

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ESTRACYT 140 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää estramustiinatriumfosfaattimonohydraattia vastaten 140 mg estramustiinifosfaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Himmeänvalkoinen, kova liivatekapseli. Kapselin yläosassa on merkintä 'ESTRACYT[®]' ja alaosassa merkintä 'K Ph 750'. Kapselikoko 1.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pitkälle edennyt eturauhassyöpä.

Ehto: Hoidon tulee tapahtua vain kirurgisiin tauteihin tai syöpätauteihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

4.2 Annostus ja antotapa

2 - 3 kapselia 2 kertaa vuorokaudessa. Kapselit on otettava joko vähintään tunti ennen ateriaa tai 2 tuntia aterian jälkeen. Kapselien kanssa on nautittava lasi vettä. Estracyt-kapseleiden kanssa ei saa nauttia samanaikaisesti maitoa, maitotuotteita tai kalsiumia, magnesiumia tai alumiinia sisältäviä valmisteita (esim. mahahappolääkkeitä).

Ellei vaikutusta havaita 4 - 6 hoitoviikon jälkeen, hoito on lopetettava.

4.3 Vasta-aiheet

Estracyt-valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tiloissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, estradiolille, normustiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- vaikea maksasairaus
- vaikea sydän- ja verisuonisairaus: iskeeminen tai tromboembolinen sydän- ja verisuonisairaus tai nesteretentioon liittyvät komplikaatiot.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Estracyt-valmistetta potilailla, joilla on aiemmin ollut tromboflebiitti, tromboosi tai tromboembolisia tiloja, etenkin jos ne ovat liittyneet estrogeenihoitoon. Varovaisuutta on noudatettava myös aivoverisuoni- ja sepelvaltimotaudeissa.

Glukoosinsietokyky

Koska Estracyt voi heikentää glukoosinsietokykyä, diabetespotilaan tilaa on seurattava tarkoin Estracyt-hoidon aikana.

Kohonnut verenpaine

Koska hoito voi nostaa verenpainetta, verenpainetta on seurattava säännöllisesti.

Nesteretentio

Jo olemassa oleva tai alkava perifeerinen turvotus tai ahtauttava sydänsairaus voi joskus pahentua Estracyt-hoidon aikana. Muut tilat, joihin nesteretentio saattaa vaikuttaa, kuten epilepsia, migreeni tai munuaisten vajaatoiminta, vaativat tarkkaa seurantaa.

Kalsiumin/fosforin aineenvaihdunta

Koska Estracyt saattaa vaikuttaa kalsiumin ja fosforin aineenvaihduntaan, varovaisuutta on noudatettava käytettäessä sitä potilailla, joilla on jokin aineenvaihdunnallinen luustosairaus, johon liittyy hyperkalsemia, tai potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan toiminta

Estracyt voi metaboloitua huonosti potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta, joten varovaisuutta on noudatettava annosteltaessa sitä näille potilaille. Maksan toimintakokeet olisi tehtävä säännöllisin väliajoin.

Huomaa: Koska estrogeeniä sisältävät lääkkeet vaikuttavat tiettyihin umpieritys- ja maksatoimintoihin, ne vaikuttavat näitä toimintoja mittaavien laboratorioskokeiden tuloksiin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Trisykliset masennuslääkkeet

Estrogeenien on raportoitu voimistavan trisyklisten masennuslääkkeiden sekä terapeuttista vaikutusta että toksisuutta, mahdollisesti estämällä niiden aineenvaihduntaa.

Maito, kalsium, magnesium, alumiini

Maito, maitotuotteet ja kalsiumia, magnesiumia tai alumiinia sisältävät lääkkeet voivat heikentää Estracytin imeytymistä. Siksi niitä ja Estracytiä ei pitäisi nauttia samanaikaisesti. Tämä yhteisvaikutus perustuu siihen, että estramustiini muodostaa liukenemattomia suoloja moniarvoisten metalli-ionien kanssa. Jos eturauhassyöpöpotilaalla on osteoblastisia etäpesäkkeitä, hänellä on hypokalsemian riski, joten kalsiumtasoja on seurattava tarkoin.

ACEn estäjät

Estramustiinin ja ACEn estäjien välillä voi ilmetä yhteisvaikutus, joka saattaa suurentaa angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Koska sekä estradioli että normustiini tiedetään mutageenisiksi, Estracyt-hoidon aikana on huolehdittava ehkäisystä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Valmiste ei vaikuttane ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat gynekomastia, pahoinvointi/oksentelu ja nesteretentio/edeema.

Vakavimpia haittavaikutuksia ovat embolia, sydänlihaskemia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ja angioedeema.

