

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ

Anmärkning: Denna produktresumé var bifogad till kommissionens beslut för detta hänskjutande enligt artikel 31 för sibutramin-innehållande humanläkemedel.

Texten var gällande vid den tiden, den har därefter inte upprätthållits eller uppdaterats av EMEA och torde därför inte nödvändigtvis motsvara den senaste texten.

1. LÄKEMEDELETS NAMN

<Fantasinamn>

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel <Fantasinamn> 10 mg innehåller 10 mg sibutraminhydrokloridmonohydrat (motsv. 8,37 mg sibutramin)

En kapsel <Fantasinamn> 15 mg innehåller 15 mg sibutraminhydrokloridmonohydrat (motsv. 12,55 mg sibutramin)

Beträffande hjälpämnen, se 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård, kapsel (*Kompletteras som tillämpligt*)

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

<Fantasinamn> 10 mg / 15 mg är indicerat som tillägg till ett viktbehandlingsprogram för

- patienter med nutritionell obesitas med body mass index (BMI) på 30 kg/m² eller högre
- patienter med nutritionell övervikt med BMI på 27 kg/m² eller högre om andra överviktsrelaterade riskfaktorer såsom typ II-diabetes eller dyslipidemi föreligger.

Observera

<Fantasinamn> 10 mg / 15 mg bör endast förskrivas till patienter som inte har svarat tillfredsställande på adekvat utformat viktminskningsprogram utan farmakologisk behandling, dvs patienter som har svårt att uppnå eller att bibehålla en viktminskning på 5% eller mer under 3 månader.

Behandling med <Fantasinamn> 10 mg / 15 mg bör endast ges som del av ett kombinerat viktbehandlingsprogram under tillsyn av läkare med erfarenhet av obesitasbehandling. Ett adekvat utformat behandlingsprogram mot obesitas bör inkludera såväl kost- och livsstilsförändringar som ökad fysisk aktivitet. Detta integrerade synsätt är en förutsättning för bestående förändring av matvanor och livsstil, vilket är grundläggande för att bibehålla minskad vikt efter att behandlingen med <Fantasinamn> har avslutats. Patienten bör informeras om att ändra sin livsstil under behandling med <Fantasinamn> för att möjliggöra att vikten bibehålls när behandlingen upphör. Även efter avslutad behandling med <Fantasinamn> bör patienten följas upp.

4.2 Dosering och administreringssätt

Vuxna: Initial dos är en (1) kapsel <Fantasinamn> 10 mg en gång dagligen på morgonen. Kapseln sväljes hel med vätska (ex 1 glas vatten). Kapseln kan tas med eller utan mat.

Hos patienter med otillräcklig effekt av <Fantasinamn> 10 mg (viktninskning mindre än 2 kg efter fyra (4) veckors behandling) kan dosen ökas till en kapsel <Fantasinamn> 15 mg en (1) gång dagligen, förutsatt att <Fantasinamn> 10 mg har tolererats bra.

Behandlingen ska avbrytas hos de patienter med otillräcklig effekt av <Fantasinamn> 15 mg (viktninskning mindre än 2 kg efter fyra (4) veckors behandling). Patienter med utebliven effekt löper större risk för att få biverkningar (se 4.8 "Biverkningar").

Behandlingstid

Behandlingen ska avbrytas hos de patienter som inte svarat tillfredsställande, dvs de vilkas viktninskning stabiliserats vid mindre än 5% av den ursprungliga vikten eller de vilkas viktninskning varit mindre än 5% av den ursprungliga vikten efter tre (3) månaders behandling. Behandlingen bör inte fortsätta hos de patienter som går upp 3 kg eller mer efter att de tidigare gått ned i vikt.

Hos patienter med andra samtidiga sjukdomstillstånd, rekommenderas att behandling med <Fantasinamn> 10 mg / 15 mg bör fortsätta endast om den uppnådda viktninskningen ger andra kliniska fördelar, såsom förbättrade lipidvärden hos patienter med dyslipidemi eller förbättrad glykemisk kontroll vid typ II-diabetes.

