

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Requip 0,25 filmdragerade tabletter.

Requip 1 filmdragerade tabletter.

Requip 2 filmdragerade tabletter.

Requip 5 mg filmdragerade tabletter.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Requip 0,25 mg filmdragerad tablett:

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,25 mg ropinirol som ropinirolhydroklorid.

Hjälpämne: 45,3 mg laktos.

Requip 1 mg filmdragerad tablett:

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg ropinirol som ropinirolhydroklorid.

Hjälpämne: 44,9 mg laktos.

Requip 2 mg filmdragerad tablett:

Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg ropinirol som ropinirolhydroklorid.

Hjälpämne: 44,6 mg laktos.

Requip 5 mg filmdragerad tablett:

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg ropinirol som ropinirolhydroklorid.

Hjälpämne: 43,7 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Requip 0,25 mg filmdragerad tablett:

Vit, femkantig tablett med fasad kant märkt "SB" på ena sidan och "4890" på den andra.

Requip 1 mg filmdragerad tablett:

Grön, femkantig tablett med fasad kant märkt "SB" på ena sidan och "4892" på den andra.

Requip 2 mg filmdragerad tablett:

Rosa, femkantig tablett med fasad kant märkt "SB" på ena sidan och "4893" på den andra.

Requip 5 mg filmdragerad tablett:

Blå, femkantig tablett med fasad kant märkt "SB" på ena sidan och "4894" på den andra.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vid Parkinsons sjukdom:

- som monoterapi i tidig fas för att senarelägga levodopa-terapi.

- i kombination med levodopa i senare stadier av sjukdomen när effekten av levodopa avtar eller varierar och fluktuationer i effekten förekommer ("end of dose" eller "on-off" fluktuationer).

4.2 Dosering och administreringsätt

Oral användning

Vuxna

Individuell dosering. Dosen bör titreras med hänsyn till effekt och tolerans. Requip ska tas tre gånger dagligen helst i samband med måltid för att minska risken för gastrointestinala besvär.

Behandlingsstart

Initialdosen av ropinirol är 0,25 mg tre gånger dagligen i en vecka. Därefter ökas dosen av ropinirol stegvis med 0,25 mg tre gånger dagligen enligt nedanstående behandlingsschema:

	Vecka			
	1	2	3	4
Dosenhet (mg) av ropinirol	0,25	0,5	0,75	1,0
Total dygnsdos (mg) av ropinirol	0,75	1,5	2,25	3,0

Underhållsdos

Efter den initiala dostitreringen kan dosen av ropinirol ökas per vecka med 0,5 till 1 mg tre gånger dagligen (1,5-3 mg/dag).

Terapeutisk effekt kan förväntas vid 3-9 mg/dag av ropinirol. Om fullgod symtomkontroll inte uppnås, eller inte kan upprätthållas, efter den initiala dostitreringen enligt ovan, kan dosen av ropinirol ökas upp till 24 mg/dag.

Högre doser än 24 mg/dag av ropinirol har inte undersökts.

Om behandlingen avbryts i en dag eller mer ska man överväga att påbörja dostitrering igen (se ovan).

När Requip ges som tilläggsterapi till levodopa kan dosen av levodopa gradvis minskas i förhållande till svar på kliniska symtom. I kliniska prövningar minskades dosen av levodopa gradvis med ca 20 % hos patienter behandlade med Requip som tilläggsterapi. Hos patienter med avancerad Parkinsons sjukdom som får ropinirol i kombination med levodopa kan dyskinesi uppträda under den initiala titreringen av ropinirol. Kliniska studier har visat att en minskning av levodopadosen kan förbättra symtomen av dyskinesi (se avsnitt 4.8).

Vid övergång från behandling med en annan dopaminagonist till Requip ska marknadsinnehavarens rekommendationer beträffande utsättning följas innan behandling med Requip påbörjas.

I likhet med andra dopaminagonister ska Requip utsättas gradvis genom att minska antalet doser per dag över en veckas tid (se avsnitt 4.4).

