

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oftan 5 mg/ml, øyedråper, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder timololmaleat tilsvarende timolol 5 mg.

Hjelpestoffer med kjent effekt i én ml øyedråper:

benzalkoniumklorid 0,1 mg

fosfater 11,8 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til nedsettelse av intraokulært trykk. Til pasienter med kronisk åpenvinkelglaukom av primær eller sekundær natur. Glaukom hos afakipasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

1 dråpe i det syke øyet 1–2 ganger daglig.

Administrasjonsmåte

Hvis man bruker nasolakrimal okklusjon eller lukker øynene i 2 minutter, reduseres den systemiske absorpsjonen. Dette kan føre til reduserte systemiske bivirkninger og økt lokal aktivitet.

Etter at timololterapi er startet anbefales det at trykkmåling utføres etter ca. 4 ukers behandling, da det hos enkelte pasienter kan ta noen uker før det intraokulære trykket er stabilisert. Hvis det intraokulære trykket blir holdt på et tilfredsstillende nivå, kan mange pasienter dosere preparatet 1 gang daglig. På grunn av døgnvariasjoner i det intraokulære trykket, bør målinger av dette foretas til forskjellige timer i døgnet.

Om nødvendig, kan terapi med andre midler som senker det intraokulære trykket benyttes samtidig med timolol. Samtidig bruk av to lokaltvirkende betaadrenerge blokkere anbefales ikke (se pkt. 4.4). Hvis pasienten skal overføres fra andre glaukommidler, fortsetter man første dag med midlene som anvendes og gir i tillegg 1 dråpe timolol øyedråper 1–2 ganger daglig. Neste dag seponeres tidligere terapi, og man fortsetter med timolol øyedråper for å få tilfredsstillende kontroll. Hvis timolol øyedråper skal gis i tillegg til annen antiglaukomterapi, gis 1 dråpe i det syke øyet 1–2 ganger daglig

For å forhindre forurensing av dråpespissen og oppløsningen, bør forsiktighet utvises slik at ikke øyelokkene, omgivelsene rundt øyet eller andre overflater berøres av flaskens dråpespiss.

Pediatrisk populasjon

Grunnet begrensede data er timolol kun anbefalt til bruk ved primært medfødt og primært juvenil glaukom i en overgangsperiode mens man beslutter kirurgisk tilnærming og ved mislykket kirurgi mens man overveier andre alternativer.

Dosering

Legen bør evaluere risikoene og fordelene nøye ved vurdering av medisinsk behandling med timolol hos pediatriske pasienter. En detaljert pediatrisk anamnese og undersøkelse for å bestemme forekomsten av systemiske abnormiteter, bør utføres før bruk av timolol. Det kan ikke gis spesifikk doseanbefaling siden det kun foreligger begrensede kliniske data (se også pkt. 5.1). Hvis fordelene overgår risikoene, anbefales det imidlertid å benytte den laveste tilgjengelige konsentrasjonen av virkestoff én gang daglig. Hvis det intraokulære trykket ikke kan kontrolleres tilstrekkelig, må man overveie en nøye opptitrering til maksimalt to dråper daglig pr. rammet øye. Ved påføring to ganger daglig anbefales et intervall på 12 timer. I tillegg bør pasientene, spesielt nyfødte, observeres nøye etter første dose i én til to timer på kontoret og overvåkes nøye for okulære og systemiske bivirkninger til inngrepet utføres. Ved pediatrisk bruk kan det hende at et preparat med 0,1% virkestoff er tilstrekkelig.

Administrasjonsmåte

For å begrense mulige bivirkninger skal kun én dråpe instilleres pr. dosering. Systemisk absorpsjon av topisk administrerte betablokkere reduseres ved bruk av nasolakrimal okklusjon og ved å lukke øynene så lenge som mulig (f.eks. 3–5 minutter) etter instillasjon av dråper. Se også pkt. 4.4 og 5.2.

Behandlingens varighet

For midlertidig behandling i den pediatriske populasjonen (se også pkt. 4.2 Pediatrisk populasjon).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Reaktiv luftveissykdom, inkludert bronkial astma eller anamnese med bronkial astma, alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom. Sinusbradykardi, syk-sinus-syndrom, sinoatriell blokk, atrioventrikulær blokk grad II og III som ikke kontrolleres med pacemaker. Åpenbar hjertesvikt. Kardiogent sjokk.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

I likhet med andre topisk appliserte oftalmiske midler, absorberes timolol systemisk. Grunnet den betaadrenerge komponenten, timolol, kan samme typer kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger forekomme som de som er observert med de systemiske betaadrenerge blokkeringsmidlene.

