

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rupafin 1 mg/ml mikstur, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml av mikstur inneholder:

1 mg av rupatadin (som fumarat)

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Sukrose 300 mg/ml

Metylparahydroksybenzoat (E218) 1 mg/ml

Propylenglycol (E-1520) 200 mg/ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.

Klar gul løsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rupafin 1 mg/ml mikstur, oppløsning er indisert for symptomatisk behandling av følgende:

- allergisk rhinitt (inkludert vedvarende allergisk rhinitt) hos barn i alderen 2–11 år (se pkt. 5.1)
- urtikaria hos barn i alderen 2–11 år (se pkt. 5.1)

4.2 Dosering og administreringsmåte

Dosering

Barn i alderen 2 til 11 år

Dosering hos barn som veier 25 kg eller mer: 5 ml (5 mg av rupatadin) mikstur én gang om dagen, med eller uten mat.

Dosering hos barn som veier fra 10 til 25 kg eller mindre: 2,5 ml (2,5 mg rupatadin) mikstur, oppløsning én gang om dagen, med eller uten mat.

Barn under 2 år

Administrering av legemidlet til barn under 2 år anbefales ikke på grunn av manglende data for denne populasjonen (se pkt. 4.4).

Voksne og ungdom (over 12 år)

Hos voksne og ungdommer (over 12 år) er administrering av rupatadin 0 mg tabletter mer egnet.

Pasienter med nyre- eller leverinsuffisiens

Da det ikke finnes klinisk erfaring hos pasienter med svekket nyre- eller leverfunksjon, anbefales ikke bruken av rupatadin for tiden til disse pasientene.

Administrasjonsmåte

Til oralt bruk.

Bruksanvisning:

- Trykk hetten ned og vri den mot urviseren for å åpne flasken.
- Ta sprøyten og sett den i den perforerte stopperen, og snu flasken opp ned.
- Fyll sprøyten med den foreskrevne dosen.
- Administrer direkte fra doseringssprøyten.
- Vask sprøyten etter bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sikkerhet ved bruk av rupatadin mikstur, oppløsning hos barn under 2 år er ikke klarlagt.

Administrasjon av rupatadin med grapefruktjuice anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Rupatadin bør ikke brukes sammen med potente CYP3A4-hemmere, og må brukes med forsiktighet ved samtidig administrering med moderate CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.5).

Dosejustering av sensitive CYP3A4-substrater (f.eks. simvastatin og lovastatin) og CYP3A4-substrater med lav terapeutisk indeks (f.eks. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus og cisaprid) kan være påkrevd, ettersom rupatadin kan gi forhøyede plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene (se pkt. 4.5).

Rupatadinsikkerhet i forhold til hjerte ved 10 mg tabletter ble evaluert i en grundig QT/QTc-studie av voksne. Opptil 10 ganger terapeutisk dose av rupatadin ga ingen effekt på EKG, og innebærer følgelig ingen betenkeligheter om hjertesikkerhet. Rupatadin skal imidlertid brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent forlengelse av QT-intervallet, pasienter med ukorrigert hypokalemi, pasienter med pågående proarytmiske tilstander slik som klinisk signifikant bradykardi eller akutt myokardiskemi.

Økning av blodkreatinfosfokinase, alaninaminotransferase og aspartataminotransferase samt unormale leverfunksjonstester er mindre vanlige bivirkninger rapportert med rupatadin 10 mg tabletter hos voksne.

Dette legemidlet inneholder sukrose, som kan være skadelig for tennene. Pasienter med sjeldne arvelige lidelser som fruktoseintoleranse, glukose-/galaktosemalabsorpsjon eller sukrase-isomaltase-insuffisiens skal ikke bruke dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder metylparahydroksybenzoat som kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig forsinkede).

Dette legemidlet inneholder 200 mg propylenglykol i hver ml.

Samtidig administrasjon med alle andre substrater for alkohol dehydrogenase f.eks. etanol kan forårsake bivirkninger hos nyfødte.

Propylenglykol har ikke blitt vist å føre til reproduksjons- og utviklingstoksisitet hos dyr og mennesker. Imidlertid kan det nå fosteret og er påvist i morsmelk. Som en konsekvens, skal administrering av propylenglykol til gravide og pasienter som ammer, vurderes individuelt for hver enkelt pasient.