Behandlingstiden med <Fantasinamn> 10 mg / 15 mg ska inte överstiga ett år. Erfarenhet av användning under mer än ett år är begränsad.

4.3 Kontraindikationer

- Känd överkänslighet mot sibutraminhydrokloridmonohydrat eller andra ingående ämnen i produkten.
- Övervikt orsakad av organisk sjukdom
- Allvarliga ätstörningar i anamnesen.
- Psykisk sjukdom. Sibutramin har i djurstudier visat potentiell antidepressiv effekt och därför kan det inte uteslutas att sibutramin skulle kunna utlösa en manisk episod hos patienter med bipolär sjukdom.
- Gilles de la Tourette's syndrom
- Samtidig användning, eller användning under de senaste två veckorna av monoaminoxidashämmare eller andra centralt verkande läkemedel mot psykiatrisk sjukdom (såsom antidepressiva, antipsykotika) eller för viktreduktion eller tryptofan mot sömnstörningar.
- Kranskärlsjukdom, hjärtsvikt, arytm, takykardi, perifer arteriell sjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom (stroke eller TIA)
- Otillräckligt kontrollerad hypertoni (>145/90 mmHg), se 4.4. "Varningar och försiktighetsmått".
- Hypertyreoidism
- Allvarligt nedsatt leverfunktion
- Allvarligt nedsatt njurfunktion
- Benign prostatahyperplasi med urinretention
- Feokromocytom
- Glaukom (trång kammarvinkel)
- Missbruk av droger, läkemedel eller alkohol

- Gravitet och amning (se 4.6 "Gravitet och amning")
- Barn och ungdomar upp till 18 års ålder, pga otillräcklig erfarenhet
- Patienter över 65 år, pga otillräcklig erfarenhet

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Varningar

Blodtryck och hjärtfrekvens ska kontrolleras på alla patienter som behandlas med *<Fantasinamn> 10 mg / 15 mg*, då sibutramin, hos vissa patienter, har orsakat kliniskt relevant förhöjning av blodtrycket. Under de tre första behandlingsmånaderna ska dessa variabler kontrolleras varannan vecka; från 4-6 månaden ska dessa variabler kontrolleras en gång i månaden och därefter regelbundet med högst 3 månaders intervall. Behandlingen ska avbrytas hos de patienter som i vila uppvisar ökad hjärtfrekvens ≥ 10 slag per minut eller öknings av systoliskt/diastoliskt blodtryck ≥ 10 mmHg uppmätt vid två på varandra följande besök. Behandlingen ska avbrytas hos patienter med hypertoni, som tidigare varit väl kontrollerade, om blodtrycket överstiger 145/90 mmHg vid två på varandra följande mätningar (se 4.8 "Biverkningar, kardiovaskulära förändringar"). Hos patienter med sömnapné-syndrom ska blodtryckskontroll ske särskilt noggrant.

- Även om sibutramin inte har associerats med primär pulmonell hypertension, är det viktigt att vid användning av vikt reducerande läkemedel vara uppmärksam på symtom såsom tilltagande dyspné, bröstsmärtor och ankelödem vid rutinkontroller. Patienten ska uppmanas att uppsöka läkare snarast om sådana symtom uppträder.
- *<Fantasinamn> 10 mg / 15 mg* bör ges med försiktighet till patienter med epilepsi.
- Hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion har förhöjda plasmanivåer observerats vid behandling med sibutramin. Även om inga biverkningar har rapporterats bör *<Fantasinamn> 10 mg / 15 mg* användas med försiktighet hos dessa patienter.
- Även om endast inaktiva metaboliter utsöndras renalt bör *<Fantasinamn> 10 mg / 15 mg* användas med försiktighet hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion.
- *<Fantasinamn> 10 mg / 15 mg* bör ges med försiktighet till patienter med hereditet för motoriska eller verbala tics.
- Kvinnor i fertil ålder ska använda adekvat preventivmedel vid behandling med *<Fantasinamn> 10 mg / 15 mg*.
- Det finns en risk för missbruk med centralt verkande läkemedel. Tillgängliga kliniska data uppvisar dock inte någon risk för missbruk med sibutramin.
- Det finns en allmän oro för att vissa läkemedel mot obesitas är associerade med en ökad risk för hjärtklaffpåverkan. Kliniska data har dock inte visat någon ökad incidens för sibutramin.
- Patienter med allvarliga ätstörningar i anamnesen, såsom anorexia nervosa och bulimia nervosa är kontraindicerade. Det finns inga data tillgängliga för sibutramin vid behandling av patienter som hets- (tvångs-) äter.
- Sibutramin bör ges med försiktighet till patienter med öppen-vinkel glaukom och de med risk för förhöjt intraokulärt tryck, t.ex. ärftlig disposition.
- I likhet med andra ämnen som hämmar serotonin återupptaget, finns det en ökad risk för blödning hos patienter som tar sibutramin. Sibutramin skall därför användas med försiktighet