Forekomst av systemiske bivirkninger etter topisk oftalmisk administrasjon er lavere enn ved systemisk administrasjon. For informasjon om å redusere den systemiske absorpsjonen, se pkt. 4.2.

Hjertesykdommer

Hos pasienter med kardiovaskulære sykdommer (f.eks. koronar hjertesykdom, Prinzmetals angina og hjertesvikt) og hypotensjon, bør behandling med betablokkere evalueres kritisk og behandling med andre virkestoffer overveies. Pasienter med kardiovaskulære sykdommer skal overvåkes for tegn på forverring av disse sykdommene og bivirkninger.

Hjertesviktpasienter skal ha et vel terapeutisk kontrollert sykdomsbilde før behandling startes.

Hjerterelaterte bivirkninger, herunder dødsfall hos pasienter med hjertesvikt (sjeldent), er rapportert etter administrasjon av timolol.

Hos pasienter med alvorlig hjertesykdom i anamnesen skal tegn på svikt observeres og pulsfrekvens kontrolleres.

Grunnet den negative effekten på ledningstid, bør betablokkere kun administreres med forsiktighet til pasienter med hjerteblokkade av grad I.

Karsykdommer

Pasienter med alvorlig(e) perifer(e) sirkulasjonsforstyrrelse(r) (f.eks. alvorlige former for Raynauds sykdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsiktighet.

Andre betablokkerende midler

Effekten av intraokulært trykk eller den kjente effekten av systemisk betablokkade kan forsterkes når timolol gis til pasienter som allerede får et systemisk betablokkerende middel. Responsen til disse pasientene bør overvåkes nøye. Bruk av to lokaltvirkende beta-andrenerge blokkere er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Respirasjonssykdommer

Respiratoriske bivirkninger, inkludert død pga. bronkospasme hos pasienter med astma, er blitt rapportert etter administrasjon av enkelte oftalmiske betablokkere.

Oftan øyedråper skal brukes med forsiktighet hos pasienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og kun hvis de potensielle fordelene er større enn den potensielle risikoen.

Hornhinnesykdommer

Oftalmiske betablokkere kan indusere tørre øynene. Pasienter med hornhinnesykdommer bør behandles med forsiktighet.

Mydriasis

Timolol-øyedråper brukt alene har ingen eller svært liten effekt på pupillstørrelsen, men brukt sammen med adrenalin er mydriasis blitt rapportert (se pkt. 4.5).

Koroidal avløsning

Koroidal avløsning er rapportert ved administrasjon av vandig suppresjonsbehandling (f.eks. timolol, acetazolamid) etter filtreringsprosedyrer.

Kirurgisk anestesi

Betablokkerende oftalmologiske preparater kan blokkere systemiske effekter fra betaagnoister, f.eks. fra adrenalin. Anestesiologen må underrettes hvis pasienten får timolol.

Hos eldre pasienter og pasienter med kardiovaskulær sykdom bør timolol-øyedråper seponeres 1 dag før øyeoperasjon.

Anafylaktiske reaksjoner

Ved bruk av betablokkere kan pasienter med atopi, eller med alvorlige anafylaktiske reaksjoner mot en rekke allergener i anamnesen, bli mer reaktive overfor gjentatt utsettelse for slike allergener, og respondere dårlig på den vanlige dosen adrenalin som brukes til behandling av anafylaktiske reaksjoner.

Hypoglykemi/diabetes

Betablokkere bør administreres med forsiktighet til pasienter som er utsatte for spontan hypoglykemi eller til pasienter med labil diabetes, siden betablokkere kan maskere tegnene og symptomene på akutt hypoglykemi).

Hypertyreose

Betablokkere kan også maskere tegnene på hypertyreose.

Kontaktlinser

Oftan øyedråper i vanlig dryppeflaske inneholder benzalkoniumklorid som konserveringsmiddel, noe som kan skade myke kontaktlinser. Hvis det er nødvendig å bruke kontaktlinser under behandlingen

med Oftan, må de fjernes før dryppingen av medikamentet og ikke settes inn igjen før etter 15 minutter.