Barn och ungdomar

Requip rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Äldre

Utsöndringen av ropinirol är reducerad med ungefär 15 % hos patienter som är 65 år eller äldre. Även om en dosjustering inte krävs ska ropiniroidosen titreras individuellt, under noggrann övervakning av tolerabiliteten, tills optimalt kliniskt svar har uppnåtts.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min) har ingen förändrad utsöndring av ropinirol observerats. Någon dosjustering i denna patientgrupp är därför inte nödvändig.

En studie av användningen av ropinirol hos patienter med njursjukdom i slutstadiet (patienter som står på hemodialys) har visat att en dosjustering i den här patientgruppen krävs enligt följande: initial dos av Requip ska vara 0,25 mg tre gånger dagligen. Ytterligare upptrappningar ska baseras på tolerabilitet och effekt. Den rekommenderade maximala dosen av Requip är 18 mg/dag hos patienter som får regelbunden hemodialys.

Kompletterande doser efter hemodialys krävs inte (se avsnitt 5.2).

Användningen av ropinirol hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) som inte står på regelbunden hemodialys, har inte studerats.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) utan regelbunden hemodialys.

Nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med ropinirol har varit förenat med sömnhet och plötsliga sömnattacker, särskilt hos patienter med Parkinsons sjukdom. Plötsliga sömnattacker under dagliga aktiviteter, i vissa fall utan att man är medveten om det och utan förvarning, har rapporterats i mindre vanliga fall.

Patienter måste informeras om detta och rådas att iaktta försiktighet vid framförandet av fordon eller hantering av maskiner under behandling med ropinirol. Patienter som upplevt sömnhet och/eller plötsliga sömnattacker måste avstå från att framföra fordon och hantera maskiner. Dosminskning eller avbrytande av behandlingen bör övervägas.

Patienter med svåra psykiska eller psykotiska störningar eller med sådan sjukdomshistoria ska endast behandlas med dopaminagonister om de eventuella fördelarna överväger riskerna.

Störd impuls kontroll

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impuls kontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister

såsom Requip. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om patienten utvecklar dessa symtom.

Maligt neuroleptikasyndrom

Symtom som tyder på maligt neuroleptikasyndrom har rapporterats vid abrupt utsättning av dopaminerg behandling. Nedtrappning av behandlingen rekommenderas därför (se avsnitt 4.2).

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist

När behandling av patienter med Parkinsons sjukdom avslutas, ska ropinirol trappas ned (se avsnitt 4.2). Icke-motoriska biverkningar kan förekomma vid nedtrappning eller utsättning av dopaminagonister inklusive ropinirol. Symtom omfattar apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta som kan vara svår. Patienter ska informeras om detta innan behandling med en dopaminagonist trappas ner, och därefter följas noga. Vid ihållande symtom kan det vara nödvändigt att tillfälligt höja ropiniroidosen (se avsnitt 4.8).

Hallucinationer:

Hallucinationer är en känd biverkan av behandling med dopaminagonister och levodopa. Patienter ska informeras om att hallucinationer kan förekomma.

På grund av risken för hypotension rekommenderas det att blodtrycket kontrolleras framförallt i början av behandlingen hos patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom (speciellt hjärtinsufficiens).

Detta läkemedel innehåller också laktos.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns ingen farmakokinetisk interaktion mellan ropinirol och levodopa eller domperidon, varför någon dosjustering inte behöver göras för dessa läkemedel.

Neuroleptika och andra centralt aktiva dopaminantagonister som sulpirid eller metoklopramid kan minska effekten av ropinirol och därför ska samtidig användning av dessa läkemedel undvikas. Förhöjd plasmakoncentration av ropinirol har observerats hos patienter som behandlats med höga doser östrogen. Hos patienter som redan erhåller hormonell substitutionsterapi kan behandling med Requip påbörjas på vanligt sätt. När hormonell substitutionsterapi avbryts eller påbörjas under behandling med Requip kan det bli nödvändigt att justera doseringen av Requip beroende på det kliniska svaret.

