

1. LEGEMIDLETS NAVN

ENGERIX-B 20 mikrogram/1 ml
Injeksjonsvæske, suspensjon.
Vaksine mot hepatitt B (rDNA) (adsorbert) (HBV)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 dose (1 ml) inneholder:
Hepatitt B overflateantigen^{1, 2} 20 mikrogram

¹ Adsorbert til aluminiumhydroksid, hydrert Totalt 0,5 milligram Al³⁺

² Fremstilt i gjærceller (*Saccharomyces cerevisiae*) ved rekombinant DNA teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon.
Blakket hvit suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylakse mot hepatitt B virus infeksjon (HBV) forårsaket av alle kjente undergrupper hos ikke-immune personer fra 16 år og eldre. Hvilke grupper innen befolkningen som skal vaksineres, baseres på offentlige anbefalinger.

Det kan forventes at vaksinasjon med ENGERIX-B også forebygger mot hepatitt D, da hepatitt D (forårsaket av delta agens) ikke forekommer i fravær av hepatitt B infeksjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dose

ENGERIX-B (20 µg/1 ml) er beregnet til bruk hos personer fra og med 16 år og eldre.
ENGERIX-B (10 µg/0,5 ml) er beregnet til bruk hos personer opp til og med 15 år.

Imidlertid kan personer fra og med 11 år til og med 15 år vaksineres med ENGERIX-B (20 µg/1 ml) i et 2-dose skjema forutsatt at det er lav risiko for hepatitt B infeksjon i løpet av vaksinasjonsskjemaet og når det er helt sikkert at begge dosene vil bli gitt (se avsnitt ”5.1 Farmakodynamiske egenskaper”).

Skjemaer for primærvaksinasjon

- Personer fra og med 16 år og eldre:

To tidsskjemaer for primærvaksinasjon kan anbefales:

Et skjema med vaksinasjon ved 0, 1 og 6 måneder som gir optimal beskyttelse 7 måneder etter første dose og høye antistoffkonsentrasjoner.

Et komprimert skjema, med vaksinasjon ved 0, 1 og 2 måneder, som gir raskere beskyttelse og hvor det forventes at en høyere andel fullfører vaksinasjonsskjemaet.

Antistoffkonsentrasjon etter tredje dose med dette komprimerte skjemaet er lavere enn etter 0, 1, 6 måneders skjemaet, derfor bør en fjerde dose gis 12 måneder etter den første for å sikre langtidsbeskyttelse.

- Personer fra og med 18 år og eldre:

I spesielle tilfeller hos voksne hvor det er behov for å oppnå beskyttelse enda raskere, f.eks. hos personer som skal reise til høyendemiske områder og som starter vaksinasjon mot hepatitt B innen én måned før avreise, kan et vaksinasjonsskjema med intramuskulære injeksjoner ved 0, 7 og 21 dager benyttes. Når dette vaksinasjonsskjemaet anvendes anbefales en fjerde dose 12 måneder etter den første dosen.

- Personer fra og med 11 år til og med 15 år:

ENGERIX-B (20 µg/1 ml) kan gis ved 0 og 6 måneder til personer fra og med 11 år til og med 15 år. I slike tilfeller er det imidlertid mulig at beskyttelse mot hepatitt B infeksjon ikke oppnås før etter andre dose (se avsnitt 5.1). Dette skjemaet bør derfor bare benyttes når det er lav risiko for hepatitt B infeksjon i løpet av vaksinasjonsskjemaet, og når man kan forsikre seg om at fullstendig vaksinasjon med to doser vil bli gjennomført. Dersom disse forutsetningene ikke kan garanteres (for eksempel pasienter som gjennomgår hemodialysebehandling, reisende til endemiske områder og nærkontakter til smittede personer), bør tre-dose skjemaet eller det komprimerte skjemaet for ENGERIX-B (10 µg/0,5 ml) benyttes.

- Pasienter fra og med 16 år og eldre med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter som gjennomgår hemodialysebehandling:

Primærvaksinasjonsskjemaet for pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter som gjennomgår hemodialysebehandling, er fire doble doser (2 x 20 µg). Første dose gis på en valgt dato, deretter gis en dose 1, 2 og 6 måneder etter første dose. Vaksinasjonsskjemaet bør tilpasses slik at man sikrer at anti-HBs antistoffkonsentrasjonene holder seg på eller over det aksepterte beskyttende nivået på 10 IE/l.