Benzalkoniumklorid er rapportert å forårsake øyeirritasjon, symptomer på tørre øyne og kan påvirke tårefilmen og hornhinnen. Benzalkoniumklorid skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med tørre øyne og pasienter der det er risiko for sykdom på hornhinnen.

Pediatrisk populasjon

Timolol-oppløsninger bør generelt brukes med forsiktighet hos unge glaukompasienter (se også pkt. 5.2). Det er viktig å underrette foreldre om mulige bivirkninger slik at de kan seponere behandlingen umiddelbart. Tegn man bør være på utkikk etter inkluderer hosting og hvesing. På grunn av muligheten for apné og Cheyne-Stokes' respirasjon bør legemidlet brukes med ekstrem forsiktighet til nyfødte, spedbarn og småbarn. En bærbar apnémonitor kan også være nyttig for nyfødte som får timolol.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med timolol.

Pasienter som samtidig får systemiske betablokkere og timolol-øyedråper må observeres for mulig additiv effekt på det intraokulære trykket.

Det finnes en mulighet for additive effekter som fører til hypotensjon og/eller markert bradykardi når oftalmiske betablokkere administreres samtidig med orale kalsiumkanalblokkere, betaadrenerge blokkeringsmidler, antiarytmika (inkludert amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika og guanetidin.

Pasienter som behandles med orale betablokkere eller kalsiumkanalblokkere bør også følges opp på grunn av muligheten for andre systemiske bivirkninger, for eksempel atrioventrikulære ledningsforstyrrelser og hjertesvikt. Orale betablokkere kan gi additive effekter. Pasienter med svekket hjertefunksjon bør unngå samtidig administrering med kalsiumantagonister.

Nøye observasjon av pasienten anbefales når en beta-blokker er administrert samtidig med katekolaminfrisettende legemidler, for eksempel guanetidin, da det er mulighet for en additiv effekt og fremkalling av hypotensjon og/eller bradykardi, som kan resultere i vertigo, synkope og postural hypotensjon.

Bruk av beta-adrenerge blokkere samtidig med digitalisglykosider og kalsiumantagonister kan ha en additiv effekt ved forlengelse av atrioventrikulær overledningstid.

Potensert systemisk betablokade (f.eks. redusert hjerterytme, depresjon) er rapportert under kombinert behandling med CYP2D6-hemmere (f.eks. kinidin, fluoksetin, paroksetin) og timolol.

Cimetidin kan øke konsentrasjonen av timolol i plasma.

Følgende kombinasjoner med Oftan øyedråper bør unngås: barbitursyrederivat, kinidin og verapamil.

Følgende kombinasjoner med Oftan øyedråper kan kreve dosejustering: diltiazem, epinefrin, fenylpropanolamin, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs), klasse I-antiarytmika, klonidin og prazosin.

Samtidig bruk av beta-reseptorblokkere og digitalis med enten diltiazem eller verapamil kan ha additive hemmende effekter på AV-overledning.

Noen pasienter reagerer kanskje ikke på vanlige doser adrenalin.

Myadriasis som følge av samtidig bruk av oftalmiske betablokkere og adrenalin (epinefrin) er rapportert i noen tilfeller.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av timolol hos gravide kvinner. Timolol skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. Se punkt 4.2 angående reduksjon av systemisk absorpsjon.

Epidemiologiske studier har ikke avdekket misdannende effekter, men viser en risiko for intrauterin vekstretardasjon når betablokkere administreres oralt. I tillegg er tegn og symptomer på betablokkade (f.eks. bradykardi, hypotensjon, pustebesvær og hypoglykemi) observert hos nyfødte når betablokkere ble administrert frem til fødselen. Hvis Oftan administreres frem til fødselen, må det nyfødte barnet overvåkes nøye de første levedagene.

Betablokkere reduserer perfusjon av placenta og kan forårsake fosterdød og prematur fødsel. Betablokkere har gitt opphav til økt fødselsvarighet. Videre er det sett økt bilirubinemi samt nedsatt respons på anoksi hos den nyfødte. Hjerne- og lungekomplikasjoner kan oppstå en tid etter fødselen.