Medisinsk overvåkning er nødvendig hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon, fordi det er rapportert en rekke bivirkninger forbundet med propylenglykol f.eks. forstyrrelser i nyrefunksjon (akutt tubulær nekrose), akutt nyresvikt og forstyrrelser i leverfunksjon.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført hos barn med rupatadin mikstur, oppløsning.

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne og ungdommer (over 12 år) med rupatadin 10 mg tabletter.

Effekt av andre legemidler på rupatadine

Samtidig administrering av potente CYP3A4-hemmere (f.eks. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, HIV-proteasehemmere, klaritromycin og nefazodon) bør unngås, og samtidig medisinerings med moderate CYP3A4-hemmere (erytromycin, flukonazol og diltiazem) bør brukes med forsiktighet.

Samtidig administrering av rupatadin 20 mg og ketokonazol eller erytromycin øker den systemiske eksponeringen for rupatadin henholdsvis 10 ganger og 2-3 ganger. Disse endringene var ikke knyttet til en effekt på QT-intervallet eller en økning av bivirkninger til sammenligning med legemidlene når de ble administrert separat.

Interaksjon med grapefrukt: Samtidig administrering av grapefruktjuice økte den systemiske eksponeringen av rupatadin 10 mg tablett 3,5 ganger. Dette skjer fordi grapefrukt har én eller flere sammensetninger som hemmer CYP3A4, og kan øke plasmakonsentrasjonene av legemidler metabolisert gjennom dette enzymet, som rupatadin. I tillegg er det antydnet at grapefrukt kan påvirke intestinale legemiddeltransportsystemer som P-glykoprotein. Grapefrukt juice skal ikke tas samtidig.

Effekt av rupatadine på andre legemidler

Forsiktighet bør utvises når rupatadin gis samtidig med andre metaboliserte legemidler med smale terapeutiske vinduer siden kunnskap om effekten av rupatadin på andre legemidler er begrenset.

Interaksjon med alkohol: Etter administrering av alkohol ga en dose rupatadin 10 mg tablett marginal effekt i noen psykomotoriske funksjonstester, selv om de ikke var signifikant forskjellige fra de som utelukkende var indusert av alkoholinntak. En dose på 20 mg økte effekten forårsaket av alkoholinntaket.

Interaksjon med CNS-hemmende midler: Som for andre antihistaminer kan interaksjoner med andre CNS-hemmende midler ikke utelukkes.

Interaksjon med statiner: Asymptomatisk økning av kreatinfosfokinase (CPK) er sjeldent rapportert i kliniske studier med rupertadin. Faren for interaksjoner med statiner, noen av disse metaboliseres også av cytokrom P450 CYP3A4-isoenzym, er ukjent. Rupertadin skal derfor brukes med forsiktighet når det administreres sammen med statiner.

Interaksjon med midazolam: Etter administrering av 10 mg rupertadin sammen med 7,5 mg midazolam, ble det observert en liten økning av eksponering (C_{maks} og AUC) av midazolam. På grunn av dette fungerer rupertadin som en mild hemmer av CYP3A4.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Begrenset data på bruk av rupertadin hos gravide kvinner (2 tilfeller), indikerer ingen bivirkninger av rupertadin hos gravide eller hos fostre/nyfødte barn. Ingen andre relevante epidemiologiske data er tilgjengelige i dag. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelig effekt med hensyn på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetsiltak er det anbefalt å unngå bruk av rupertadin under graviditeten.

Amming

Data fra dyr har vist utskillelse av rupertadin i melk. Det er ukjent om rupertadin utskilles i brystmelk. Tatt i betraktning nytten av amming for barnet og nytten av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med rupertadin skal avsluttes.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data på fertilitet. Studier på dyr har vist en betydelig reduksjon i fertilitet ved eksponeringsnivåer som er høyere enn de som er observert hos mennesker ved maksimal terapeutisk dose (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rupertadin 10 mg har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner i en utført klinisk studie. Det skal imidlertid utvises forsiktighet før kjøring eller bruk av maskiner inntil pasientens individuelle reaksjon på rupertadin er fastslått.

4.8 Bivirkninger

Kliniske forsøk med rupertadin mikstur hos barn i alderen 2 til 11 år inkluderte 626 pasienter. Av disse ble 147 pasienter behandlet med rupertadin 2,5 mg, 159 pasienter ble behandlet med rupertadin 5 mg, 249 fikk placebo og 71 fikk desloratadin. .

