

1. LEGEMIDLETS NAVN

Melatonin Teva 2 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depottablett inneholder 2 mg melatonin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver depottablett inneholder 80 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett.

Hvite til off-white, ovale, bikonvekse tabletter preget med 'A6' på en side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Melatonin Teva er indisert som monoterapi til kortvarig behandling av primær insomni karakterisert ved dårlig søvnkvalitet hos pasienter som er 55 år og eldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er 2 mg én gang daglig, 1–2 timer før leggetid og etter mat. Denne doseringen kan fortsette i opptil tretten uker.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn i alderen 0 til 18 år har enda ikke blitt fastslått. Andre legemiddelformer/-styrker kan være mer hensiktsmessig for denne populasjonen. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1.

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon i alle stadier som gjelder farmakokinetikken til melatonin, er ikke studert. En bør utvise forsiktighet hvis melatonin administreres til slike pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ingen erfaring fra bruk av melatonin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Publiserte data viser markert forhøyede endogene melatoninnivåer i løpet av dagen på grunn av redusert clearance hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Melatonin Teva anbefales derfor ikke til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte

Oral bruk. Tablettene skal svelges hele for å opprettholde depottablettenes egenskaper. De skal ikke knuses eller tygges for å gjøre det enklere å svelge tablettene.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Melatonin kan forårsake tretthet. Melatonin Teva skal derfor brukes med forsiktighet hvis det er sannsynlig at tretthet kan medføre sikkerhetsrisiko.

Det foreligger ingen kliniske data angående bruk av melatonin hos personer med autoimmune sykdommer. Melatonin Teva anbefales derfor ikke til pasienter med autoimmune sykdommer.

Hjelpestoff

Laktose

Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Farmakokinetiske interaksjoner

- Melatonin er observert å indusere CYP3A *in vitro* ved supratherapeutiske konsentrasjoner. Den kliniske relevansen til disse funnene er ukjent. Hvis induksjon forekommer, kan det føre til reduserte plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler.
- Melatonin induserer ikke CYP1A-enzymet *in vitro* ved supratherapeutiske konsentrasjoner. Det er derfor lite trolig at interaksjoner mellom melatonin og andre virkestoffer, som en følge av melatonins effekt på CYP1A-enzymet, vil være signifikant.
- Metabolismen av melatonin blir hovedsakelig mediert av CYP1A-enzymet. Interaksjoner mellom melatonin og andre virkestoffer, som en følge av effekten deres på CYP1A-enzymet, er derfor mulig.
- Forsiktighet bør utvises hos pasienter som får fluvoksamin, som øker melatoninnivået (med 17 ganger høyere AUC og 12 ganger høyere serum C_{max}) ved å hemme metabolismen av hepatisk cytokrom P450 (CYP)-isozymene CYP1A2 og CYP2C19. Denne kombinasjonen bør unngås.
- Forsiktighet bør utvises hos pasienter som får 5- eller 8-metoksyporalen (5 og 8-MOP), som øker melatoninnivåene ved å hemme metabolismen.
- Forsiktighet bør utvises hos pasienter som får cimetidin, en CYP2D-hemmer, som øker melatoninnivåene i plasma ved å hemme metabolismen.
- Sigarett røyking kan redusere melatoninnivået på grunn av induksjon av CYP1A2.
- Forsiktighet bør utvises hos pasienter som får østrogen (f.eks. prevensjonsmidler eller hormonerstatningsbehandling), da dette øker melatoninnivået ved å hemme metabolismen av CYP1A1 og CYP1A2.
- CYP1A2-hemmere, som kinoloner, kan føre til økt melatonineksponering.
- CYP1A2-induktorer, som karbamazepin og rifampicin, kan føre til reduserte plasmakonsentrasjoner av melatonin.
- Det finnes mye dokumentasjon på effekten av adrenerge agonister/antagonister, opiatagonister/-antagonister, antidepressiva, prostaglandinhemmere, benzodiazepiner, tryptofan og alkohol på endogen melatoninutskilling. I hvilken grad disse virkestoffene påvirker den dynamiske eller kinetiske effekten av melatonin eller omvendt, er ikke studert.

Farmakodynamiske interaksjoner

- Alkohol må ikke inntas samtidig med melatonin, fordi det reduserer effekten av melatonin på søvn.
- Melatonin kan øke de sedative egenskapene til benzodiazepiner og ikke-benzodiazepinhypnotika, som zaleplon, zolpidem og zopiklon. I en klinisk studie forelå det tydelig evidens for en forbigående farmakodynamisk interaksjon mellom melatonin og zolpidem én time etter samtidig dosering. Samtidig administrasjon førte til mer nedsatt

- oppmerksomhet, hukommelse og koordinering sammenlignet med bruk av kun zolpidem.
- Melatonin har i studier blitt administrert samtidig med tioridazin og imipramin, virkestoffer som påvirker sentralnervesystemet. Det ble ikke funnet klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner i noen av tilfellene. Samtidig administrasjon med melatonin førte imidlertid til økt følelse av ro og problemer med å utføre oppgaver sammenlignet med kun bruk av imipramin, og en økt følelse av "ullenhet" sammenlignet med kun bruk av tioridazin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

For melatonin foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditetsforløpet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). På grunn av manglende kliniske data bør ikke gravide kvinner og kvinner som ønsker å bli gravide bruke legemidlet.

Amming

Endogen melatonin ble målt i morsmelk hos mennesker, derfor blir trolig eksogen melatonin overført til morsmelk hos mennesker. Data fra dyremodeller, blant annet gnagere, sau, storfe og primater, antyder at melatonin overføres fra mordyret til fosteret via placenta eller i melk. Amming anbefales derfor ikke hos Kvinner som behandles med melatonin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Melatonin har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Melatonin kan forårsake tretthet. Legemidlet skal derfor brukes med forsiktighet hvis det er sannsynlighet for at tretthet kan medføre sikkerhetsrisiko.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

I kliniske studier (der til sammen 1931 pasienter fikk melatonin og 1642 pasienter fikk placebo) rapporterte 48,8 % av pasientene som fikk melatonin om bivirkninger, sammenlignet med 37,8 % av placebogruppen. Ved sammenligning av bivirkningsforekomsten per 100 pasientuker, var forekomsten høyere for placebo enn melatonin (5,743 for placebo kontra 3,013 for melatonin). De vanligste bivirkningene var hodepine, nasofaryngitt, ryggsmerte og artralgi som var vanlige – i henhold til MedDRAs definisjon – hos både melatonin- og placebogruppen.

Tabell over bivirkninger

Det ble rapportert om følgende bivirkninger ved kliniske studier og fra spontanrapportering etter markedsføring.

I kliniske studier rapporterte til sammen 9,5 % av pasientene som fikk melatonin om en bivirkning, sammenlignet med 7,4 % av pasientene som fikk placebo. Bare bivirkningene som ble rapportert under kliniske studier hos pasientene med tilsvarende eller høyere frekvens enn placebo, er tatt med nedenfor.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. 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 (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer				Herpes zoster	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Leukopeni, trombocytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet					Overfølsomhetsreaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				Hypertriglyseridemi, hypokalsemi, hyponatremi	
Psykiatriske lidelser			Irritabilitet, nervøsitet, rastløshet, insomni, unormale drømmer, mareritt, angst	Humørsvingninger, aggresjon, agitasjon, gråt, stress-symptomer, desorientering, tidlig oppvåkning om morgenen, økt libido, nedstemthet, depresjon	
Nevrologiske sykdommer			Migrene, hodepine, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet, svimmelhet, søvnighet	Synkope, nedsatt hukommelse, oppmerksomhetsforstyrrelser, drømmende tilstand, "restless legs" syndrom, dårlig søvnkvalitet, parestesi	
Øyesykdommer				Redusert synsskarphet, uklart syn, økt lakrimasjon	
Sykdommer i øre og labyrint				Vertigo posturalis, vertigo	
Hjertesykdommer				Angina pectoris, palpitasjoner	
Karsykdommer			Hypertensjon	Hetetokter	
Gastrointestinale sykdommer			Magesmerter, magesmerter i øvre del, dyspepsi, sårdannelse i munnen, munntørrehet, kvalme	Gastroøsofageal reflukssykdom, gastrointestinale lidelser, blemmer i munnens slimhinner, sårannelser på tungen, gastrointestinalt ubehag, oppkast, unormale tarmlyder, flatulens, hypersalivering, halitose, mageubehag, magelidelser, gastritt	

Organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i lever og galleveier			Hyperbilirubinemi		
Hud- og underhudssykdommer			Dermatitt, nattesvette, pruritus, utslett, generell pruritus, tørr hud	Eksem, erytem, dermatitt, på hender, psoriasis, generelle utslett, pruritisk utslett, neglesykdommer	Angioødem, ødem i munn, tungeødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Smerter i ekstremiteter	Artritt, muskelrykninger, nakkesmerter, nattlige kramper	
Sykdommer i nyre og urinveier			Glykosuri, proteinuri	Polyuri, hematuri, nokturi	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Menopausesymptomer	Priapisme, prostatitt	Galaktoré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssedet			Asteni, brystsmerter	Fatigue, smerter, tørste	
Undersøkelser			Unormal leverfunksjonstest, vektøkning	Økning i leverenzymer, unormale blod-elektrolytter, unormal laboratorietest	

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

Flere tilfeller av overdosering er blitt rapportert etter markedsføring. Somnolens er den mest rapporterte bivirkningen. De fleste var milde til moderate i alvorlighetsgrad. Melatonin har blitt administrert ved daglige doser på 5 mg i kliniske studier over 12 måneder, uten at typen rapporterte bivirkninger har endret seg signifikant.

I litteraturen er det rapportert om administrasjon av daglige doser på opptil 300 mg melatonin uten at dette forårsaket signifikante bivirkninger.

Tretthet forventes ved en overdose. Clearance av virkestoffet forventes innen 12 timer etter svelging. Ingen spesiell behandling er nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, melatoninreseptoragonister, ATC-kode: NO5CH01

Melatonin er et hormon som forekommer naturlig, som produseres av konglekjertelen, og som strukturelt sett er relatert til serotonin. Fysiologisk øker melatoninutskillingen raskt etter mørkets frembrudd, når en topp rundt klokken 02–04 og minsker i løpet av nattens andre halvdel. Melatonin er forbundet med kontroll av døgnrytmer og tilpasning til lys-mørke-syklusen. Det er også forbundet med en hypnotisk effekt og økt tilbøyelighet for søvn.

Virkningsmekanisme

Aktiviteten til melatonin ved MT1-, MT2- og MT3-reseptorene antas å bidra til de søvnfremmende egenskapene, da disse reseptorene (hovedsakelig MT1 og MT2) er involvert i reguleringen av døgnrytme og søvnregulering.

Bruksgrunnlag

På grunn av melatonins rolle i søvn- og døgnrytmeregulering og den aldersrelaterte reduksjonen i endogen melatoninproduksjon, kan melatonin effektivt forbedre søvnkvaliteten, særlig hos pasienter som er over 55 år, med primær insomni.

Klinisk effekt og sikkerhet

I kliniske studier fikk pasienter, som led av primær insomni, melatonin 2 mg hver kveld i 3 uker. Det ble påvist fordeler hos behandlede pasienter sammenlignet med placebo når det gjaldt søvnlatens (målt på objektiv og subjektiv måte) og subjektiv søvnkvalitet og funksjonsevne om dagen (styrkende søvn) uten svekket våkenhet i løpet av dagen.

Ved en polysomnografisk (PSG) studie med innledende periode på 2 uker (enkeltblindet med placebobehandling) etterfulgt av en behandlingsperiode på 3 uker (dobbelblindet, placebokontrollert design med parallelle grupper) og en 3-ukers seponeringsperiode, ble søvnlatensen (SL) forkortet med 9 minutter sammenlignet med placebo. Ved bruk av melatonin ble ikke søvnsammensetningen endret, og det hadde ingen effekt på REM-søvnvarigheten. Endringer i diurnal funksjon oppsto ikke med melatonin 2 mg.

Ved en poliklinisk studie med en 2-ukers innledende baselineperiode med placebo, en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert behandlingsperiode på 3 uker med parallelle grupper og en 2-ukers seponeringsperiode med placebo, var frekvensen av pasienter som viste klinisk signifikant forbedring i både søvnkvalitet og våkenhet om morgenen 47 % hos melatoningruppen, sammenlignet med 27 % hos placebogruppen. I tillegg ble søvnkvaliteten og våkenheten om morgenen signifikant forbedret med melatonin sammenlignet med placebo. Søvnvariablene gikk gradvis tilbake til baseline uten tilbakefall, det var ingen økning i bivirkninger og ingen økning i seponeringssymptomer.

Ved en annen poliklinisk studie med en 2-ukers innledende baselineperiode med placebo og en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert behandlingsperiode på 3 uker med parallelle grupper, var frekvensen av pasienter som viste klinisk signifikant forbedring i både søvnkvalitet og våkenhet om morgenen, 26 % hos melatoningruppen, sammenlignet med 15 % hos placebogruppen. Melatonin forkortet pasientenes rapporterte søvnlatens med 24,3 minutter kontra 12,9 minutter for placebogruppen. I tillegg ble pasientenes egenrapporterte søvnkvalitet, antall oppvåkninger og våkenheten om morgenen signifikant forbedret med melatonin sammenlignet med placebo. Livskvaliteten ble signifikant forbedret med melatonin 2 mg sammenlignet med placebo.

En randomisert klinisk tilleggsstudie (n=600) sammenlignet effektene av melatonin og placebo opp til seks måneder. Pasientene ble på nytt randomisert etter 3 uker. Studien viste forbedringer i innsovning, søvnkvalitet og våkenhet om morgenen uten seponeringssymptomer og rebound insomni. Studien viste at fordelene som ble observert etter 3 uker holder seg opp til 3 måneder, men ble ikke påvist i det primære analysesettet etter 6 måneder. Etter 3 måneder var det ekstra 10 % som responderte i gruppen

som ble behandlet med melatonin.

Pediatrisk populasjon

I en pediatrisk studie (n=125) hvor det ble gitt doser på 2, 5 eller 10 mg melatonin i form av minidepottabletter på 1 mg (alderstilpasset legemiddelform), ble det påvist en forbedring i total søvntid (TST) etter 13 ukers dobbeltblindet behandling. Deltakerne sov mer med aktiv behandling (508 minutter) sammenlignet med placebo (488 minutter). Studien hadde en 2-ukers innledende baselineperiode på placebo, og en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert behandlingsperiode på 13 uker i parallellgrupper.

Det var også en reduksjon i søvnlatens med aktiv behandling (61 minutter) sammenlignet med placebo (77 minutter) etter 13 ukers dobbeltblindet behandling, uten å forårsake tidligere oppvåkning.

I tillegg var det færre frafall i den aktive behandlingsgruppen (9 pasienter, 15,0 %) sammenlignet med placebogruppen (21 pasienter, 32,3 %). Behandlingsinduserte bivirkninger ble rapportert av 85 % av pasientene i den aktive gruppen og av 77 % i placebogruppen. Nevrologiske sykdommer var vanligere i den aktive gruppen med 42 % av pasientene, sammenlignet med 23 % i placebogruppen, hovedsakelig forårsaket av søvnighet og hodepine, som var hyppigere i den aktive gruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjonen av melatonin som tas oralt er fullstendig hos voksne, og kan reduseres med opptil 50 % hos eldre. Kinetikken til melatonin er lineær i området 2-8 mg.

Biotilgjengeligheten er på 15 %. Det er en signifikant førstepassasjeeffekt med en anslått metabolisme ved førstepassasje på 85 %. Ved samtidig matinntak oppstår t_{max} etter 3 timer. Frekvensen på melatoninabsorpsjon og C_{max} etter administrasjon av 2 mg melatonin oralt påvirkes av mat. Tilstedeværelse av mat forsinket absorpsjonen av melatonin og førte til en senere ($t_{max}=3,0$ t kontra $t_{max}=0,75$ t) og lavere maksimal plasmakonsentrasjon ved samtidig inntak av mat ($C_{max}=1020$ pg/ml kontra $C_{max}=1176$ pg/ml).

Distribusjon

Proteinbindingen *in vitro* av melatonin er omtrent 60 %. Melatonin bindes hovedsakelig til albumin, alfa-1-syre-glykoprotein og lipoproteiner med høy tetthet.

Biotransformasjon

Forsøksdata antyder at isoenzymene CYP1A1, CYP1A2 og muligens CYP2C19 i cytokrom P450-systemet er involvert i melatoninmetabolismen. Hovedmetabolitten er 6-sulfatoksy-melatonin (6-S-MT), som er inaktiv. Biotransformasjonsstedet er leveren. Utskillelse av metabolitten er fullstendig innen 12 timer etter inntak.

Eliminasjon

Terminal halveringstid ($t_{1/2}$) er 3,5–4 timer. Eliminering skjer ved renal utskilling av metabolitter, 89 % som sulfaterte og glukoronide konjugater av 6-hydroksymelatonin, og 2 % utskilles som melatonin (uendret virkestoff).

Kjønn

Kvinner har en økning i C_{max} på 3–4 ganger i forhold til menn. En variasjon på fem ganger i C_{max} mellom forskjellige personer av samme kjønn er også observert. Det ble imidlertid ikke funnet farmakodynamiske forskjeller mellom menn og kvinner, på tross av forskjeller i blodnivåene.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Melatoninmetabolismen er påvist å reduseres med alderen. For en rekke doser er det rapportert om

høyere AUC- og $C_{\max}$ -nivåer hos eldre pasienter sammenlignet med yngre. Det gjenspeiler den lavere metabolismen av melatonin hos eldre. $C_{\max}$ -nivåer er rundt 500 pg/ml hos voksne (18–45) kontra 1200 pg/ml hos eldre (55–69), AUC-nivåer er rundt 3000 pg*t/ml hos voksne kontra 5000 pg*t/ml hos eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

Data fra legemiddelfirmaet antyder at det ikke forekommer akkumulering av melatonin etter gjentatt dosering. Dette funnet er kompatibelt med den korte halveringstiden til melatonin hos mennesker.

Vurderte nivåer i blodet til pasientene klokken 23.00 (2 timer etter administrasjon) etter 1 og 3 ukers daglig administrasjon var henholdsvis $411,4 \pm 56,5$ og $432,00 \pm 83,2$ pg/ml, og ligner de som ble funnet hos friske frivillige etter en enkeltdose med melatonin 2 mg.

Nedsatt leverfunksjon

Leveren er primærstedet for melatoninmetabolismen. Leversykdom gir derfor høyere endogene melatoninnivåer.

Melatoninnivåene i plasma hos pasienter med cirrhose ble signifikant økt i løpet av timene med dagslys. Pasientene hadde en signifikant redusert total utskilling av 6-sulfatoksymelatonin sammenlignet med kontrollgruppene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering, noe som viser liten relevans for klinisk bruk.

Karsinogenisitetstudien hos rotter viste ingen effekt som kan være relevant for mennesker.

Ved reproduktiv toksikologi førte ikke oral administrasjon av melatonin hos drektige hunnmus, -rotter eller -kaniner til bivirkninger hos avkommet målt med tanke på fosterets levedyktighet, unormalt skjelett og innvoller, kjønnsforhold, fødselsvekt og påfølgende fysisk, funksjonell og seksuell utvikling. En liten effekt på postnatal vekst og levedyktighet ble funnet hos rotter, men kun ved svært høye doser, svarende til omtrent 2000 mg/dag hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Ammoniummetakrylatkopolymer (type B)
Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat
Laktosemonohydrat
Silika, kolloidal vannfri
Talkum
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blister

PVC/PE/PVdC/PE/PVC/Al

18 måneder

PVC/PVDC/Al

24 måneder

Tablettboks

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blister

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Tablettboks

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger (PVC/PVDC/Al eller PVC/PE/PVdC/PE/PVC/Al):

20, 21, 30 eller 90 depottabletter

HDPE tablettboks med PP-lokk:

100 depottabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11865

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. august 2018

Dato for siste fornyelse: 9. august 2023

10. OPPDATERINGSDATO

14.03.2023