hos patienter som har ökad blödningsbenägenhet och de som samtidigt tar läkemedel som är kända för att påverka hemostasen eller trombocyt- funktionen.

- Sällsynta fall av, depression, självmordstankar, och självmord har rapporterats hos patienter som behandlats med sibutramin. Särskild uppmärksamhet krävs för de patienter som tidigare har haft depression. Om tecken eller symtom på depression uppträder under behandling med sibutramin, ska avbrytande av behandling med sibutramin och påbörjande av lämplig behandling övervägas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Sibutramin och dess aktiva metaboliter elimineras genom metabolism i levern; det viktigaste enzymet är CYP3A4, men CYP2C9 och CYP1A2 kan också bidra.

Försiktighet ska vidtagas vid samtidig användning av <Fantasinamn> 10 mg / 15 mg och läkemedel som påverkar enzym CYP3A4-aktivitet (se 5.2 "Farmakokinetiska uppgifter"). CYP3A4-hämmare omfattar ketokonazol, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, troleandomycin och ciklosporin. Vid samtidig administrering av sibutramin och ketokonazol eller erytromycin, i en interaktionsstudie, ökade plasmakoncentrationen (AUC) av sibutramins aktiva metaboliter (23% resp 10%).

Genomsnittlig hjärtfrekvens ökade med upp till 2,5 slag per minut jämfört med behandling enbart med sibutramin.

Rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och dexametason är CYP3A4-inducerare och kan påskynda sibutramins metabolism. Detta har dock inte studerats experimentellt.

Samtidig användning av flera läkemedel, där var och en för sig ökar serotoninnivåerna i hjärnan kan ge upphov till allvarliga interaktioner. Detta fenomen kallas för serotonergt syndrom och kan i sällsynta fall uppkomma i samband med samtidig användning av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och vissa läkemedel mot migrän (såsom sumatriptan, dihydroergotamin) eller tillsammans med vissa opioider (såsom pentazocin, petidin, fentanyl, dextrometorfan) eller vid samtidig användning av två SSRI-preparat.

Eftersom sibutramin bl a hämmar serotoninåterupptaget, bör <Fantasinamn> 10 mg / 15 mg inte användas samtidigt med andra preparat som också höjer serotoninnivåerna i hjärnan.

Samtidig användning av <Fantasinamn> 10 mg / 15 mg och andra preparat som kan höja blodtrycket eller hjärtfrekvensen har inte utvärderats systematiskt. Preparat av denna typ inkluderar vissa läkemedel mot hosta, förkylning och allergier (t ex efedrin, pseudoefedrin) och vissa slemhinneavsvällande medel (t ex xylometazolin). Försiktighet bör vidtas vid förskrivning av <Fantasinamn> 10 mg / 15 mg till patienter som använder dessa typer av läkemedel.

<Fantasinamn> 10 mg / 15 mg påverkar inte effekten av perorala preventivmedel.

Vid engångsdoser av sibutramin och samtidigt intag av alkohol, har inga ytterligare störningar i kognitiv- eller psykomotorisk funktion observerats. Emellertid är inte alkoholkonsumtion förenligt med rekommenderat viktbehandlingsprogram.