Frekvensene på bivirkninger er som følger:

- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Frekvensene på bivirkninger rapportert av pasienter behandlet med rupertadin mikstur under kliniske studier var som følger:

Organklasser		Rupertadin 2,5 mg	Rupertadin 5 mg	Placebo
Frekvens	Foretrukket term	(n=147)	(n=159)	(n=249)

Organklassesystem		Rupatadin 2,5 mg	Rupatadin 5 mg	Placebo
<u>Frekvens</u>	<i>Foretrukket term</i>	(n=147)	(n=159)	(n=249)
	Infeksiøse og parasittære sykdommer			
<u>Mindre vanlige</u>	<i>Influenta</i>	0	1 (0,63 %)	0
	<i>Nasofaryngitt</i>	1 (0,68 %)	0	0
	<i>Infeksjon i de øvre luftveiene</i>	1 (0,68 %)	0	0
	Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
<u>Mindre vanlige</u>	<i>Eosinofili</i>	0	1(0,63 %)	0
	<i>Nøytropeni</i>	0	1 (0,63 %)	0
	Nevrologiske sykdommer			
<u>Vanlige</u>	<i>Hodepine</i>	2 (1,36 %)	4 (2,52 %)	4 (1,61 %)
	<i>Somnolens</i>	0	2 (1,26 %)	0
<u>Mindre vanlige</u>	<i>Svimmelhet</i>	0	1 (0,63 %)	1 (0,40 %)
	Gastrointestinale sykdommer			
<u>Mindre vanlige</u>	<i>Kvalme</i>	0	1 (0,63 %)	2 (0,80 %)
	Hud- og underhudssykdommer			
<u>Mindre vanlige</u>	<i>Eksem</i>	0	1 (0,63 %)	1 (0,40 %)
	<i>Nattesvette</i>	0	1 (0,63 %)	0
	Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
<u>Mindre vanlige</u>	<i>Tretthet</i>	0	1 (0,63 %)	0

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

Ingen tilfeller av overdose er rapportert hos voksne og barn. I en klinisk sikkerhetsstudie av voksne ble rupatadin godt tolerert med en daglig dose på 100 mg i 6 dager. Den vanligste bivirkningen var søvnighet. Hvis utilsiktet inntak av svært høye doser inntreffer, skal symptomatisk behandling sammen med nødvendige støttetiltak gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antihistaminer for systemisk bruk, ATC-kode: R06A X28.

Rupatadin er en andregenerasjons, langtidsvirkende histaminantagonist med selektiv perifer H₁-reseptorantagonistaktivitet. Noen av metabolittene (desloratadin og hydroksylerte metabolitter) bevarer en antihistaminaktivitet, og kan delvis bidra til legemidlets totale effekt.

In vitro-studier med rupatadin ved høye konsentrasjoner har vist en hemming av degranulering av mastceller induisert av immunologisk og ikke-immunologisk stimuli samt frigjøring av cytokiner, spesielt av TNF α i humane mastceller og monocytter. Den kliniske relevansen av de observerte forsøksdataene må fortsatt bekreftes.

Rupatadin mikstur, oppløsning hadde en liknende farmakokinetisk profil hos barn i alderen 6 til 11 år som den hos voksne (> 12 år): En farmakodynamisk effekt ble også observert (suppresjon av blemmeområdet, antihistamineffekt) etter 4 uker med behandling. En randomisert, dobbeltblind og placebokontrollert bekreftelsesstudie hos barn med vedvarende allergisk rhinitt i alderen 6 til 11 år viste at rupatadin mikstur hadde bedre effekt på å redusere nesesyntomer (rhinoré og kløende nese, munn, hals og/eller ører) enn placebo hos barn med vedvarende allergisk rhinitt etter 4 og 6 uker med behandling. Videre ble en signifikant forbedring i livskvaliteten også observert gjennom hele studien i sammenligning med placebo.

Kronisk spontan urtikaria ble studert som en klinisk modell for å vurdere effekten av antiH₁-preparater for alle urtikariske tilstander, siden den underliggende patofysiologien er lik, uavhengig av etiologi, og fordi pasienter med kroniske tilstander lettere kan rekrutteres til kliniske studier. Urtikaria er en mastcelledrevet sykdom, og histamin og andre mediatorer (PAF og cytokiner) er de viktigste mediatorene for utvikling av alle urtikarielle lesjoner. Siden rupatadin er i stand til å blokkere frigjøringen av histaminer og andre inflammatoriske mediatorer og forventes derfor å være effektiv når det gjelder å gi symptomatisk lindring for andre urtikarielle tilstander samt for kronisk spontan urtikaria, som anbefalt i kliniske retningslinjer.

Effekten av rupatadin mikstur, oppløsning ved kronisk spontan urtikaria hos barn i alderen 2–11 år, er påvist i en randomisert, aktiv- og placebokontrollert multisenterstudie. Totalt 206 barn deltok i studien. Av disse var 113 i alderen 2–5 år, og 93 av dem var i alderen 6–11 år. Barna ble behandlet med rupatadin (n=66), placebo (n=69) eller desloratadin (n=71). Administrert rupatadindose var 2,5 mg hos barn som veide opptil 25 kg, og 5 mg hos barn som veide over 25 kg. Administrert desloratadindose var 1,25 mg hos barn som veide opptil 25 kg, og 2,5 mg hos barn som veide over 25 kg. En statistisk signifikant forbedring kontra placebo ble påvist i den gjennomsnittlige endringen i ukentlig urtikariaaktivitet (UAS7 – omfatter elveblest og kløe), det primære endepunktet, evaluert etter 6 ukers behandling (rupatadin -11,77 kontra placebo -5,55 – p <0,001). Gjennomsnittlig prosentreduksjon i ukentlig antall utbrudd av elveblest ved studiens endepunkt kontra baseline var 56,7 % med rupatadin, 49,4 % med desloratadin og 22,7 % med placebo. Gjennomsnittlig prosentreduksjon i pruritus ved studiens endepunkt kontra baseline var 56,8 % med rupatadin, 46,7 % med desloratadin og 33,4 % med placebo. Begge aktive behandlinger (rupatadin og desloratadin) oppnådde større statistisk signifikante forbedringer enn placebo når det gjaldt reduksjon av elveblest og pruritus, men det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom de to aktive behandlingene. En pasientresponsverdi på over 50 % ved ukentlig urtikariaaktivitet (UAS7-skala – urtikaria og pruritus) ble observert hos 61 % av barna som ble behandlet med rupatadin, sammenlignet med 36 % av barna som ble behandlet med placebo, og 54 % av barna som ble behandlet med desloratadin.

Kliniske studier med frivillige (n= 393) og pasienter (n=2650) med allergisk rhinitt og kronisk idiopatisk urtikaria viste ingen signifikant effekt på elektrokardiogrammet når rupatadin tabletter ble administrert i doser som varierte fra 2 mg til 100 mg.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med rupatadin mikstur i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved allergisk rhinitt og kronisk urtikaria (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Pediatrik populasjon

I undergruppen av barn i alderen 2–5 og 6–11 år ble rupatadin raskt absorbert, og gjennomsnittlige C_{max} -verdier var henholdsvis 1,9 og 2,5 ng/ml etter gjentatte perorale doser. Når det gjelder eksponering var gjennomsnittlig totalt område under kurveverdien (AUC-verdien) 10,4 ng·t/ml hos barn i alderen 2–5 år, og 10,7 ng·t/ml hos barn i alderen 6–11 år. Alle disse verdiene er tilsvarende de som ble oppnådd hos voksne og ungdommer.

Gjennomsnittlig halveringstid for rupatadin hos barn i alderen 2–5 år var 15,9 t, og hos barn i alderen 6–11 år var den 12,3 t. Dette er lengre tid enn det som ble rapportert med tabletter hos voksne og ungdommer.

Effekt ved inntak av mat

Ingen interaksjonsstudier av mat og rupatadin mikstur, oppløsning er blitt utført. Påvirkningen av mat ble utført hos voksne og ungdommer med rupatadin 10 mg tabletter. Inntak av mat økte den systemiske eksponeringen (AUC) for rupatadin med rundt 23 %. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{maks}) ble ikke påvirket av matinntak. Disse forskjellene hadde ingen klinisk betydning.