- Ved kjent eller antatt eksponering for HBV:

I tilfeller hvor HBV eksponering nylig har inntruffet (f.eks. ved stikk med kontaminert kanyle) kan første dose med ENGERIX-B gis samtidig med immunglobulin mot hepatitt B (humant), men på separat injeksjonssted (se avsnitt 4.5). Det anbefales å benytte det komprimerte skjemaet med vaksinasjon ved 0, 1, 2 og 12 måneder.

Disse vaksinasjonsskjemaene kan justeres for og tilpasses lokal vaksinasjonspraksis.

Boosterdose

Tilgjengelige data indikerer at det ikke er behov for boosterdose hos immunkompetente personer som har respondert etter gjennomføring av et fullstendig primærvaksinasjonsskjema (Lancet 2000; 355: 561).

Personer med svekket immunforsvar (personer med kronisk nyresvikt, hemodialysepasienter og HIV positive) bør imidlertid gis boosterdosser for å opprettholde en anti-HBs antistoffkonsentrasjon på eller over det aksepterte beskyttende nivået på 10 IE/l. Det anbefales at personer med svekket immunforsvar testes hver 6-12 måned etter vaksinasjon.

Nasjonale anbefalinger bør følges ved boostervaksinasjon.

Utbytbarhet av hepatitt B vaksiner

Se avsnitt 4.5.

Administrasjonsmåte

ENGERIX-B bør gis intramuskulært i deltoidmuskelen.

Vaksinen kan unntaksvis gis subkutan hos pasienter med trombocytopeni eller blødningssykdommer.

4.3 Kontraindikasjoner

ENGERIX-B skal ikke gis til personer med kjent overfølsomhet mot virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i avsnitt 6.1, eller til personer som har vist tegn til overfølsomhet etter tidligere vaksinasjon med ENGERIX-B.

Som for andre vaksiner bør vaksinasjon med ENGERIX-B utsettes dersom pasienten lider av akutt sykdom med høy feber. Lettere infeksjoner er imidlertid ingen kontraindikasjon for vaksinasjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Synkope (besvimelse) kan forekomme etter, eller til og med før, enhver vaksinerings sesielt hos ungdom som en psykisk reaksjon på injeksjonen. Dette kan etterfølges av flere neurologiske tegn som forbigående visuelle forstyrrelser, parestesi og tonisk-kloniske bevegelser i ben og/eller armer når man kommer til seg selv igjen. Det er viktig at prosedyrer er på plass slik at man unngår skader ved besvimelser.

På grunn av den lange inkubasjonstiden for hepatitt B er det mulig at en ikke-identifisert infeksjon kan foreligge ved tidspunktet for vaksinerings. Det er mulig at vaksinen ikke beskytter mot hepatitt B infeksjon i slike tilfeller.

Vaksinen beskytter ikke mot infeksjoner forårsaket av andre patogener som er kjent for å infisere leveren slik som hepatitt A, hepatitt C og hepatitt E virus.

Som for alle vaksiner, er det mulig at en beskyttende immunrespons ikke oppnås hos alle vaksinerte.

Det har det blitt observert en rekke faktorer som kan redusere immunresponsen etter hepatitt B vaksinasjon. Disse faktorene omfatter høy alder, hankjønn, fedme, røyking, administrasjonsvei og noen kroniske underliggende sykdommer. Serologisk testing bør vurderes for de personer som kan stå i fare for å ikke oppnå beskyttelse etter en fullstendig vaksinasjon med ENGERIX-B. Tilleggsdoser bør vurderes til de personer som ikke responderer eller som ikke oppnår optimal respons etter fullstendig vaksinasjon.

Pasienter med kronisk leversykdom, HIV-infeksjon eller hepatitt C-bærere bør ikke utelukkes fra vaksinasjon mot hepatitt B. Vaksinen kan anbefales fordi HBV infeksjon kan være alvorlig hos disse pasientene. Hepatitt B vaksinasjon bør derfor vurderes av legen i hvert enkelt tilfelle. HIV-smittede pasienter, så vel som pasienter med nyresvikt inkludert pasienter som gjennomgår hemodialysebehandling og personer med nedsatt immunforsvar oppnår muligens ikke adekvat anti-HBs antistoffkonsentrasjon etter primærvaksinasjon. Disse pasientene kan derfor trenge ytterligere doser av vaksinen. ENGERIX-B skal ikke gis intraglutealt eller intradermalt ettersom dette kan resultere i en svakere immunrespons.

ENERGIX-B skal ikke under noen omstendighet gis intravaskulært.