Betablokkere har ikke vist teratogene effekter i dyrestudier, men det er sett redusert navlestrøm, redusert fostervekst, forsinket forbening og økt føtal og postnatal dødelighet.

Amming

Betablokkere utskilles i morsmelk. Ved terapeutiske doser av timolol i øyedråper er det ikke sannsynlig at mengden i morsmelk er tilstrekkelige til å produsere kliniske symptomer på betablokkade hos den nyfødte. Se punkt 4.2 angående reduksjon av systemisk absorpsjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid informeres om at legemidlet kan gi tåkesyn og øyeirritasjon.

4.8 Bivirkninger

Okulær påføring av Oftan toleres vanligvis godt. De vanligste bivirkningene er synsforstyrrelser, som forbigående tåkesyn og øyeirritasjon (1 %).

Følgende bivirkninger er oppført etter organklasser og er klassifisert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjeldne $\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$), svært sjeldne ($< 1/10,000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

I likhet med andre topisk appliserte oftalmiske legemidler, absorberes timolol i den systemiske sirkulasjonen. Dette kan føre til lignende bivirkninger som de observert ved systemiske betablokkerende midler. Forekomst av systemiske bivirkninger etter topisk oftalmisk administrasjon er lavere enn ved systemisk administrasjon. Angitte bivirkninger inkluderer bivirkninger observert med klassen oftalmiske betablokkere.

Bivirkningstabell

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Systemiske allergiske reaksjoner, herunder angioødem, generalisert og lokalt utslett og urticaria
	Ikke kjent	Systemiske allergiske reaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent	Hypoglykemi

Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Depresjon
	Sjeldne	Insomnia, mareritt, hukommelsestap
	Ikke kjent	Hallusinasjoner, forvirring
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Svimmelhet, hodepine, synkope
	Sjeldne	Økning av tegn og symptomer på myasthenia gravis, parestesi, cerebral iskemi
	Ikke kjent	Cerebrovaskulært uhell
Øyesykdommer	Vanlige	Øyeirritasjon, Tåkesyn
	Mindre vanlige	Konjunktivitt, keratitt, refraksjonsendringer (i noen tilfeller pga. seponering av miotika)
	Sjeldne	Blefaritt, ptose, diplopi, redusert hornhinesensitivitet, sviende/stikkende følelse, tørre øyne, koroidal avløsning etter filtreringskirurgi (se pkt. 4.4)
	Ikke kjent	Kløe, økt tåreproduksjon, rødhet, hornhinneerosjon
Sykdommer i øre og labyrint	Sjeldne	Tinnitus
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Bradykardi
	Sjeldne	Palpitasjon, arytmi, hjertesvikt, hjerteblokade, hjertestans
	Ikke kjent	Brystsmerter, ødem, kongestiv hjertesvikt, atrioventrikulær blokk
Karsykdommer	Sjeldne	Hypotensjon, Raynauds fenomen, kalde hender og føtter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Dyspné
	Sjeldne	Bronkospasmer (primært hos pasienter med eksisterende bronkospastisk sykdom), respirasjonsstans, hoste
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Kvalme
	Ikke kjent	Dysgeusi, dyspepsi, diaré,

		munntørhet, abdominale smerter, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Sjeldne	Alopesi, psoriasiformt utslett eller forverret psoriasis
	Ikke kjent	Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ikke kjent	Myalgi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Sjeldne	Nedsatt libido, Peyronies sykdom
	Ikke kjent	Seksuell dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Utmattelse
	Sjeldne	Asteni

Det er rapportert noen svært sjeldne tilfeller med forkalkninger på hornhinnen i forbindelse med bruk av øyedråper som inneholder fosfat, hos noen pasienter med betydelige skader på hornhinnen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Rapporterte overdoser med timolol-øyedråper viser systemiske effekter lik effektene sett med systemiske beta-adrenerge blokkere, for eksempel svimmelhet, hodepine, kortpustethet, bradykardi, bronkospasme og hjertestans (se også pkt. 4.8).

Behandling

Førstehjelp ved akutt overdosering med timolol-øyedråper er å skylle øyet/øynene med lunkent vann. Timolol fjernes ikke lett ved dialyse. Ved overdosering er behandlingen symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: glaukommidler og miotika. Betablokkere.
ATC-kode: S01ED01

Virkningsmekanisme

Viktigst er nedsatt produksjon av kammervann. Noen ganger sees også en økning av avløpshastighet. Ikke selektiv betablokker til lokal applikasjon. Har ikke egen sympatomimetisk effekt og virker ikke lokalanestetisk.