Ropinirol metaboliseras huvudsakligen via cytokrom P450-enzymet CYP1A2. En farmakokinetisk studie (med en ropiniroidos på 2 mg tre gånger dagligen hos patienter med Parkinsons sjukdom) visade att ciprofloxacin ökade C_{max} och AUC för ropinirol med 60 % respektive 84 %, med potentiell risk för biverkningar. Hos patienter som erhåller ropinirol kan dosen därför behöva justeras då andra läkemedel som hämmar CYP1A2, t ex ciprofloxacin, enoxacin eller fluvoxamin, läggs till eller seponeras.

I en farmakokinetisk interaktionsstudie med ropinirol (2 mg tre gånger dagligen) och teofyllin, ett substrat för CYP1A2, hos patienter med Parkinsons sjukdom, sågs ingen förändring av farmakokinetiska parametrar varken för ropinirol eller för teofyllin.

Det är känt att rökning inducerar CYP1A2 metabolism, därför kan dosen behöva justeras hos patienter som börjar eller slutar röka under behandlingen med ropinirol.

Hos patienter som fått vitamin K-antagonister och ropinirol i kombination har fall av obalanserad INR rapporterats. Ökad klinisk och biologisk övervakning (INR) är befogad.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med ropinirol saknas. Ropinirolhalterna kan öka gradvis under graviditeten (se avsnitt 5.2).

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Eftersom den potentiella risken för människa är okänd rekommenderas det att inte använda ropinirol under graviditet annat än då den potentiella fördelen för patienten överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Ropinirol och dess metaboliter har visat sig överföras till mjölken hos diande råttor. Det är okänt om ropinirol och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa. En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas.

Ropinirol bör inte användas hos ammande mödrar, eftersom det kan hämma laktationen.

Fertilitet

Det finns inga data på effekterna av ropinirol på fertilitet hos människor. I fertilitetsstudier på honråttor sågs effekter vid implantation, men inga effekter sågs på hanråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som behandlas med Requip och som drabbas av hallucinationer, sömnhet och/eller plötsliga sömnattacker måste informeras om att avstå från att framföra fordon eller utföra andra aktiviteter där nedsatt uppmärksamhet kan försätta dem själva eller andra i risk för allvarlig skada eller livsfara (t.ex. vid hantering av maskiner), tills dess att sömnattackerna och sömnheten har upphört (se även avsnitt 4.4 och 4.8).

4.8 Biverkningar

Rapporterade biverkningar är listade nedan enligt organsystem och frekvens. Det har noterats om dessa biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar som monoterapi eller tilläggsterapi till levodopa.

Frekvenserna anges som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade i fallande allvarlighetsgrad.

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: hypersensitivitetsreaktioner (inklusive urtikaria, angioödem, utslag och pruritus).

Psykiska störningar

Vanliga: hallucinationer.

Mindre vanliga: psykotiska reaktioner (andra än hallucinationer) innefattande delirium, vanföreställning, paranoia.

Ingen känd frekvens: aggression*, dopamin dysreglering syndrom

*Aggression har förknippats med psykotiska reaktioner såväl som tvångssymtom.

Störd impulskontroll (ingen känd frekvens)

Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom Requip. (Se avsnitt 4.4 "varningar och försiktighet").

Vid kombinationsbehandling:

Vanliga: förvirring.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: sömnighet.

Vanliga: yrsel (inklusive vertigo).

Mindre vanliga:

plötsliga sömnattacker, uttalad sömnighet dagtid.

Ropinirol har satts i samband med sömnighet och har i mindre vanliga fall givit upphov till uttalad sömnighet dagtid och plötsliga sömnattacker.

Vid monoterapi:

Mycket vanliga: synkope.

Vid kombinationsbehandling:

Mycket vanliga: dyskinesi. Hos patienter med avancerad Parkinsons sjukdom kan dyskinesi uppträda under den initiala titreringen av ropinirol. Kliniska studier har visat att en minskning av levodopadosen kan förbättra symtomen av dyskinesi (se avsnitt 4.2)

Blodkär

Mindre vanliga: postural hypotension, hypotension.

Postural hypotension eller hypotension är sällan allvarlig.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående.

Vanliga: halsbränna.

Vid monoterapi:

Vanliga: kräkningar, buksmärtor.

Lever och gallvägar

Inga kända: leverpåverkan, framförallt förhöjda leverenzymvärden.