Det finns inga data tillgängliga beträffande samtidig användning av <Fantasinamn> 10 mg / 15 mg och orlistat.

Två veckor bör passera mellan utsättande av sibutramin och insättande av monoaminoxidashämmare.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet: Sibutramin ska inte användas under graviditet. Generellt anses det inte lämpligt att gravida kvinnor använder läkemedel för viktreduktion. Kvinnor i fertil ålder ska använda adekvat preventivmedel under behandling med sibutramin och informera sin läkare om de blir gravida eller önskar bli gravida under behandling. Inga kontrollerade studier har utförts med <Fantasinamn> på

gravida kvinnor. Studier på dräktiga kaniner har visat påverkan på reproduktionen vid för modern toxiska doser (se 5.3 Prekliniska säkerhetsdata). Relevansen av dessa fynd på människa är okänd.

Amning: Det är okänt om sibutramin utsöndras i bröstmjolk och därför är behandling med <Fantasinamn> 10 mg / 15 mg kontraindicerad vid amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sibutramin påverkar inte psykomotorisk eller kognitiv funktion hos friska frivilliga. Trots detta kan centralt verkande läkemedel påverka omdöme, tankeverksamhet och motoriskförmåga. Därför bör patienter uppmärksammas på att deras förmåga att framföra fordon, att använda maskiner eller att arbeta under riskfyllda förhållanden kan påverkas vid behandling med <Fantasinamn> 10 mg / 15 mg.

4.8 Biverkningar

De flesta rapporterade biverkningar med sibutramin inträffade tidigt i behandlingen (under de fyra första veckorna). Dessa minskade i intensitet och frekvens med tiden. I allmänhet var de ej allvarliga, ledde inte till avbrytande av behandlingen och var reversibla. Biverkningarna som observerades i kliniska prövningar i fas II/III är listade enligt organsystem nedan (mycket vanliga >1/10, vanliga <1/10 och >1/100):

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Kardiovaskulära system (se detaljerad lista nedan)	Vanliga	Takykardi Palpitationer Förhöjt blodtryck/hypertension Vasodilatation (flush)
Gastrointestinala	Mycket vanliga	Förstoppning
	Vanliga	Illamående Försämring av hemorrojder
CNS	Mycket vanliga	Muntorrhet Insomnia
	Vanliga	Yrsel Parestesier Huvudvärk Oro
Hud	Vanliga	Svettningar
Sensoriska funktioner	Vanliga	Förändrad smakupplevelse

Kardiovaskulära effekter

En genomsnittlig ökning har observerats i systoliskt och diastoliskt blodtryck i vila på 2-3 mmHg samt en genomsnittlig ökning av hjärtfrekvens på 3-7 slag per minut. Ytterligare ökning av blodtryck och hjärtfrekvens kan inte uteslutas i enstaka fall.

Kliniskt signifikant ökning av blodtryck och hjärtfrekvens tenderar att inträffa tidigt i behandlingen (de första 4 till 12 veckorna). Behandlingen bör avslutas i sådana fall, se 4.4 ”Varningar och försiktighetsmått”.

Vid användning av <Fantasinamn> 10 mg / 15 mg hos patienter med hypertoni, se 4.3 ”Kontraindikationer” och 4.4 ”Varningar och försiktighetsmått”.

Kliniskt signifikanta biverkningar som har observerats i kliniska studier och som anmälts efter produkten registrerats finns listade nedanför i organsystem.

Blod:

Trombocytopeni, Henoch-Schonlein purpura

Immunologiska:

Allergiska hypersensitivitets reaktioner varierande från milda hudreaktioner och urtikaria till angioödem och anafylaktisk chock har rapporterats.

Psykiska:

Depression hos patienter både med och utan tidigare historia av depression (se avsnitt 4.4).

CNS:

Kramper

Ögon:

Dimsyn

Gastrointestinala:

Diarré, kräkning

Hud:

Klåda, nässelutslag

Urogenitala:

Akut interstitiell nefrit, mesangio-kapillär glomerulonefrit, urinretention.