Farmakodynamiske effekter

Timolol-øyedråper senker normalt og forhøyet intraokulært trykk. Effekten inntreffer raskt. Maksimal effekt etter 1–2 timer. Signifikant trykkreduksjon er påvist i opptil 24 timer. Gir ingen forandring i pupillstørrelse.

Pediatrisk populasjon

Det foreligger kun svært begrensede data på bruk av timolol (0,25 %, 0,5 %, to ganger daglig, én dråpe) i den pediatrike populasjonen for en behandlingsperiode på opptil 12 uker. Én liten, dobbeltblindet, randomisert, publisert klinisk studie som ble gjennomført på 105 barn (n=71 på timolol) i alderen 12 dager til 5 år gir til en viss grad evidens for at timolol er effektiv på kort sikt ved indikasjonen *primært medfødt og primært juvenil glaukom*.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Systemisk absorpsjon fra øyet skjer til en viss grad, og kan gi systemisk effekt (se pkt. 4.4).

Distribusjon

Timolol har lav til moderat lipidløselighet. Proteinbindingsgraden er lav.

Biotransformasjon

Timolol gjennomgår omfattende levermetabolisme.

Eliminasjon

Metabolitter og uendret timolol skilles ut i urinen.

Pediatrik populasjon

Som allerede bekreftet med voksne data, passerer 80 % av hver øyedråpe gjennom det nasolakrimale systemet, der den kan absorberes raskt i den systemiske sirkulasjonen via neseslimhinnene, konjunktiva, den nasolakrimale kanalen, orofarynx, magen, eller huden fra tåreflod.

Siden blodvolumet hos barn er mindre enn hos voksne, må den høyere sirkulasjonskonsentrasjonen tas i betraktning. I tillegg har nyfødte umodne metabolske enzymbaner, hvilket kan føre til økt halveringstid og potensering av bivirkninger.

Begrensede data viser at plasmanivåer av timolol hos barn etter 0,25 % er mye høyere enn nivåene hos voksne etter 0,5 %, spesielt hos spedbarn, og dette antas å øke risikoen for bivirkninger som bronkospasmer og bradykardi.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I karsinogenitetsstudier er det funnet økt forekomst av feokromocytomer hos rotte og adenokarsinomer i melkekjertlene, benigne og maligne lungetumorer, og godartede polypper i livmoren hos mus etter oralt inntak av høye doser timolol (300 til 500 ganger den maksimalt anbefalte humane orale dosen på 1 mg/kg/døgn).

De økte forekomsten av adenokarsinomer i melkekjertlene hos mus er knyttet til mekanismen med forhøyede prolaktinnivåer i serum hos gnagere. Ingen korrelasjon er knyttet til prolaktinnivå og økt forekomst av adenokarsinomer hos mennesker. Hos kvinnelige forsøkspersoner er det ved doser på opptil 60 mg timololmaleat ikke sett endringer i serumprolaktin.

Det er ikke påvist gentoksiske effekter av timolol testet in vivo eller in vitro.

I reproduksjonsstudier med dyr (rotte) er det sett forsinket forbenning av fostre ved høye maternale doser (50 mg/kg/døgn). Det ble ikke sett effekter på postnatal utvikling av avkommene. Hos kanin er det sett økt resorpsjon av fostre i doser 100 ganger maksimal human oral dose. Det er ikke sett effekt på fertiliteten hos dyr i doser på opptil 150 ganger human dose.

Timolol-øyedråper er påvist å forårsake reversibel skade på kornea hos kaniner etter én måneds topikal administrasjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdodekahydrat, natriumhydroksid til pH 6,5–7,0, benzalkoniumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Åpnet øyedråpeflaske: 4 uker.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Unngå direkte sollys.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

Hold flasken godt lukket når den ikke er i bruk.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske med dråpespiss av LDPE med skrulokk av HDPE.

5 ml, 3 x 5 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruksferdig.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7096

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05 februar 1986

Dato for siste fornyelse: 06 august 2002

10. OPPDATERINGSDATO

23.09.2020