Som for alle injiserbare vaksiner bør hensiktsmessig medisinsk behandling alltid finnes tilgjengelig i tilfelle en sjelden anafylaktisk reaksjon skulle oppstå etter injeksjon av vaksinen.

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfri».

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten av biologiske legemidler, skal preparatnavn og batchnummer til det administrerte produktet registreres tydelig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig injeksjon av ENGERIX-B og standarddose av HBIg fører ikke til lavere anti-HBs antistoffkonsentrasjoner forutsatt at ENGERIX-B og HBIg injiseres på ulike injeksjonssteder.

ENERGIX-B kan gis samtidig med vaksine mot tuberkulose (BCG), hepatitt A, polio, meslinger, kuma, røde hunder, difteri og tetanus.

ENERGIX-B kan gis samtidig med vaksine mot humant papillomavirus (HPV). Administrering av ENGERIX-B samtidig med Cervarix (HPV-vaksine) har ikke vist noen klinisk relevant påvirkning av antistoffresponsen mot HPV-antigenene. Anti-HBs geometrisk gjennomsnitts-antistoffkonsentrasjoner var lavere ved ko-administrering, men klinisk relevans av denne observasjonen er ikke kjent siden seroproteksjonsraten ikke var påvirket. Andelen

deltakere som oppnådde anti-HBs $\geq 10 \text{ mIE/ml}$ var 97,9 % ved samtidig vaksinasjon og 100 % for ENGERIX-B alene.

Ulike injeksjonssteder må alltid benyttes for forskjellige injiserbare vaksiner.

ENGRIX-B kan anvendes til å fullføre primærvaksinasjon som ble påbegynt enten med plasmaderivert eller annen hepatitt B vaksine fremstilt ved hjelp av rekombinant DNA-teknikk, eller som boosterdose til individer som tidligere har fått primærvaksinasjon med plasmaderivert eller annen hepatitt B vaksine fremstilt ved hjelp av rekombinant DNA-teknikk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Effekten av HBsAg på fosterets utvikling er ikke klarlagt.

Som for alle inaktiverede virusvaksiner forventes det likevel ingen skade på fosteret. ENGERIX-B bør kun brukes under graviditet kun når det er helt nødvendig og fordelen oppveier for mulige risikoer for fosteret.

Amming

Effekten på barn til ammende mødre som er vaksinert med ENGERIX-B er ikke vurdert i kliniske studier ettersom opplysninger om utskillelse i morsmelk ikke er tilgjengelig.

Ingen kontraindikasjon er fastlagt.

Fertilitet

ENGRIX-B er ikke vurdert i fertilitetsstudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

ENGRIX-B har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen som er presentert nedenfor er basert på data fra 5329 deltagere fra 23 studier.

Den nåværende formuleringen av ENGERIX-B inneholder ikke tiomersal (en organisk kvikksølvforbindelse). Følgende bivirkninger er rapportert etter bruk av tidligere vaksineformuleringer som inneholdt tiomersal og tiomersalfrie vaksineformuleringer.

En klinisk studie utført med den nåværende formuleringen (tiomersalfri formulering) viste at insidensen av smerte, rødhet, hevelse, utmattelse, gastroenteritt, hodepine og feber var sammenlignbar med insidensen observert i kliniske studier med tidligere vaksineformuleringer som inneholdt tiomersal.

Oversikt over bivirkninger i tabellform

Frekvensen per dose er definert som følger:

Svært vanlige:	($\geq 1/10$)
Vanlige:	($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Mindre vanlige:	($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Sjeldne:	($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$)
Svært sjeldne:	($< 1/10000$)

Organklasse	Frekvens	Bivirkninger
Kliniske studier		
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>	Sjeldne	Lymfadenopati
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>	Vanlige	Tap av appetitt
<u>Psykiatriske lidelser</u>	Svært vanlige	Irritabilitet
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	Vanlige	Tretthet, hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet
	Sjeldne	Parestesi
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>	Vanlige	Gastrointestinale symptomer (som kvalme, oppkast, diaré, magesmerte)
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>	Sjeldne	Urtikaria, kløe, utslett
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>	Mindre vanlige	Myalgi
	Sjeldne	Artralgi
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>	Svært vanlige	Smerte og rødhet på injeksjonsstedet, utmattelse
	Vanlige	Feber ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), utilpasshet, hevelse på injeksjonsstedet, reaksjoner på injeksjonsstedet (som indurasjon)
	Mindre vanlige	Influenalignende symptomer
Etter markedsføring		
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Meningitt
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>		Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Anafylaksi, allergiske reaksjoner

	inkludert anafylaktoide reaksjoner og serumsykelignende symptomer
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	Encefalitt, encefalopati, kramper, paralyse, nevritt (inkludert Guillain-Barré syndrom, optisk nevritt og multippel sklerose), nevropati, hypoestesi
<u>Karsykdommer</u>	Vaskulitt, hypotensjon
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>	Erythema multiforme, angioneurotisk ødem, lichen planus
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>	Artritt, muskel svakhet