Haittavaikutukset on esitetty taulukossa 1. ryhmiteltynä MedDRA-elinjärjestelmäluokkien ja esiintymistiheyksien mukaan. Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin)
Veri ja imukudos	Anemia, leukopenia	Trombosytopenia	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys
Metabolia ja ravitsemus	Nesteretentio		
Psyykkiset häiriöt			Sekavuus, masennus
Hermosto		Letargia, päänsärky	
Sydän	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta	Sydäninfarkti	Sydänlihaskemia
Verisuonisto		Embolia	Kohonnut verenpaine
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi ja oksentelu*, ripuli*		
Maksa ja sappi	Maksan toimintahäiriöt		
Iho ja ihonalainen kudos			Angioedeema**, allerginen ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihashyökkäys
Sukupuolielimet ja rinnat	Gynekomastia		Erektiohäiriö

* Erityisesti kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana

** Angioedeemaa (Quincken edeema, kurkunpään turvotus) voi ilmetä. Useissa raportoiduissa tapauksissa, myös kuolemaan johtaneessa, potilaat saivat samanaikaisesti ACE:n estäjiä. Estramustiinihoito on lopetettava välittömästi, jos ilmenee angioedeema.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

Vaikka yliannostuksesta ei ole tähän mennessä kokemuksia, yliannostus todennäköisesti aiheuttaa tavanomaista voimakkaampia haittavaikutuksia, etenkin maha-suolikanavan oireita.

Yliannostustapauksessa on tehtävä mahahuuhtelu ja aloitettava oireenmukainen hoito. Veri- ja maksa-arvoja on seurattava vähintään kuuden viikon ajan Estracytin yliannostelun jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX11

Estramustiinifosfaatti on syöpälääke. Sen metaboliittien, estronin ja estradiolin, on osoitettu vaikuttavan antigonadotrooppisesti: testosteronipitoisuudet pienenevät kirurgisella kastreasiolla aikaansaatavalle tasolle. Estramustiini (kanta-aineen defosforylaation tuloksena muodostunut sytotoksinen metaboliitti) metaboloituu edelleen estromustiiniksi. Sekä estramustiini että estromustiini vaikuttavat kasvainsoluihin antimitoottisesti: tämän seurauksena mikrotubulusmuodostus metafaasissa estyy ja mikrotubulukset rikkoontuvat interfaasissa. Estramustiinin mikrotubulusten polymerisaatiota estävän vaikutuksen on osoitettu johtuvan suorasta yhteisvaikutuksesta tubuliinin kanssa.

Estramustiinia ja estromustiinia on löydetty ihmisen eturauhasen kasvainsoluista estramustiinifosfaattihoidon jälkeen. Samalla potilaalla mitattiin myös suurempia estramustiinipitoisuuksia kasvainkudoksessa kuin plasmassa.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annettava estramustiinifosfaatti imeytyy maha-suolikanavasta 30–60-prosenttisesti. Estramustiinifosfaatti on ns. aihiolääke: suun kautta annettua estramustiinifosfaattia ei löydetä muuttumattomana plasmasta. Estramustiinifosfaatin proteiineihin sitoutumisaste on suuri, 99 %. Myös sen aktiiviset metaboliitit, estramustiini ja estromustiini, sitoutuvat proteiineihin suuressa määrin. Estromustiini on päämetaboliitti plasmassa. Estramustiinifosfaatin aineenvaihdunnan aikana muodostuu myös estradiolia ja estronia. Niiden pitoisuus plasmassa korreloi suoraan annetun annoksen kanssa. Metaboliittien vakaan tilan pitoisuus ei muutu pitkäaikaishoidossa. Estramustiinin ja estromustiinin puoliintumisaika plasmassa on 10 - 20 tuntia.

Estramustiini ja estromustiini poistuvat elimistöstä sappiteitse ja ulosteen mukana kulkeutumatta kuitenkaan virtsaan. Estradioli ja estroni metaboloituvat edelleen ja kulkeutuvat osittain virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Estramustiinifosfaatin suun kautta annettu LD₅₀-annos on yli 2 000 mg painokiloa kohti hiirillä ja rotilla. Kerta-annos vaikuttaa pääasiassa hematolymfatopoieettiseen ja umpieritysjärjestelmään ja molempien sukupuolten lisääntymiselimiin. Toistuvan annoksen toksisia vaikutuksia on tutkittu rotilla, koirilla ja apinoilla.

Lisääntymis- tai onkogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Myöskään yhdisteen mutageenisuutta ei ole perusteellisesti tutkittu. Estramustiinifosfaattia on kuitenkin pidettävä muiden estrogeenisten ja antimitoottisten aineiden tavoin toksisena lisääntymiselimille ja mahdollisesti mutageenisena ja karsinogeenisena.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Natriumlauryylisulfaatti
Talkki
Magnesiumstearaatti
Piidioksidi, vedetön kolloidinen

Kapselikuori:
Titaanidioksidi (E 171)
Liivate

Painoväri:
Shellakka
Rautaoksidi, musta (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Kalsium, magnesium ja alumiinisulfaatit aiheuttavat estramustiinifosfaatin sakkautumista.

