiseen liittyvien haittavaikutusten riskiä. Edellä mainittuja reproduktiotoksisuutta koskevia haittavaikutuksia lukuun ottamatta triamsinoloniasetonidilla havaittiin non-kliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia vain altistuksilla, joita pidetään huomattavasti ihmisen enimmäisaltistusta suurempana intraokulaarisen käytön jälkeen, joten niillä on hyvin vähän merkitystä kliinisessä käytössä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Karmelloosinatrium
Polysorbaatti 80
Kaliumkloridi
Kalsiumkloridi (dihydraatti)

Magnesiumkloridi (heksahydraatti)
Natriumasetaatti (trihydraatti)
Natriumsitraatti
Natriumhydroksidi (pH:n säätöä varten)
Suolahappo (pH:n säätöä varten)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkeaineiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Avatun injektiopullon sisältö on käytettävä välittömästi.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kertakäyttöön tarkoitettu tyypin I lasipullo, jossa klorobutyylitulppa ja alumiininen korkki. Yksi pullo sisältää 1 ml suspensiota. Jokainen etiketöity injektiopullo on pakattu polykarbonaatti läpipainopakkaukseen, jonka kääntöpuoli osoittaa avaamattomuuden. Säilytetään ulkopakkauksessa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Älä käytä Triesence 40 mg/ml injektioestettä, jos injektiopullo on rikkoutunut tai muutoin vahingoittunut.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy
Metsänneidonkuja 10
FI-02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27965

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. huhtikuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. maaliskuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.11.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Triesence 40 mg/ml injektionsvätska, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsflaska innehåller 40 mg triamcinolonacetonid
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension
Vit suspension
pH 6,2 – 7,9

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Triesence 40 mg/ml, injektionsvätska, suspension, är avsett för visualisering vid vitrektomi.
Läkemedlet är endast avsett för diagnostisk användning.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna, inklusive äldre personer:

Den rekommenderade dosen av Triesence 40 mg/ml, injektionsvätska, suspension, är 1 till 4 mg (25 till 100 mikroliter 40 mg/ml suspension) som administreras intravitreal.

Pediatrisk population:

Säkerheten och effektiviteten för Triesence 40 mg/ml, injektionsvätska, suspension, för patienter under 18 år har inte fastställts än. Inga data är tillgängliga.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet under 20 ml/min) eller nedsatt leverfunktion. Triesence 40 mg/ml, injektionsvätska, suspension, avlägsnas från ögat efter kirurgi.

Administreringsätt

Intravitreal användning

STRIKT ASEPTISK TEKNIK KRÄVS. Triesence måste administreras av en kvalificerad ögonläkare som har erfarenhet av intravitreala injektioner under aseptiska förhållanden.

En 27 eller 30 G x en halv tums nål ska sättas på lueradaptern för att kunna administrera produkten.

Injektionsflaskan ska skakas energiskt i 10 sekunder före användning för att säkerställa att suspensionen är jämn. Före uppsugning ska suspensionen kontrolleras för klumpar eller kornigt utseende (agglomeration). Om produkten utsätts för minusgrader agglomereras den och ska inte användas. Efter uppsugning ska Triesence 40 mg/ml suspension injiceras i glaskroppen utan fördröjning för att förhindra sättning i sprutan. Försiktig teknik ska användas för att undvika intrång i blodkärl eller att introducera organismer som kan orsaka infektion.

Injektionsproceduren ska som standard utföras i aseptiska kirurgiska förhållanden under vitrektomiproceduren, vilket inkluderar användning av sterila handskar, en steril duk och sterilt ögonlocksspekulum (eller motsvarande). Adekvat bedövning samt bredspektrumantibiotika ska ges före injektionen.

Innan kirurgin slutförs ska återstående Triesence 40 mg/ml injektionsvätska, suspension, avlägsnas från ögat så mycket som möjligt med kontinuerlig aspiration eller irrigation.