I en sammenlignende studie med personer fra 11 til og med 15 år ble det rapportert lik forekomst av lokale og generelle bivirkninger etter et to-dose skjema med ENGERIX-B (20 µg/1 ml) og etter et standard tre-dose skjema med ENGERIX-B (10 µg/0,5 ml).

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er rapportert om tilfeller av overdosering under overvåkingen gjort etter markedsføring. Bivirkningene som ble rapportert etter overdose var tilsvarende de som rapporteres etter normal administrering av vaksinen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hepatitt B-vaksine, ATC-kode: J07 BC01.

Virkningsmekanisme

ENERIX-B induserer produksjon av spesifikke humorale antistoffer mot HBsAg (anti-HBs antistoffer). Anti-HBs antistoffkonsentrasjoner ≥ 10 IE/l korrelerer med beskyttelse mot HBV-infeksjon.

Farmakodynamiske effekter

I feltstudier ble en beskyttelseseffekt på mellom 95% og 100% påvist hos nyfødte, barn og voksne i risikogrupper.

- Friske deltakere i alder 16 år og eldre:

Tabellen nedenfor oppsummerer seroproteksjonsrater (dvs prosentandel av personer med anti-HBs antistoffkonsentrasjoner ≥ 10 IE/l) oppnådd i kliniske studier med ENGERIX-B (20 µg/1 ml). Vaksinen ble gitt i henhold til de ulike skjemaene omtalt i avsnitt 4.2:

Gruppe	Vaksinasjonsskjema	Seroproteksjonsrate
Friske personer fra og med 16 år og eldre	0, 1, 6 måneder	ved måned 7: ≥ 96 %
	0, 1, 2, 12 måneder	ved måned 1: 15 % ved måned 3: 89 % ved måned 13: 95,8 %
Friske personer fra og med 18 år og eldre	Dag 0, 7, 21,12 måneder	ved dag 28: 65,2 % ved måned 2: 76 % ved måned 13: 98,6 %

Dataene i tabellen over gjelder vaksine med tiomersal. To kliniske studier har vist at den nåværende formuleringen av ENGERIX-B, som ikke inneholder tiomersal, gir lik seroproteksjonsfrekvens hos friske barn og voksne sammenlignet med den tidligere formuleringen av ENGERIX-B som inneholdt tiomersal.

- Friske deltakere fra 11 års alder og opp til og med 15 år:

Seroproteksjonsraten for de to ulike dosene og vaksinasjonsskjemaene som er godkjent hos deltakere fra 11 års alder og opp til og med 15 år ble evaluert i opp til 66 måneder etter den første dosen i primærvaksinasjonsskjemaet og er presentert i tabellen under (ATP-kohort for effekt):

	Måneder etter den første vaksinedosen:						
Vaksinasjonsskjema	2	6	7	30	42	54	66
	Seroproteksjonsrate						
ENERGIX-B (10µg/0,5 ml) (0, 1, 6 måneder)	55,8%	87,6%	98,2%*	96,9%	92,5%	94,7%	91,4%
ENERGIX-B (20µg/1 ml) (0, 6 måneder)	11,3%	26,4%	96,7%*	87,1%	83,7%	84,4%	79,5%

* Ved måned 7 hadde henholdsvis 97,3 % og 88,8 % av personene i alderen fra og med 11 år til og med 15 år som ble vaksinert med ENGERIX-B (10µg/0,5 ml) (0, 1, 6 måneders skjema) eller ENGERIX-B (20 µg/1 ml) (0, 6 måneders skjema) utviklet anti-HBs antistoffkonsentrasjoner ≥ 100 mIE/ml. Geometrisk gjennomsnittskonsentrasjon (GMC) var henholdsvis 7238 mIE/ml og 2739mIE/ml.

Alle deltakerne i begge vaksinegruppene (N=74) fikk en belastningsdose (challenge) 72 til 78 måneder etter primærvaksinasjon. En måned senere fikk alle deltakere en anamnestic respons med en økning i GMC på 108 og 95 ganger fra før til etter belastningsdosen ved henholdsvis 2-dose og 3-dose primærskjemaet og det ble vist at de hadde oppnådd beskyttelse. Disse dataene tyder på at en immunologisk hukommelse var induisert hos alle deltakerne som responderte på primærvaksinasjon, til og med blant de som ikke lenger viste seroproteksjon måned 66.