Metabolisme og eliminasjon

I en studie av utskillelse hos voksne ble 34,6 % av administrert rupatadin gjenfunnet i urin og 60,9 % i feces oppsamlet over 7 dager. Rupatadin gjennomgår en betraktelig pre-systemisk metabolisme når det administreres oralt. Mengden av uendret, aktivt stoff funnet i urin og feces var ubetydelig. Dette betyr at rupatadin er nesten fullstendig metabolisert. Stort sett utgjorde de aktive metabolittene desloratadin og andre hydroksylerte derivater henholdsvis 27 % og 48 % av den totale systemiske eksponeringen av virkestoffene. *In vitro*-metabolismestudier i humane levermikrosomer indikerer at rupatadin metaboliseres hovedsakelig av cytokrom P450 (CYP 3A4).

Basert på *in vitro*-studier er hemmepotensialet til rupatadin overfor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 og UGT2B7 usannsynlig. Rupatadin er ikke forventet å hemme de følgende transportører i den systemiske sirkulasjonen OATP1B1, OATP1B3 og BCRP (brystkreft resistentprotein) hepatisk og intestinalt. Videre ble en mild hemmelse påvist i intestinalt P-gp (P-glykoprotein).

I henhold til en *in vitro*-studie av CYP-induksjon, betraktes risikoen for CYP1A2-, CYP2B6- og CYP3A4-induksjon i leveren *in vivo* av rupatadin som usannsynlig. Basert på *in vivo*-studien fungerer rupatadin som en mild hemmer av CYP3A4.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av farmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Mer enn 100 ganger klinisk anbefalt dose for voksne av rupatadin (10 mg) utvidet verken QTc-

eller QRS-intervallet og fremkalte ikke arytmier hos forskjellige dyrearter slik som rotter, marsvin og hunder. Rupatadin og en av dets primære aktive metabolitter hos mennesker, 3-hydroksydesloratadin, påvirket ikke hjertets aksjonspotensial i isolerte Purkinje-fibre fra hunder ved konsentrasjoner på minst 2000 ganger mer enn C_{maks} oppnådd etter administrasjon av en dose på 10 mg hos mennesker. I en studie som evaluerte effekten på klonet human hERG-kanal, hemmet rupatadin den kanalen ved en konsentrasjon 1685 ganger høyere enn C_{maks} oppnådd etter administrasjon av 10 mg av rupatadin. Studier av vevsdistribusjon hos rotter med radiomerket rupatadin viste at rupatadin ikke akkumuleres i hjertevevet.

Hos rotten oppstod en signifikant reduksjon av fertilitet både hos hann- og hunndyr ved den høye dosen på 120 mg/kg/dag. Dette ga C_{maks} 268 ganger den som ble målt hos mennesker med terapeutisk dose (10 mg/dag). Fostertoksisitet (veksthemming, ufullstendig ossifikasjon, skjelettlidelser) ble rapportert hos rotter bare ved maternotoksiske doser (25 og 120 mg/kg/dag). Hos kaniner ble det ikke observert tegn på utviklingstoksisitet ved doser opp til 100 mg/kg. Nivåene for ingen bivirkninger for utvikling ble fastlagt ved 5 mg/kg/dag hos rotter og 100 mg/kg/dag hos kaniner. Dette ga C_{maks} henholdsvis 45 og 116 ganger høyere enn den som ble målt hos mennesker ved den terapeutiske dosen (10 mg/dag).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Propylenglykol (E1520)

Sitronsyre, vannfritt

Dinatriumfosfat, vannfritt

Sakkarinnatrium

Sukrose

Metylparahydroksybenzoat (E218)

Kinolingult (E104)

Banansmak (blanding av smaktilsetningsstoffer, smakspreparater og naturlige smaksstoffer og propylenglykol.)

Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Holdbarheten etter første åpning er den samme som utløpsdatoen som står på esken og på flasken.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

120 ml ravgul flaske av polyetylentereftalat (PET) med lavtetthets polyetylen (LDPE) perforert stopper lukket med gul høytetthets polyetylen (HDPE) barnesikker lukkeanordning i en kartongeske som også inneholder en 5 ml sprøyte (polypropylen, polyetylen) gradert ved 0,25 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

NOUCOR HEALTH, S.A.

Av. Camí Reial, 51-57

08184 Palau-solità i Plegamans (Spania)

Telefon: +34 93 864 96 92

Faks: +34 93 864 66 06

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9499

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21 oktober 2013

Dato for siste fornyelse: 19 juli 2016

10. OPPDATERINGSDATO

01.07.2022