6.3 Kesto-aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

100 kapselia ruskeassa lasipullossa, joka on suljettu polyetyleenikerrekannella. Pakkauksen sisällä on kuivausainekapseli.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

7365

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.12.1976
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.2.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.4.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ESTRACYT 140 mg kapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller estramustin natriumfosfat monohydrat motsvarande 140 mg estramustinfosfat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Dunkelvit, hård gelatinkapsel. Övre delen av kapseln är märkt 'ESTRACYT®', och nedre delen 'K Ph 750'. Kapselstorlek 1.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Långt framskriden prostatacancer.

Villkor: Behandlingen ska endast ges under överinseende av en läkare med erfarenhet av kirurgiska sjukdomar eller cancersjukdomar.

4.2 Dosering och administreringsätt

2–3 kapslar 2 gånger per dygn. Kapslarna ska tas antingen minst en timme före måltid eller tidigast 2 timmar efter måltid. Kapslarna ska tas med ett glas vatten. Estracyt-kapslarna ska inte tas samtidigt med mjölk, mjölkprodukter eller produkter som innehåller kalcium, magnesium eller aluminium (t.ex. antacida).

Behandlingen ska avbrytas om effekt inte har setts inom 4–6 veckor.

4.3 Kontraindikationer

Estracyt ska inte användas under följande förhållanden:

- överkänslighet mot den aktiva substansen, estradiol, normustin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- svår leversjukdom
- svår hjärt- och kärlsjukdom: ischemisk eller tromboembolisk hjärt- och kärlsjukdom eller komplikationer relaterade till vätskeretention.

4.4 Varningar och försiktighet

Estracyt ska användas med försiktighet hos patienter med tromboflebit, trombos eller tromboemboliska händelser i anamnesen, speciellt om dessa har förknippats med tidigare estrogenbehandling. Försiktighet ska också iakttas hos patienter med kärlsjukdomar i hjärnan eller kranskärlssjukdom.

Glukostolerans

Eftersom Estracyt kan orsaka nedsatt glukostolerans, ska diabetespatienter följas upp noggrant under behandling med Estracyt.

Högt blodtryck

Eftersom behandlingen kan förhöja blodtrycket, ska blodtrycket kontrolleras regelbundet.

Vätskeretention

Förvärrande av redan existerande eller begynnande perifert ödem eller hjärtsjukdom med förträngning har setts hos några patienter under behandling med Estracyt. Andra tillstånd som kan påverkas av vätskeretention, som epilepsi, migrän eller nedsatt njurfunktion, kräver noggrann övervakning.

Kalcium/fosfor-metabolism

Eftersom Estracyt kan påverka metabolismen av kalcium och fosfor, ska det användas med försiktighet hos patienter som har metabolisk skelettsjukdom med hyperkalcemi eller hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Leverfunktion

Estracyt kan metaboliseras dåligt hos patienter med nedsatt leverfunktion och ska då ges med försiktighet till dessa patienter. Leverfunktionstest ska utföras regelbundet.

Observera: Eftersom vissa endokrina funktioner och leverfunktioner påverkas av läkemedel innehållande estrogen kan motsvarande laboratorieanalyser påverkas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tricykliska antidepressiva

Estrogener har rapporterats förstärka både terapeutisk aktivitet och toxicitet hos tricykliska antidepressiva, eventuellt genom att hämma deras metabolism.

Mjölk, kalcium, magnesium, aluminium

Mjölk, mjölkprodukter och läkemedel som innehåller kalcium, magnesium eller aluminium kan minska absorptionen av Estracyt. Därför måste samtidigt intag av Estracyt och dessa undvikas. Mekanismen bakom denna interaktion är att estramustin bildar olösliga salter med flervärda metalljoner. Patienter som har prostatacancer med osteoblastiska metastaser löper risk för hypokalcemi, så kalciumnivåerna ska övervakas noggrant.

ACE-hämmare

Interaktioner mellan estramustin och ACE-hämmare kan förekomma, vilket kan öka risken för angioödem (se avsnitt 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Eftersom både estradiol och normustin har kända mutagena effekter, ska preventivmedel användas under behandling med Estracyt (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Läkemedlet har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna inkluderar gynekomasti, illamående/kräkningar och vätskeretention/ödem.

De allvarligaste biverkningarna är emboli, myokardis kemi, kongestiv hjärtsvikt och angioödem.