Allmänna symtom

Vid monoterapi

Vanliga: perifera ödem (inklusive ödem i benen).

Inga kända: utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist (omfattande apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta).

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist

Icke-motoriska biverkningar kan förekomma vid nedtrappning eller utsättning av dopaminagonister inklusive ropinirol (se avsnitt 4.4).

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 Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Symtomen av ropinirolöverdosering är relaterade till den dopaminerga aktiviteten. Sådana symtom kan lindras genom adekvat behandling med dopaminantagonister såsom neuroleptika eller metoklopramid.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Dopaminerga medel, dopaminagonister.

ATC-kod: N04BC04

Verkningsmekanism

Ropinirol är en icke-ergolin D2/D3 dopaminagonist som stimulerar striatala dopaminreceptorer.

Ropinirol lindrar dopaminbristen som karakteriserar Parkinsons sjukdom genom att stimulera striatala dopaminreceptorer.

Ropinirol verkar på hypotalamus och hypofysen för att hämma prolaktinutsöndringen.

Studie av ropinirols effekt på hjärtats repolarisering

En ingående QT-studie på friska frivilliga män och kvinnor som fick doser på 0,5; 1; 2 och 4 mg ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter en gång dagligen visade en maximal ökning av QT-intervallens duration vid 1 mg på 3,46 millisekunder (point estimate) jämfört med placebo. Den övre gränsen av det 95 %-iga

ensidiga konfidensintervallet för den största medeleffekten var mindre än 7,5 millisekunder. Effekten av ropinirol vid högre doser har inte systematiskt utvärderats.

Tillgängliga kliniska data från en ingående QT-studie tyder inte på någon risk för QT-förlängning vid ropinirol doser upp till 4 mg/dag. En risk för QT-förlängning kan inte uteslutas eftersom ingen ingående QT-studie på doser upp till 24 mg/dag har utförts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biotillgängligheten för ropinirol är cirka 50 % (36-57 %). Den perorala absorptionen av ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter är snabb och mediantiden för maximal plasmakoncentration för ropinirol uppnås 1,5 timmar efter administrering. En måltid med högt fettinnehåll minskar absorptionsgraden av ropinirol vilket visats genom en fördröjning av median T_{\max} med 2,6 timmar och en medelminskning av C_{\max} med 25 %.

Distribution

Plasmaproteinbindningen av ropinirol är låg (10-40 %). Ropinirol har en hög lipofilitet och därför en stor distributionsvolym (ca 7 liter/kg).

Metabolism

Ropinirol bryts huvudsakligen ner av cytokrom P-450 enzymet CYP1A2 och dess utsöndras huvudsakligen i urinen. Huvudmetaboliten är åtminstone 100 gånger mindre potent än ropinirol vad beträffar den dopaminerga aktiviteten testat i djurmodeller.

Elimination

Ropinirol elimineras från den systemiska cirkulationen med en genomsnittlig halveringstid på omkring 6 timmar. Ökningen av systemiska exponeringen (C_{\max} och AUC) för ropinirol är ungefär proportionell över det terapeutiska doseringsintervallet. Ingen förändring av oralt clearance för ropinirol har observerats efter enstaka och upprepad oral tillförsel. Stora interindividuella variationer i de farmakokinetiska parametrarna har observerats.

Njurfunktionsnedsättning

Inga förändringar i farmakokinetiken för ropinirol har observerats hos patienter med Parkinsons sjukdom och lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med njursjukdom i slutstadiet som får regelbunden hemodialys, är oralt clearance av ropinirol reducerat med ungefär 30 %. Oralt clearance av metaboliterna SKF-104557 och SKF-89124 var också reducerat med ungefär 80 % respektive 60 %. Därför är den rekommenderade maximala dosen begränsad till 18 mg/dag hos dessa patienter med Parkinsons sjukdom (se avsnitt 4.2).

Graviditet

Fysiologiska förändringar under graviditeten (inklusive minskad CYP1A2-aktivitet) förväntas gradvis leda till en ökad systemisk exponering av ropinirol för modern (se även avsnitt 4.6).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxicitet

I fertilitetsstudier på honråttor sågs effekter vid implantation på grund av ropinirols prolaktinsänkande effekt. Det bör noteras att prolaktin inte är nödvändig för implantation hos människa.