Reproduktionsorgan:

Abnormal ejakulering/orgasm, impotens, menstruella förändringar

Laboratorieundersökningar:

Reversibel höjning av leverenzymmer

Övriga:

I sällsynta fall har man observerat symptom efter utsättning av läkemedlet såsom huvudvärk och ökad aptit. Det finns inga belägg för abstinenssyndrom eller humörförändringar vid avbrytande av behandling.

4.9 Överdoser

Erfarenhet av överdosering med sibutramin är begränsad. Ingen specifik behandling rekommenderas och det finns ingen specifik antidot. Behandlingen bör omfatta allmänna åtgärder vid överdosering såsom fria luftvägar, monitorering av kardiovaskulära funktioner samt allmänt symtomatiska och stödjande åtgärder. Tidig tillförsel av aktivt kol kan fördröja absorptionen av sibutramin. Ventrikelsköljning kan också vara av värde. Hos patienter med förhöjt blodtryck eller takykardi kan försiktig behandling med betablockad vara indicerad.

Det finns ett antal fall av överdosering rapporterade hos människa där doser upp till 500 mg sibutraminhydrokloridmonohydrat intagits (inkluderande fall där barn på ner till 18 månader oavsiktligt fått i sig läkemedlet). En hjärtfrekvens på 160 slag per minut observerades hos en patient som fått i sig 500 mg sibutraminhydrokloridmonohydrat. Inga komplikationer uppstod och patienterna återställdes helt, bortsett från ett fall med multipel läkemedelsförgiftning och alkohol (där patienten avled, vilket bedömdes bero på aspiration).

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiobesitasedel, ATC kod A08A A10

Sibutramin utövar sin terapeutiska effekt huvudsakligen genom sina sekundära och primära amin-metaboliter (metabolit 1 och metabolit 2) vilka är hämmare av noradrenalin-, serotonin- (5-hydroxytryptamin; 5-HT) och dopaminåterupptag. I human hjärnvävnad (*in vitro*) är M1 och M2 tre gånger mer potenta hämmare av noradrenalin- och serotoninåterupptaget än av dopaminåterupptaget. Plasmaprover från sibutraminbehandlade frivilliga orsakade signifikant hämning av både noradrenalinåterupptag (73%) och serotoninåterupptag (54%) men ingen signifikant hämning av dopaminåterupptag (16%). Sibutramin och dess metaboliter är varken monoaminofrisättande medel eller monoaminoxidashämmare. De har ingen affinitet till ett stort antal neurotransmittorreceptorer, inkluderande serotonerga (5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), adrenerga (beta₁, beta₂, beta₃, alfa₁, alfa₂) dopaminerga (D₁-liknande, D₂-liknande), muskarina, histaminerga (H₁), bensodiazepin eller NMDA receptorer.

I djurmodeller med magra och överviktiga råttor leder sibutramin till en minskad viktökning, vilket anses bero på ökad mättnadskänsla ledande till minskat födointag. Även förhöjd termogenes bidrar till viktnedgång. Dessa effekter har visats vara medierade av hämning av serotonin- och noradrenalinåterupptag.

I kliniska provningar på människa, visade sig <Fantasinamn> påverka viktnedgång genom att öka mättnadskänslan. Data visar också en termogen verkan av <Fantasinamn> genom att dämpa den sänkning av basal metabolism som ses vid viktöverskott. Viktnedgång inducerad av <Fantasinamn> åtföljs av positiva förändringar i serumlipider och glykemisk kontroll hos patienter med dyslipidemi respektive typ II-diabetes.