I tabell 1 är biverkningarna presenterade enligt MeDRA-klassificering av organsystem och frekvens. Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna enligt fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar

Organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet	Anemi, leukopeni	Trombocytopeni	
Immunsystemet			Överkänslighet
Metabolism och nutrition	Vätskeretention		
Psykiska störningar			Förvirringstillstånd, depression
Centrala och perifera nervsystemet		Letargi, huvudvärk	
Hjärtat	Kongestiv hjärtsvikt	Hjärtinfarkt	Myokardis kemi
Blodkärl		Emboli	Högt blodtryck
Magtarmkanalen	Illamående och kräkning*, diarré*		
Lever och gallvägar	Onormal leverfunktion		
Hud och subkutan vävnad			Angioödem**, allergisk dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelsvaghet
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Gynekomasti		Erektill dysfunktion

*Särskilt under de två första veckorna av behandling.

**Angioödem (Quinckes ödem, larynxödem) kan förekomma. I flera av de rapporterade fallen, inklusive ett med dödlig utgång, behandlades patienter samtidigt med ACE-hämmare. Behandling med estramustin ska omedelbart avbrytas om angioödem uppstår.

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:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Registret för läkemedelsbiverkningar

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Även om det hittills inte finns någon erfarenhet av överdosering, är det sannolikt att överdosering kan ge upphov till ovanligt kraftiga biverkningar, speciellt gastrointestinala symtom. Vid överdosering ska magsköljning utföras och symtomatisk behandling inledas. Blod- och levervärden ska följas upp under

minst sex veckor efter överdosering av Estracyt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX11

Estramustinfosfat är ett läkemedel mot cancer. Dess metaboliter, estron och estradiol, har visats ha antigonadotrop effekt som sänker testosteronkoncentrationen till en nivå jämförbar med den som erhålls efter kirurgisk kastrering. Estramustin (den cytotoxiska metaboliten som uppkommer genom defosforylering av moderssubstansen) genomgår ytterligare metabolism till estromustin. Både estramustin och estromustin har en mitoshämmande effekt på tumörcellerna: som ett resultat hämmas uppbyggnaden av mikrotubuli i metafase och nedbrytningen av mikrotubuli i interfase. Den hämmande effekten av estramustin på polymeriseringen av mikrotubuli har visats bero på en direkt interaktion med tubulin.

Estramustin och estromustin har hittats i humana prostatatumörceller efter behandling med estramustinfosfat. Högre nivåer av estramustin i tumörvävnad än i plasma mättes också hos samma patient.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorptionen från magtarmkanalen av estramustinfosfat efter oral administrering är 30–60 %. Estramustinfosfat är en s.k. pro-drug: estramustinfosfat återfinns inte i oförändrad form i plasma efter oral administrering. Proteinbindningsgraden för estramustinfosfat är hög, 99 %. Även de aktiva metaboliterna, estramustin och estromustin, proteinbindningsgrad är hög. Estromustin är den huvudsakliga metaboliten i plasma. Även estradiol och estron bildas vid metabolismen av estramustinfosfat. Deras plasmakoncentration korrelerar linjärt med den givna dosen. Steady state-nivåerna av metaboliterna förändras inte vid långtidsbehandling. Halveringstiden för estramustin och estromustin i plasma är 10–20 timmar.

Estramustin och estromustin utsöndras via gallan och feces och återfinns inte i urin. Estradiol och estron metaboliseras ytterligare och utsöndras delvis via urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den orala LD₅₀-dosen för estramustinfosfat är större än 2 000 mg/kg kroppsvikt hos mus och råtta. En engångsdos påverkar huvudsakligen det hemolymfopoietiska och endokrina systemet samt de manliga och kvinnliga reproduktionsorganen. Toxikologiska undersökningar med upprepad dosering har utförts i råtta, hund och apa.

Inga reproduktions- eller onkogenicitetsstudier har utförts. Inte heller föreningens mutagena potential har utretts fullständigt. Estramustinfosfat ska ändå, liksom andra estrogena och antimetaboliska ämnen, anses toxiskt för reproduktionsorganen och potentiellt mutagent och karcinogent.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll:

Natriumlaurylsulfat

Talk

Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Kapselns skal:
Titandioxid (E171)
Gelatin

Tryckfärg:
Shellack
Järnoxid, svart (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Utfällning av estramustinfosfat sker i närvaro av kalcium, magnesium och aluminiumsalter.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Förvaring

Förvaras vid högst 25 °C. Tillslut förpackningen väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 kapslar i brun glasburk som är försluten med skruvlock av polyetylen. I förpackningen finns en torkmedelsbehållare.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

7365

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.12.1976
Datum för den senaste förnyelsen: 27.2.2006

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.4.2020