Administrering av ropinirol till dräktiga råttor i doser som var toxiska för modern resulterade i minskad fostervikt vid 60 mg/kg/dag (genomsnittlig AUC hos råttor ungefär 2 gånger den högsta AUC vid maximal rekommenderad humandos (MRHD)) ökad fosterdödlighet vid 90 mg/kg/dag (ungefär 3 gånger den högsta AUC vid MRHD) och missbildningar av fingrar vid 150 mg/kg/dag (ungefär 5 gånger den högsta AUC vid MRHD). Inga teratogena effekter kunde ses hos råttor vid 120 mg/kg/dag (ungefär 4 gånger den högsta AUC vid MRHD) och ingen påverkan på organogenesen hos kanin när administrerad ensam vid 20 mg/kg (9,5 gånger den genomsnittliga humana C_{max} vid MRHD). Emellertid gav ropinirol vid 10 mg/kg (4,8 gånger den genomsnittliga humana C_{max} vid MRHD) administrerad till kaniner i kombination med oral L-dopa en högre förekomst och svårighetsgrad av missbildningar av fingrar än enbart L-dopa.

Allmän toxicitet

Toxicitetsprofilen bestäms i huvudsak av ropinirols farmakologiska aktivitet: beteendeförändringar, hypoprolaktinemi, sänkt blodtryck och hjärtfrekvens, ptos och salivation.

Hos albinoråttor har näthinnegeneration observerats i en långtidsstudie vid den högsta dosen (50 mg/kg/dag) och var förmodligen relaterad till en ökad ljusexponering.

Genotoxicitet

Genotoxicitet har inte observerats i de sedvanliga *in vitro*- och *in vivo*-testerna.

Karcinogenicitet

Två-årsstudier har utförts på mus och råtta med doser upp till 50 mg/kg/dag. I studien på mus visade ropinirol ingen karcinogen effekt. De enda ropinirolrelaterade skadorna på råtta var Leydig-cellhyperplasi och testikeladenom orsakade av ropinirols prolaktinhämmande effekt. Dessa skador är att betrakta som artspecifika fenomen och utgör ingen risk vid klinisk användning på människa.

Säkerhetsfarmakologi

In vitro studier har visat att ropinirol hämmar hERG-medierade strömmar. IC₅₀ är 5-faldigt högre än den förväntade maximala plasmakoncentrationen hos patienter behandlade med den högsta rekommenderade dosen (24 mg/dag), se avsnitt 5.1.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan innehåller:

laktosmonohydrat,
mikrokristallin cellulosa,
kroskarmellosnatrium,
magnesiumstearat.

Filmdragering:

Requip 0,25 mg filmdragerade tabletter:

hypromellos,
makrogol 400,
titandioxid (E171),
polysorbat 80 (E433).

Requip 1 mg filmdragerade tabletter:

hypromellos,
makrogol 400,
titandioxid (E171),
gul järnoxid (E172),
indigokarminaluminium (E132).

Requip 2 mg filmdragerade tabletter:

hypromellos,
makrogol 400,
titandioxid (E171),
gul järnoxid (E172),
röd järnoxid (E172).

Requip 5 mg filmdragerade tabletter:

hypromellos,
makrogol 400,
titandioxid (E171),
indigokarminaluminium (E132),
polysorbat 80 (E433).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVdC-aluminium/papper barnskyddande blister eller aluminium (Alu)-Alu/papper barnskyddande blister

Requip 0,25 mg filmdragerade tabletter:

Förpackningar med 21, 84 och 210 filmdragerade tabletter.

Requip 1 mg filmdragerade tabletter:

Förpackningar med 21 och 84 filmdragerade tabletter.

Requip 2 mg filmdragerade tabletter:

Förpackningar med 21 och 84 filmdragerade tabletter.

Requip 5 mg filmdragerade tabletter:

Förpackningar med 21 och 84 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline AB

Box 516

169 29 Solna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13222, 13223, 13224, 13225, 13226

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 1996-11-22

Förnyat godkännande: 2006-07-08

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-03-15