

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ketamin Abcur 10 mg/ml, injeksjonsvæske, oppløsning

Ketamin Abcur 50 mg/ml, injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10 mg/ml:

Hver ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder ketaminhydroklorid tilsvarende 10 mg ketamin.

En ampulle med 5 ml inneholder ketaminhydroklorid tilsvarende 50 mg ketamin.

50 mg/ml:

Hver ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder ketaminhydroklorid tilsvarende 50 mg ketamin.

En ampulle med 5 ml inneholder ketaminhydroklorid tilsvarende 250 mg ketamin.

En ampulle med 10 ml inneholder ketaminhydroklorid tilsvarende 500 mg ketamin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon)

Klar, fargeløs oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Innledning og vedlikehold av generell anestesi ved diagnostiske og kirurgiske prosedyrer, som eneste anestetikum eller i kombinasjon med andre anestetika. Før induksjon eller som supplerende ved regional anestesi.

Ketamin Abcur er indisert til barn og voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ketamin Abcur skal kun administreres av eller under tilsyn av anestesilege. Utstyr for å sikre vitale funksjoner skal være tilgjengelig.

Voksne, eldre (over 65 år) og barn:

Premedisinering: Atropin eller glykopyrrolat bør gis preoperativt for å hemme slimsekresjon.

Benzodiazepinderivater slik som midazolam, som premedisinering (intravenøst eller rektalt), kan gis for å undertrykke initial hyperkinetisk sirkulasjon og for å redusere hyppigheten av angstreaksjoner i oppvåkingsfasen.

Dosering

Intramuskulært: Ved intramuskulær administrering bør den høyeste styrken, Ketamin Abcur 50 mg/ml, velges for å minimere volumet.

I.m.- injeksjon	Dose (mg/kg kroppsvekt)	Tilslagsstid (minutter)	Varighet (minutter)
Induksjon	10,0 (6,5-13,5)	3-5	12-25
Vedlikehold	½ induksjonsdose		

Intravenøst: Administrering av intravenøs bolusdose bør skje langsomt (minst 60 sekunder). Raskere administrering kan forårsake forbigående respiratorisk depresjon.

<i>I.v. injeksjon</i>	<i>Dose (mg/kg kroppsvekt)</i>	<i>Tilslagstid (minutter)</i>	<i>Varighet (minutter)</i>
Induksjon	2,0 (1,0-4,5)	1	5-15
Vedlikehold	½ induksjonsdose, alternativt overgang til infusjon. Se nedenfor.		

Omregningstabell: Fra dose i mg/kg kroppsvekt til dose i ml/kg kroppsvekt

<i>Dose i mg/kg kroppsvekt</i>	<i>Dose i ml/kg kroppsvekt</i>	<i>Dose i ml/kg kroppsvekt</i>
	<i>Ketamin Abcur 10 mg/ml</i>	<i>Ketamin Abcur 50 mg/ml</i>
1,0	0,10	0,02
2,0	0,20	0,04
4,5	0,45	0,09
6,5	0,65	0,13
10,0	1,00	0,20
13,5	1,35	0,27

Infusjon: Infusjon gir jevnere anestesi. Total ketamindose er ofte lavere enn ved intermitterende injeksjoner og oppvåkningen skjer raskere. Under ventilering med oksygen-/nitrogenoksid kan en lavere dose ketamin være tilstrekkelig.

<i>Infusjon</i>	<i>Dose</i>
Induksjon	2,0-6,0 mg/kg kroppsvekt
Vedlikehold	2,0-6,0 mg/kg kroppsvekt og time

Dosen angitt ovenfor tilsvarer ca. 1 dråpe/kg kroppsvekt og minutt av ketamin 1 mg/ml infusjonsløsning.

Obstetrisk dosering: En intravenøs dose på 0,2-1,0 mg/kg anbefales ved vaginal forløsning eller keisersnitt, se pkt. 4.6.

Dosering ved nedsatt leverfunksjon: Dosereduksjon bør overveies hos pasienter med cirrhose eller nedsatt leverfunksjon av andre årsaker (se pkt. 4.4).

Dosering ved nedsatt nyrefunksjon: Dosereduksjon er vanligvis ikke nødvendig.

Kombinasjon med andre anestetika: Ketamin kan med fordel kombineres med benzodiazepin-derivater, slik som midazolam. Ketamin og midazolam kan blandes i samme infusjons (10 ml Ketamin Abcur 50 mg / ml + 7,5 ml midazolam 5 mg / ml per 500 ml infusjonsvæske, oppløsning).

<i>Induksjon (i.v. injeksjon)</i>	
ketamin	2 mg/kg kroppsvekt
midazolam	0,15 mg/kg kroppsvekt
<i>Vedlikehold (kontinuerlig infusjon)</i>	
ketamin	1 mg/kg kroppsvekt og time
midazolam	0,075 mg/kg kroppsvekt og time

Administrasjonsmåte

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Pasienter der en økning i blodtrykket vil kunne utgjøre en alvorlig risiko. Eklampsi og preeklampsi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ketamin Abcur skal brukes med forsiktighet hos pasienter med:

- hypervolemi, dehydrering eller hjertesykdom, spesielt ved koronarsykdom (f.eks. kongestiv hjertesvikt, myokardiskemi og myokardinfarkt), på grunn av betydelig økning i myokardialt oksygenopptak
- mild til moderat hypertensjon og takyarytmier
- forhøyet cerebrospinalt trykk, skader og sykdom i CNS, siden en økning i cerebrospinalt trykk er rapportert ved ketaminanestesi
- økt intraokulært trykk (f.eks. glaukom) og øyeundersøkelse eller øyekirurgi, hvor økt intraokulært trykk ikke er ønskelig
- kronisk eller akutt alkoholforgiftning
- nevrotiske trekk eller tidligere psykisk lidelse, (f.eks. schizofreni og akutt psykose)
- akutt intermitterende porfyri
- hypertyroidisme eller pasienter som får tyreoidhormoner (økt risiko for hypertensjon og takykardi)
- lunge- eller øvre luftveisinfeksjon (ketamin utløser svelgerefleks som kan forårsake laryngospasmer)
- intrakranielle lesjoner, hodeskader, skader på øyeeplet eller hydrocefalus

Induksjon av anestesi ledsages av og til av takykardi, forhøyet blodtrykk og minuttvolum, som går tilbake til baseline innen 15 minutter etter injeksjonen. Median av maks økning i blodtrykket målt i kliniske studier er i området 20-25 % av initiale verdier. Avhengig av pasientens tilstand, kan denne økningen i blodtrykket bli vurdert til å være en bivirkning eller en gunstig effekt av ketamin.

Etter poliklinisk anestesi bør pasienten følges hjem og ikke drikke alkohol de neste 24 timene.

Ketamin metaboliseres i leveren og hepatisk clearance er nødvendig for opphør av klinisk effekt. Forlenget effekt kan inntreffe hos pasienter med cirrhose eller andre former for nedsatt leverfunksjon. Dosereduksjon bør vurderes hos disse pasientene.

Ketamin er gitt alene med god sikkerhet når ventrikkelen ikke har vært tømt. Siden behov for supplerende anestetika eller muskelavslappende legemidler ikke alltid kan forutsies, anbefales det at pasienten faster i 4-6 timer før kirurgi for å unngå aspirasjon. Fordi refleksene i farynks vanligvis opprettholdes, bør mekanisk stimulering av farynks unngås med mindre egnede muskelavslappende legemidler benyttes.

Langtidsbehandling

Tilfeller av cystitt, inkludert blødende cystitt, akutt nyreskade, hydronefrose og uretersykdommer, er rapportert hos pasienter som har fått ketamin over en lengre periode, særlig i forbindelse med ketaminmisbruk (utenfor gjeldende indikasjon). Disse bivirkningene er utviklet hos pasienter som har fått langtidsbehandling med ketamin over en periode på 1 måned til flere år.

I tillegg har det blitt rapportert om hepatotoksisitet hos pasienter ved langvarig bruk (>3 dager).

Misbruk og avhengighet

Det er rapportert om bruk av ketamin som et rusmiddel. Rapporter viser at ketamin gir flere ulike symptomer som bl.a. "flashbacks", hallusinasjoner, dysfori, angst, søvnløshet eller desorientering. Bivirkninger har også blitt rapportert: se "Langtidsbehandling".

Avhengighet og toleranse for ketamin kan utvikle seg hos personer som tidligere har vært misbrukere eller avhengige av rusmidler. Ketamin skal derfor forskrives og brukes med forsiktighet.

Ketamin Abcur inneholder natrium

1 ampulle med 10 mg/ml inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrering av ketamin og opioider kan gi økt CNS- og/eller respirasjonsdepresjon.

Teofyllin

Kombinasjon av ketamin og teofyllin bør unngås da det er kliniske og eksperimentelle holdepunkter for lavere krampeterskel ved samtidig administrering. Uforutsigbare anfallstyper som omfatter ekstensormuskulaturen er rapportert ved samtidig administrering av disse legemidlene.

Suksameton

Ketamin kan forlenge den muskelavslappende effekten av suksameton. Kombinasjonen kan kreve dosejustering.

Atrakurium

Ketamin kan forsterke den nevromuskulære blokkerende effekten av atrakurium, inkludert respirasjonsdepresjon med apné.

Diazepam

Premedisinering med diazepam forlenger halveringstiden for ketamin og forsterker dermed effekten. Denne kombinasjonen kan kreve en dosejustering.

Vasopressin

Ved samtidig administrering av ketamin og vasopressin er det sett en synergetisk økning i blodtrykket.

Sympatomimetika (som virker direkte eller indirekte) og vasopressin kan forsterke sympatomimetiske effekter av ketamin.

Samtidig bruk med ergometrin kan føre til blodtrykksøkning.

Barbiturater, narkotika, inhalasjonsanestetika, alkohol, muskelavslappende legemidler

Forlenget oppvåkingsfase kan forekomme ved samtidig bruk av ketamin og barbiturater, narkotika og inhalasjonsanestetika. Samtidig bruk av ketamin (særlig ved høye doser eller ved hurtig administrering) og halogenerte anestetika kan gi økt risiko for utvikling av bradykardi, hypotensjon eller nedsatt minuttvolum.

Samtidig administrering av ketamin og andre sedativer (f.eks. *etanol*, *fenotiaziner*, *sederende H₁-blokkere* eller *muskelavslappende legemidler*) kan gi forsterket CNS-depresjon og/eller økt risiko for alvorlig respirasjonsdepresjon. Reduksjon av ketamindosen kan være nødvendig ved samtidig administrering av andre anxiolytika, sedativer og hypnotika. Det er rapportert at ketamin motvirker den hypnotiske effekten av tiopental.

Tyroideahormoner

Pasienter som bruker tyroideahormoner har økt risiko for å utvikle hypertensjon og takykardi når de får samtidig administrering av ketamin.

Antihypertensive legemidler

Samtidig administrering av antihypertensive legemidler og ketamin øker risikoen for utvikling av hypotensjon.

Legemidler som hemmer enzymaktiviteten til CYP3A4, reduserer vanligvis hepatisk clearance, noe som kan gi økt plasmakonsentrasjon av CYP3A4-substrater, slik som ketamin. En reduksjon av ketamindosen kan være nødvendig ved samtidig administrering med CYP3A4-hemmere (f.eks. itraconazol, flukonazol, klaritromycin, erytromycin, verapamil, diltiazem) for å oppnå ønsket klinisk utfall.

Legemidler som induserer enzymaktiviteten til CYP3A4 øker vanligvis hepatisk clearance, noe som kan gi redusert plasmakonsentrasjon av CYP3A4-substrater, slik som ketamin. En økning av ketamindosen kan være nødvendig ved samtidig administrering med CYP3A4-indusere (f.eks. fenytoin, karbamazepin, prikkperikum (Johannesurt)) for å oppnå ønsket klinisk utfall.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Det er ikke utført kontrollerte kliniske studier under graviditet. Sikker bruk under graviditet er ikke fastslått, og slik bruk anbefales ikke, med unntak av administrering under kirurgi for abdominal eller vaginal forløsning. Ketamin krysser lett placenta. Noen nyfødte som har vært eksponert for ketamin ved maternale intravenøse doser på $\geq 1,5$ mg/kg under forløsning, har fått respirasjonsdepresjon og lav Apgar score som krevde gjenoppliving av den nyfødte. Det er sett markant økning i blodtrykk og uterin tonus maternelt ved intravenøse doser på > 2 mg/kg.

Amming

Ketamin skilles ut i morsmelk, men det virker usannsynlig at barn som ammes blir påvirket ved terapeutiske doser. Bruk anbefales ikke på grunn av manglende data.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Reaksjonsevnen kan bli nedsatt etter behandling med ketamin. Dette bør det tas hensyn til når årvåkenhet er nødvendig, f.eks. ved bilkjøring.

Pasienten bør avstå fra bilkjøring og bruk av maskiner i minst 24 timer etter anestesi med ketamin. Etter poliklinisk anestesi bør pasienten følges hjem og ikke drikke alkohol de neste 24 timene.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er hovedsakelig relatert til dose og injeksjonshastighet og er reversible. CNS-bivirkninger er mer vanlige dersom Ketamin Abcur gis som eneste anestetikum.

Følgende bivirkninger er sett og rapportert ved behandling med ketamin med frekvens: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet			anafylaktisk reaksjon*	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		anoreksi		
Psykiatriske lidelser	hallusinasjoner, unormale drømmer, mareritt, forvirring, agitasjon, unormal adferd	angst	delirium*, flashback*, dysfori*, søvnløshet, desorientering	
Nevrologiske sykdommer	nystagmus, toniske-kloniske bevegelser			
Øyesykdommer	diplopi	økt intraokulært trykk		

Organklassesystem	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Hjertesykdommer	økt blodtrykk, økt hjerterefrekvens	bradykardi, arytmi		
Karsykdommer		hypotensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	økt respirasjonsfrekvens	respiratorisk depresjon, laryngospasme	obstruktiv lungetykdom* , apné*	
Gastrointestinale sykdommer	kvalme, oppkast, hypersalivasjon*			
Sykdommer i lever og galleveier				unormal leverfunksjonstest , legemiddelindusert leverskade**
Hud- og underhudssykdommer	erytem, morbilliformt utslett	eksantem		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		økt muskeltone		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		smerte på injeksjonsstedet , utslett på injeksjonsstedet		

*Estimert bivirkningsfrekvens basert på bivirkningsrapportering etter markedsføring.

**Etter langtidsbruk (>3 dager) eller misbruk.

Oppvåkning fra anestesi ledsages gjerne av livlige drømmer, med eller uten psykomotorisk aktivitet, som kan manifesteres i mareritt eller hallusinasjoner, forvirring, akutt delirium (ofte med adskilte eller flytende fornemmelser) og irrasjonell adferd. Insidensen av disse reaksjonene reduseres ved kombinasjon av Ketamin Abcur og et benzodiazepinderivat. Forbigående respirasjonsdepresjon forårsaket av CNS-sykdommer kan ses ved intravenøs induksjon og avhenger av dose- og injeksjonshastighet.

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:

Kliniske tegn på overdosering er kramper, hjerrestans og respirasjonsdepresjon.

Behandling:

Respirasjonsdepresjon bør behandles med assistert eller kontrollert ventilasjon inntil adekvat, spontan respirasjon er gjenopprettet.

Kramper bør behandles med intravenøs diazepam. Dersom denne behandlingen ikke gir ønsket resultat, anbefales intravenøs administrering av fenytoin eller tiopental.

Intet spesifikt antidot er tilgjengelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: generelle anestetika, ATC-kode: N01A X03

Ketamin Abcur inneholder virkestoffet ketamin i racemisk form. Ketamin gir dissosiativ anestesi ved selektivt å påvirke assosiasjonsbanene i hjernen. Den analgetiske effekten ved subanestetiske doser skyldes trolig interaksjoner med biogene aminer og endogene opioidsystemer. Ketamin påvirker vanligvis ikke refleksene i farynks og larynks, og muskeltonus forblir normal eller øker noe. Kardiovaskulær og respiratorisk stimulerende effekt gjør at ketamin kan gis til høyrisikopasienter ved hypovolemisk sjokk. Ketamins bronkodilaterende effekt gjør at det kan brukes hos pasienter med asthma bronchiale samt ved respirasjonsbehandling av status asthmaticus. Effekt på sekresjon og mage-tarmkanalen dempes ved premedisinering med antikolinergika. Den analgetiske effekten kan utnyttes som supplement til regional anestesi eller ved masseskadesituasjoner/katastrofer. Ketamin er klinisk kompatibel med de mest vanlige anestetika og muskelavslappende legemidler under forutsetning av at respirasjonen opprettholdes.