Efter vitrektomiproceduren ska patienter övervakas för endoftalmit (Se Avsnitt 4.4). Standardvård efter operation ska ges och uppföljningen ska stämma överens med den underliggande etiologin som var grunden för vitrektomin. Patienter ska instrueras att utan dröjsmål rapportera alla symtom som tyder på endoftalmit.

Varje injektionsflaska ska endast användas för behandling av ett enda öga under en enda vitrektomiprocedur.

Inga särskilda dosjusteringar krävs för någon av de populationer som har studerats (t.ex. kön och äldre personer).

Triesence 40 mg/ml, suspension kan spädas med en balanserad saltlösning (BSS) innan den används för vitrektomi (1 ml BSS innehåller: Natriumklorid 6,4 mg, kaliumklorid 0,75 mg, kalciumklorid 0,48 mg, magnesiumklorid 0,3 mg, natriumacetat 3,9 mg, natriumcitrat 1,7 mg, natriumhydroxid och/eller saltsyra (6,5 till 8,5) för att justera pH-värdet till 7,5, vatten för injektionsvätskor. Beroende på kirurgens val är spädningkvoten med BSS normalt mellan 1 på 10 eller 1 på 20. I en klinisk studie administrerades Triesence 40 mg/ml, suspension som 2 mg/ml suspension genom att 0,05 ml Triesence 40 mg/ml, suspension späddes i 0,95 ml steril irrigationslösning. Efter denna spädning injicerades en volym på 100 mikroliter i glaskroppen.

Viktig anmärkning: Triamcinolonacetamidkristaller börjar sjunka omedelbart. P.g.a. detta ska lösningen blandas omedelbart före instillation. Blanda genom att dra in en liten steril luftbubbla i sprutan (mindre än sprutans diameter) och gunga sprutans ändar upp och ned för att leda luftbubblan genom sprutan för att hjälpa till att distribuera kristallerna jämnt. Avlägsna luftbubblan och använd sedan omedelbart den förberedda lösningen.

Ytterligare instruktioner om korrekt administrering/användning av denna produkt, se avsnitt 6.2 och 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne.

Triesence 40 mg/ml, injektionsvätska, suspension, ska inte användas vid förekomst av aktiv okulär herpes simplex.

4.4 Varningar och försiktighet

Triesence har endast använts som en enda intravitreal injektion för diagnostisk användning. Inga data för terapeutisk användning finns tillgängliga och upprepad eller långtidsanvändning har inte studerats. Därför ska inte Triesence 40 mg/ml injektionsvätska, suspension, användas för terapeutiska situationer.

Triesence 40 mg/ml, injektionsvätska, suspension, är endast avsedd för intravitreal användning. Den ska inte administreras intravenöst. Strikt aseptisk teknik krävs (Se Avsnitt 4.2. Administreringsätt)

Triamcinolonacetonid är en glukokortikosteroid. Kortikosteroider kan dölja vissa tecken på infektion och nya och latent infektioner kan dyka upp när de används. Det kan förekomma minskat motstånd samt oförmåga att lokalisera infektioner när kortikosteroider används. Kortikosteroider kan förstärka etableringen av sekundära okulära infektioner p.g.a. svamp, bakterier eller virus (t.ex. kokoppor eller vattkoppor). Läkare ska fråga patienter om de nyligen har haft eller fortfarande har infektioner. Om en infektion uppkommer under behandling med kortikosteroider ska den snabbt kontrolleras med lämplig antimikrobisk behandling. Användning av kortikosteroider kan öka förekomsten av infektionskomplikationer.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med okulär herpes simplex, särskilt om dessa har en underliggande autoimmun sjukdom p.g.a. risken för hornhinneperforation. Kortikosteroider **ska inte användas vid förekomst av aktiv** okulär herpes simplex (Se Avsnitt 4.3).

Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Som förväntat med intravitreal injektioner kan övergående ökning av intraokulärt tryck förekomma. Därför ska perfusion av synnervspapillen verifieras och ökningen av intraokulärt tryck ska hanteras på ett lämpligt sätt efter injektionen. Risken för kortikosteroidinducerad ökning av intraokulärt tryck är högre hos predisponerade patienter (t.ex. patienter med diabetes). Ökningar av intraokulärt tryck som associeras med injektion av triamcinolonacetonid har observerats hos 20–60 % av patienter som har behandlats för terapeutiska indikationer. Detta kan leda till glaukom och möjliga skador på synnerven. Effekt på intraokulärt tryck kan vara i upp till 6 månader efter injektionen och hanteras vanligen med lokal glaukomterapi. En liten andel av patienterna kan behöva aggressiv icke-lokal behandling. Intraokulärt tryck samt perfusion av synnervspapillen ska övervakas och hanteras på lämpligt sätt. Detta är särskilt viktigt för pediatrika patienter, eftersom risken för kortikoidinducerad okulär hypertoni kan vara större hos barn och kan uppkomma tidigare än hos vuxna. Triesence är inte godkänt för användning till pediatrika patienter.

Det finns inga data angående användning av Triesence 40 mg/ml, injektionsvätska, suspension, för patienter med okulär hypertension eller glaukom, eller patienter som tidigare haft kronisk eller återkommande okulär inflammation. Kirurgen ska noggrant utvärdera riskerna jämfört med fördelarna för att fastställa lämpligheten av att använda Triesence på dessa patienter.

Förekomsten av infektiös endoftalmit med positiv odling är 0,5 % vid användning för terapeutiska behandlingsindikationer. Lämpliga aseptiska tekniker ska alltid användas vid administrering av triamcinolonacetonid under vitrektomiprocedurer för att förhindra risken av endoftalmit. Dessutom ska patienter övervakas efter injektionen för att möjliggöra tidig behandling om en infektion uppkommer.

Förlängd användning av topiska och intravitreal kortikosteroider kan orsaka katarakter, i synnerhet bakre subkapsulära katarakter (se avsnitt 4.8). Denna risk är högre hos predisponerade patienter (t.ex. patienter med diabetes).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Inga kliniskt relevanta interaktioner har beskrivits med Triesence.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av Triescence 40 mg/ml, injektionsvätska, suspension på gravida kvinnor. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (Se Avsnitt 5.3). Triescence 40 mg/ml, injektionsvätska, suspension, rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Det är okänt om Triescence 40 mg/ml, injektionsvätska, suspension, utsöndras i bröstmjölk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avstå från behandling med Triescence 40 mg/ml injektionsvätska, suspension, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga studier har utförts för att utvärdera effekten av en okulär injektion av Triescence 40 mg/ml på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Triescence 40 mg/ml, injektionsvätska, suspension, används som en del av en kirurgisk procedur. Påverkan på en patients syn p.g.a. proceduren kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienten måste vara medveten om att det är förbjudet att köra fordon eller använda farliga maskiner efter det kirurgiska ingreppet fram till dess att synskärpan åter blir normal.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I två kliniska multicenter-studier gavs 92 patienter en enda intravitreal injektion med cirka 1 till 4 mg triamcinolonacetomid för visualisering under vitreoretinal kirurgi. Biverkningar som rapporterades med triamcinolonacetomid i dessa två studier inkluderade enstaka rapporter om ökat intraokulärt tryck.

Tabell med sammanfattning av biverkningar

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 ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$), mycket sällsynta ($<1/10\ 000$), eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar med fallande svårighetsgrad. Biverkningarna inhämtades från Alcons två kliniska studier samt spontana rapporter efter lansering av produkten.

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Ögon	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	ökat intraokulärt tryck. endoftalmit, icke-infektiös endoftalmit, hypopyon, minskad synskärpa, dimsyn (se även avsnitt 4.4).