Hos överviktiga patienter med typ II-diabetes associerades viktnedgång vid sibutraminbehandling med en genomsnittlig sänkning med 0,6 enheter (%) i HbA_{1c}. Jämförande, hos överviktiga patienter med dyslipidemi associerades viktnedgång med höjningar i HDL kolesterol på 12-22% och minskning av triglycerider med 9-21%.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Sibutramin absorberas väl och genomgår omfattande första-passage metabolism. Maximala plasmanivåer (C_{max}) erhöles 1,2 timmar efter en peroral engångsdos på 20 mg sibutraminhydrokloridmonohydrat. Modersubstansens halveringstid är 1,1 timme. De farmakologiskt aktiva metaboliterna 1 och 2 når C_{max} vid tre timmar med halveringstider, vid eliminering, på 14 respektive 16 timmar. Linjär kinetik har visats i dosområdet 10 till 30 mg, utan någon dosrelaterad ändring av halveringstiden men en dosproportionell höjning av plasmakoncentrationen. Vid upprepad dosering erhålls steady-statekoncentrationer av metaboliterna 1 och 2 inom 4 dagar, med en ungefärlig tvåfaldig ackumulering. Farmakokinetiken för sibutramin och dess metaboliter är lika för överviktiga försökspersoner som för normalviktiga försökspersoner. De relativt begränsade data som finns tillgängliga visar inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för män och kvinnor. Den farmakokinetiska profilen hos äldre friska försökspersoner (medelålder 70 år) var liknande den hos unga friska försökspersoner. Hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion var biotillgängligheten av de aktiva metaboliterna 24% högre efter en engångsdos sibutramin. Plasmaproteinbindning för sibutramin och dess metaboliter 1 och 2 är ungefär 97%, 94% respektive 94%. Metabolism i levern är den huvudsakliga elimineringsvägen för sibutramin och dess aktiva metaboliter 1 och 2. Andra (inaktiva) metaboliter utsöndras främst via urinen, med en urin:faeces-ratio på 10:1.

Studier *in vitro* på levermikrosomer indikerar att CYP3A4 är det viktigaste cytokrom-P450-isoenzymet vid sibutramins metabolism. *In vitro* data indikerar inte någon affinitet till CYP2D6, ett lågkapacitetsenzym inblandat i farmakokinetiska interaktioner med ett antal läkemedel. Ytterligare *in vitro*-studier visar att sibutramin inte har någon signifikant effekt på aktiviteten av de viktigaste P450-isoenzymerna, CYP3A4 inkluderat. De CYP450 som är involverade i den fortsatta metabolismen av metabolit 2 visade sig (*in vitro*) vara CYP3A4 och CYP2C9. Även om det i nuläget inte finns data, så är troligtvis CYP3A4 också involverat i den fortsatta metabolismen av metabolit 1.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Sibutramins toxicitet efter engångsdoser på försöksdjur har vanligtvis varit ett resultat av förstärkta farmakodynamiska effekter. Långtidsbehandling associeras endast med mindre patologiska förändringar och sekundära eller speciesrelaterade fynd. Detta betyder att de sannolikt inte kommer att utgöra något problem vid korrekt behandling med sibutramin. Reproduktionsstudier har utförts på råtta och kanin. På kanin visade en studie en något högre incidens av kardiovaskulära missbildningar på foster i de behandlade grupperna än i kontrollgruppen, medan en annan studie visade lägre incidens än i kontrollgruppen. I den senare studien, till skillnad från den första, hade den behandlade gruppen något fler foster med två mindre missbildningar (en tunn trådlik förbenad förbindelse mellan överkäke och nyckelben, samt en antydning till avståndsavvikelse mellan några arteriella avgångar vid aortabågen). Relevansen av dessa fynd för människa är okänd. Användning under graviditet hos människa har inte undersökts. Omfattande genotoxiska tester med sibutramin har inte påvisat någon mutagen potential. Studier på råtta visar att sibutramin inte har någon carcinogen potential som är relevant för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kompletteras som tillämpligt

6.2 Blandbarhet

Kompletteras som tillämpligt

6.3 Hållbarhet

Kompletteras som tillämpligt

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Kompletteras som tillämpligt

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kompletteras som tillämpligt

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Kompletteras som tillämpligt

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras som tillämpligt

8. GODKÄNNANDENUMMER

Kompletteras som tillämpligt

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Kompletteras som tillämpligt

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Kompletteras som tillämpligt