En intravenøs dose på 2,0 mg/kg gir kirurgisk anestesi i løpet av ett minutt etter injeksjonen og effekten varer i 5-15 minutter. Intramuskulær dosering med 10 mg/kg kroppsvekt gir kirurgisk anestesi i løpet av 3-5 minutter med en varighet på 12-25 minutter. For å oppnå forlenget anestesi eller analgesi, kan Ketamin Abcur gis som infusjon eller via sprøytepumpe for jevn administrering. Intravenøs eller intramuskulær administrering kan gjentas.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ketamin absorberes raskt etter parenteral administrering. Biotilgjengeligheten etter intramuskulær administrering er 90 %.

Distribusjon

Plasmaproteinbindingsgraden er ca. 50 %. Fettløseligheten er høy. Ketamin krysser placenta og distribueres raskt til godt perfunderte vev (f.eks. hjerte, lunge og hjerne), deretter til muskelvev og perifere vev og så til fett. Ketamin har en bifasisk plasmaprofil med en distribusjonsfasen som varer i 45 minutter, med en distribusjonshalveringstid på 10-15 minutter, som klinisk samsvarer med den anestetiske effekten. Maksimal plasmakonsentrasjon er ca. 1,8-2,0 µg/ml 5 minutter etter en intravenøs bolusinjeksjon på 2 mg/kg og ca. 1,7-2,2 µg/ml 15 minutter etter injeksjon av en intramuskulær ketamindose på 6 mg/kg hos voksne og barn.

Biotransformasjon

Nedbrytning av ketamin foregår i leveren. Terminal eliminasjonshalveringstid i plasma er ca. 80 minutter hos voksne, noe kortere hos barn.

Ketamin gjennomgår hepatisk N-demetylering (via cytokrom P450-systemet) og hydroksylering av cykloheksanringen, gir vannløselige konjugater som utskilles via urin. CYP3A4-enzymet er det enzymet som hovedsakelig er ansvarlig for N-demetylering av ketamin til norketamin i humane levermikrosomer og enzymene CYP2B6 og CYP2C9 bidrar i mindre grad. Ytterligere oksidering finner sted med dannelsen av cykloheksanonderivat. Den ukonjugerte N-demetylerede metabolitten er vist å være <1/6 så potent som ketamin. Det ukonjugerte demetylcykloheksanonderivatet er vist å være <1/10 så potent som ketamin.

Eliminasjon

Resultater hos voksne har vist at ca. 91 % av dosen gjenfinnes i urin og 3 % i fæces.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Publiserte studier i dyr (inkludert primater) ved doser som ga mild til moderat anestesi, viste at bruk av anestetika i perioden med rask hjernevekst eller synaptogenese ga celletap under hjerneutviklingen. Dette kan knyttes til vedvarende kognitive defekter. Den kliniske betydning av disse prekliniske funnene er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

10 mg/ml:

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

50 mg/ml:

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ketamin Abcur er kjemisk uforlikelig med barbiturater og diazepam på grunn av utfellinger. Derfor bør disse ikke blandes i samme sprøyte eller infusjonsvæske.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Før anbrudd: 3 år

Etter anbrudd: Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i 48 timer ved 25 °C. Av mikrobiologiske årsaker bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før administrering, som vanligvis ikke bør være lenger enn 24 timer ved 2-8 °C, med mindre rekonstituering/fortynning har funnet sted ved kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ketamin Abcur 10 mg/ml:

5 ml glassampuller (type I) i esker med 5, 10, 20, 50 eller 100 ampuller.

Ketamin Abcur 50 mg/ml:

5 ml glassampuller (type I) i esker med 5, 10, 20, 50 eller 100 ampuller.

10 ml glassampuller (type I) i esker med 5, 10, 20, 50 eller 100 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ketamin Abcur kan fortynnes med glukoseoppløsning 50 mg/ml og natriumkloridoppløsning 9 mg/ml.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Abcur AB

Box 1452
251 14 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg/ml: 14-10368

50 mg/ml: 14-10369

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04.03.2016

Dato for siste fornyelse: 22.12.2020

10. OPPDATERINGSDATO

29.06.2020