Beskrivning av valda biverkningar

Data från publicerad litteratur: Fyrtiofyra (44) publicerade artiklar som utvärderar användning av triamcinolonacetomid vid vitrektomi analyserades för säkerhetsdata. Ökat intraokulärt tryck var den mest frekvent rapporterade biverkan som patienterna upplevde i dessa artiklar. Ökat intraokulärt tryck som uppkom direkt efter operationen var övergående. Ökat intraokulärt tryck är en vanlig komplikation efter vitrektomioperationer och i några av dessa artiklar ansågs ökat intraokulärt tryck inte vara associerat med triamcinolonacetomid.

Händelser som rapporterades i samband med användning av triamcinolonacetomid för visualisering under vitrektomi i litteraturen anges i listan nedan. De flesta av dessa händelser orsakades antagligen av den kirurgiska proceduren, men ett kausalt samband kan inte uteslutas. Dessa händelser inkluderade: kataraktbildning eller -utveckling, korneala defekter (bestående korneala epiteldefekter, lesioner eller

opacitet), ödem (cystoid, makulär eller korneal), utveckling av fibrösa membran (subretinala neovaskulära eller preretinala), blödningar (glaskropp, subretinal eller intraretinal), intraokulär linsförskjutning, intraoperativ blödning, irissyneker, macular packer, okulär inflammation, opacitet av kornealt stroma, bakre kapselruptur, proliferativ vitreoretinopati (PVR), näthinneavlossning och bristningar i näthinna. I de flesta fall försvann kvarvarande triamcinolonacetonid utan intervention och associerades inte med några komplikationer.

Ökat intraokulärt tryck, endoftalmit och kataraktbildning/progression har noterats vara mer vanligt förekommande när triamcinolonacetonid eller andra kortikosteroider användes för terapeutiska indikationer, jämfört med användning för visualisering (Se Avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Triesence 40 mg/ml, injektionsvätska, suspension, ska inte användas på patienter under 18 år eftersom effektivitet och säkerhet för denna grupp ännu inte har fastställts.

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 via (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. Eftersom denna produkt administreras av en läkare under kontrollerade omständigheter är risken för att patienten överdoserar oavsiktligt liten eller försumbar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar, antiinflammatoriska medel, kortikosteroider
ATC-kod: S01BA05

Triamcinolonacetonid är en glukokortikosteroid som har använts som antiinflammatoriskt medel för behandling av olika okulära sjukdomar. Efter intravitreal injektion, ger spridning av vattenlösliga triamcinolonacetonidpartiklar inom ögonkammaren kontrast för den genomskinliga glaskroppen och membranen. Därför indiceras intraokulär triamcinolonacetonid för användning under vitrektomi för att visualisera glaskroppen, de inre membranen och patologiska epiretinala membran.

Säkerheten och effektiviteten för Triesence 40 mg/ml suspension utvärderades i två Fas III, observatörmaskerade kliniska multicenter-studier. I de två kliniska studierna administrerades TriesenceTM suspension i doser upp till 4 mg genom en kirurgisk port in i ögonen på alla patienter (32 patienter i en klinisk studie och 60 patienter i en annan klinisk studie) och kirurgerna avlägsnade så mycket av produkten som möjligt innan kirurgins slut. Videoinspelningar gjordes under varje ingrepp och visualisering före och efter injektion av studieprodukten utvärderades avseende visualiseringsgrad av en oberoende maskerad läsare. Efter studieingreppet genomgick alla patienter säkerhetsutvärdering på Dag 1, Dag 3 och Dag 7 (avslutningsbesök). Resultaten från båda studierna visade att Triesence 40 mg/ml injektionsvätska, suspension, är mycket effektivt när det används som visualiseringshjälp under vitrektomi för vuxna och äldre personer.

Utformningen av de kliniska studierna gjorde det möjligt för kirurgerna att efter eget omdöme använda olika mängder Triesence 40 mg/ml injektionsvätska, suspension, för en total dos på cirka 1 till 4 mg. Subgruppsanalys utfördes i en klinisk studie och visade konsekventa resultat för alla subgrupper samt ett liknande totalresultat, vilket indikerar att dosen har minimal påverkan på suspensionens effektivitet när den används som kontrast-/avbildningsmedel för att möjliggöra visualisering under pars plana vitrektomi.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetik i kammarvatten för triamcinolonacetonid har utvärderats hos 5 patienter efter en enda intravitreal administrering (4 mg) av triamcinolonacetonid. Kammarvattenprov togs från 5 patienter (5 ögon) via en främre kammarparacentes på Dag 1, 3, 10, 17 och 31 efter injektionen. Maximala koncentrationer av triamcinolon i kammarvatten varierade mellan 2151 och 7202 ng/ml, halveringstid mellan 76 till 635 timmar, och området under koncentrations-tidskurvan (AUC_{0-t}) varierade mellan 231 och 1911 ng.h/ml efter en enda intravitreal administrering. Den genomsnittliga halveringstiden för eliminering var $18,7 \pm 5,7$ dagar i 4 ögon som inte genomgått vitrektomi (4 patienter). För en patient som genomgått vitrektomi (1 öga), var halveringstiden för eliminering för triamcinolon från glaskroppen mycket snabbare (3,2 dagar) jämfört med patienter som inte hade genomgått vitrektomi. Den farmakokinetiska profilen för Triesence utvärderades i den kliniska studien C-08-055. I denna studie mättes koncentrationer av triamcinolonacetonid i plasma för en delgrupp av patienter (n = 22) för att utvärdera systemisk exponering av triamcinolonacetonid efter instillation av triamcinolonacetonidsuspension i glaskroppskaviteten för visualisering under pars plana-vitrektomi. Blodprover samlades in Dag 0 före dosering och 3 timmar (± 1 timme) efter instillation av triamcinolonacetonidsuspension samt Dag 7. Triamcinolonacetonid var kvantifierbart i plasma 3 timmar efter administrering av Triesence Dag 0 hos 2 av 22 patienter. Dag 7 fanns inga patienter med kvantifierbara koncentrationer av triamcinolonacetonid i plasman.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data för triamcinolonacetonid visar inga särskilda risker för människor. Dosrelaterade teratogena effekter hos råttor och kaniner som administrerats med triamcinolonacetonid inkluderade gomspalt och/eller intern hydrocefali och axiala skelettdefekter, effekter som observerades hos apor var kraniala missbildningar. Dessa effekter förekom med liknande eller lägre doser än den som fås genom att administrera en injektion med 4 mg triamcinolonacetonid på en människa som väger 50 kg. Resultaten som observerades i dessa reproduktionstoxicitetsstudier för triamcinolonacetonid liknar de som observerats med andra kortikosteroider. Eftersom den administrerade dosen av triamcinolonacetonid endast stannar i ögat under den kirurgiska proceduren minskar risken för de möjliga biverkningarna som associeras med prenatal exponering för triamcinolonacetonid. På grund av detta (med undantag av de reproduktiva och utvecklingstoxicitetseffekter som nämns ovan) observerades endast effekter av triamcinolonacetonid i icke-kliniska studier vid exponeringar som anses vara tillräckligt mycket högre än den maximala humana exponeringen efter intraokulär användning, vilket innebär att resultaten har ringa relevans för klinisk användning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Karmellosnatrium
Polysorbat 80
Kaliumklorid
Kalciumklorid (dihydrat)
Magnesiumklorid (hexahydrat)
Natriumacetat (trihydrat)
Natriumcitrat

Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

När injektionsflaskan har öppnats måste suspensionen användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.6 Förpackningstyp och innehåll

Typ 1 injektionsflaska i glas med klorbutylpropp och aluminiumlock för engångsanvändning. Varje injektionsflaska innehåller 1 ml suspension. Varje märkt injektionsflaska är förseglad i en blisterförpackning av polykarbonat med material på baksidan som avslöjar manipulation och förvaras i en kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Använd inte Triesence 40 mg/ml, injektionsvätska, suspension, om injektionsflaskan är sprucken eller skadad på något sätt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Finland Oy
Skogsjungfrugränden 10
FI-02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27965

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 april 2012
Datum för den senaste förnyelsen: 16 mars 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.11.2019