- Pasienter med nedsatt nyrefunksjon inkludert pasienter som gjennomgår hemodialyse:
Seroproteksjonsratene hos individer fra 16 år og eldre med nedsatt nyrefunksjon inkludert pasienter som gjennomgår hemodialyse, ble evaluert 3 og 7 måneder etter første dosen av primærvaksinasjonen og er presentert i tabellen nedenfor:

Alder (år)	Skjema	Seroproteksjonsrate
16 og eldre	0, 1, 2, 6 måneder (2 x 20 µg)	ved måned 3: 55,4 % ved måned 7: 87,1 %

- Pasienter med type II diabetes
Seroproteksjonsratene hos individer fra 20 år og eldre med type II diabetes ble evaluert en måned etter siste dosen av primærvaksinasjonen og er presentert i tabellen nedenfor:

Alder (år)	Skjema	Seroproteksjonsrate ved måned 7
20-39	0, 1, 6 måneder (20 µg)	88,5 %
40-49		81,2 %
50-59		83,2 %
≥ 60		58,2 %

- Reduksjon i insidens av hepatocellulært carcinom hos barn:

Det er påvist en klar sammenheng mellom hepatitt B infeksjon og insidens av hepatocellulært carcinom (HCC). Forebygging av hepatitt B ved vaksinerer fører til en reduksjon i insidens av HCC. Dette har vært observert i Taiwan hos barn mellom 6 og 14 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data oppfyller kravene fra WHO.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Natriumklorid
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumdihydrogenfosfat

Vann til injeksjonsvæsker.

For adsorbenter se punkt 2.

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Stabilitetsdata tyder på at ENGERIX-B er stabil ved temperaturer opptil 37 °C i 3 dager eller opptil 25 °C i 7 dager. Disse dataene er kun ment for å veilede helsepersonell ved tilfeller av kortvarige temperaturavvik.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml suspensjon i en ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en sprøytetempelpropp (butylgummi) og med en kanylehet i gummi.

Pakningsstørrelser på 1 og 10 med eller uten kanyler.

1 ml suspensjon i hetteglass (type I glass) med en propp (butylgummi). Pakningsstørrelser med 1, 10 og 100.

Kanyleheten og sprøytetempelproppen av gummi på den ferdigfylte sprøyten og proppen på hetteglasset er laget av syntetisk gummi.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

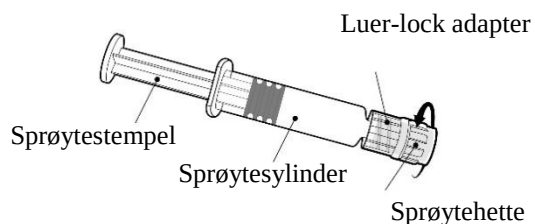
6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Under lagring kan et fint, hvitt bunnfall og en klar, fargeløs supernatant oppstå. Ved risting blir vaksinen lett blakket.

Vaksinen skal kontrolleres visuelt med tanke på fremmedlegemer og/eller unormale fysiske forandringer før administrering. Dersom slike forandringer oppdages, skal vaksinen ikke brukes.

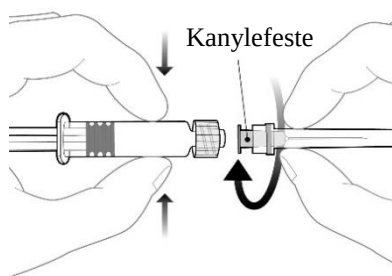
Vaksinen må trekkes opp og brukes umiddelbart etter anbrudd.

Instruksjoner for den ferdigfylte sprøyten



Hold alltid i sprøytesylindren, ikke i sprøytestempelet.

Skruløs sprøytehetten ved å skru den mot klokken.



Fest kanylen til sprøyten ved å koble den til luer-lock adapteret og dreie en kvart omdreining med klokken til du kjenner at den låses.

Ikke trekk sprøytestempelet ut av sprøytesylindren. Hvis det skjer, skal ikke vaksinen administreres.

Destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GlaxoSmithKline AS
Postboks 180 Vinderen
0319 Oslo
Tlf: 22 70 20 00

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7548

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13.08.1990
Dato for siste fornyelse: 14.11.2008

10. OPPDATERINGSDATO

05.06.2024

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk.