

1. LEGEMIDLETS NAVN

Melatonin Glenmark 3 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3 mg melatonin

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Hvite, runde, bikonvekse filmdrasjerte tabletter med en diameter på 7 mm merket med "31" på den ene siden og "Y" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Kortvarig behandling av jetlag hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Standarddosen er 3 mg (1 tablett) daglig ved lokal sengetid, med oppstart ved ankomst til bestemmelsesstedet, i inntil 5 dager. To 3 mg tabletter (dvs. en 6 mg dose) kan tas i stedet for 3 mg ved lokal sengetid, i 4 dager, hvis standarddosen på 3 mg ikke gir tilstrekkelig symptomlindring. Dosen som gir tilstrekkelig symptomlindring bør tas i kortest mulig tid.

Ettersom inntak av melatonin på feil tidspunkt potensielt ikke har noen effekt på resynkronisering etter jetlag, eller kan fremkalle bivirkninger, bør ikke Melatonin Glenmark tas før kl. 20.00 eller etter kl. 04.00 på bestemmelsesstedet.

Siden alkohol kan svekke søvnen og potensielt forverre visse symptomer på jetlag (f.eks. hodepine, morgentretthet, konsentrasjon), anbefales det at alkohol ikke inntas når pasienten bruker Melatonin Glenmark.

Eldre

Siden farmakokinetikken til melatonin (umiddelbar frisetting) er sammenlignbar hos unge voksne og eldre personer generelt, er det ingen spesifikke doseringsanbefalinger for eldre personer (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er kun begrenset erfaring med bruk av melatonin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises dersom melatonin brukes av pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Melatonin anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ingen erfaring med bruk av melatonin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Begrensede data indikerer at plasmaclearance av melatonin er betydelig redusert hos pasienter med levercirrhose. Melatonin anbefales ikke til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Melatonin Glenmark hos barn og ungdom i alderen 0-18 år har ikke blitt fastslått. Melatonin Glenmark skal ikke brukes til barn og ungdom av hensyn til sikkerhet og effekt (se pkt. 4.4 og 5.1).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Tablettene skal svelges hele med vann.

Mat kan forsterke økningen i plasmamelatoninkonsentrasjon (se pkt. 5.2). Inntak av melatonin med karbohydratrike måltider kan svekke blodglukosekontrollen i flere timer (se pkt. 4.4). Det anbefales at mat ikke inntas 2 timer før og 2 timer etter inntak av Melatonin Glenmark; ideelt sett minst 3 timer etter måltid av personer med betydelig nedsatt glukosetoleranse eller diabetes.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Døsighet

Melatonin kan forårsake døsighet. Melatonin-tabletter bør brukes med forsiktighet hvis det er sannsynlig at effekten av døsighet er forbundet med risiko for pasientsikkerheten.

Anfall

Melatonin kan øke anfallsfrekvensen hos pasienter som opplever anfall (f.eks. epileptiske pasienter). Pasienter som lider av anfall må informeres om dette før de bruker Melatonin Glenmark. Melatonin kan fremme eller øke forekomsten av anfall hos barn og ungdom med flere nevrologiske defekter.

Autoimmune sykdommer

Enkelte kasusrapporter har beskrevet forverring av en autoimmun sykdom hos pasienter som tar melatonin. Det er ingen data vedrørende bruk av melatonin hos pasienter med autoimmune sykdommer. Melatonin Glenmark anbefales ikke til pasienter med autoimmune sykdommer.

Diabetes

Begrensede data tyder på at melatonin inntatt i forbindelse med karbohydratrike måltider kan svekke blodglukosekontrollen i flere timer. Melatonin Glenmark bør tas minst 2 timer før og minst 2 timer etter et måltid; ideelt sett minst 3 timer etter måltid av personer med betydelig nedsatt glukosetoleranse eller diabetes.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Kun begrensede data er tilgjengelige om sikkerheten og effekten til melatonin hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Melatonin Glenmark anbefales ikke til pasienter som lider av alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Samtidig bruk av antikoagulantia

Forsiktighet anbefales ved bruk av melatonin sammen med antikoagulerende legemidler, inkludert warfarin og nye direktevirkende antikoagulantia, da melatonin kan forsterke effekten av disse legemidlene og resultere i økt risiko for blødning (se pkt. 4.5).

Natrium

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

- Melatonin metaboliseres hovedsakelig av hepatiske cytokrom P450 CYP1A-enzymmer, primært CYP1A2. Det er derfor mulig at det oppstår interaksjoner mellom melatonin og andre virkestoffer som følge av deres effekt på CYP1A-enzymmer.
- Forsiktighet bør utvises hos pasienter som behandles med fluvoksamin, siden dette virkestoffet øker melatoninnivået (17 ganger høyere AUC og 12 ganger høyere serum C_{max}) ved å hemme metabolismen via CYP1A2 og CYP2C19. Denne kombinasjonen bør unngås.
- Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tar 5- eller 8-metoksypsofenon (5 eller 8-MOP), siden dette middelet øker melatoninnivået ved å hemme dets metabolisme.
- Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tar cimetidin, siden dette virkestoffet øker plasmamelatoninnivået ved å hemme dets metabolisme.
- Forsiktighet bør utvises hos pasienter som får østrogenbehandling (f.eks. i form av prevensjonsmidler eller hormonerstatningsterapi), siden østrogener øker melatoninnivået ved å hemme dets metabolisme, primært via hemming av CYP1A2.
- CYP1A2-hemmere (som kinoloner) kan øke systemiske melatoninnivåer.
- CYP1A2-induktorer (som karbamazepin og rifampicin) kan redusere plasmakonsentrasjonen av melatonin.
- Sigaretttrøyking kan redusere melatoninnivået på grunn av induksjon av CYP1A2.

Farmakodynamiske interaksjoner

• Melatonin kan forsterke den beroligende effekten av benzodiazepiner (f.eks. midazolam, temazepam) og benzodiazepinlignende hypnotika (f.eks. zaleplon, zolpidem, zopiklon). I en studie av jetlag-terapi resulterte kombinasjonen av melatonin og zolpidem i en høyere forekomst av morgentretthet, kvalme og forvirring, og redusert aktivitet den første timen etter å ha stått opp, sammenlignet med zolpidem alene.

• *Nifedipin*

Forsiktighet må utvises ved samtidig bruk av melatonin og nifedipin, da melatonin kan redusere den hypotensive effekten av nifedipin.

- *Antikoagulanter*

Samtidig bruk av melatonin og warfarin kan føre til økt antikoagulasjon – ved samtidig bruk må INR-verdien kontrolleres. Melatonin kan også potensere effekten av direktevirkende antikoagulantia (som dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av melatonin hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Eksogent melatonin krysser lett morkaken hos mennesker.

Melatonin Glenmark anbefales ikke under graviditet eller til kvinner og ungdom i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er utilstrekkelige data om utskillelse av melatonin/metabolitter i morsmelk hos mennesker. Endogent melatonin skilles ut i morsmelk. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av melatonin/metabolitter i melk (se pkt. 5.3).

En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes.

Melatonin Glenmark skal ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende effekten av melatoninbehandling på fertiliteten hos mennesker. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn til effekter på fertilitet (se pkt. 5.3). Høye doser med melatonin og bruk i lengre perioder enn indisert kan svekke fertiliteten hos mennesker.

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. Siden melatonin kan forårsake døsighet og redusere årvåkenhet i flere timer, anbefales ikke bruk av Melatonin Glenmark før bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Døsighet / søvnighet, hodepine og svimmelhet / desorientering er de hyppigst rapporterte bivirkningene når melatonin tas i korte perioder for å behandle jetlag. Døsighet, hodepine, svimmelhet og kvalme er også de bivirkningene som rapporteres oftest når typiske, kliniske doser med melatonin har blitt tatt i perioder på flere dager til flere uker av friske personer og pasienter.

Liste over bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger av melatonin er generelt rapportert i kliniske studier eller spontane kasusrapporter. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem	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)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			leukopeni, trombocytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet				overfølsomhetsreaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			hypertriglyseridemi	hyperglykemi
Psykiatriske lidelser		irritabilitet, nervøsitet, rastløshet, unormale drømmer, angst	endret stemningsleie, aggresjon, desorientering, økt libido	
Nevrologiske sykdommer	hodepine, somnolens	svimmelhet	synkope (besvimelse), hukommelsessvikt, restless legs-syndrom, parestesi	
Øyesykdommer			nedsatt synsskarpheit, tåkesyn, økt tåreproduksjon	
Hjertesykdommer			palpitasjoner	
Karsykdommer		hypertensjon	hetetokter	
Gastrointestinale sykdommer		abdominalsmarter, øvre abdominal-smarter, dyspepsi, munnsår, munntørrehet, kvalme	oppkast, flatulens, hypersekresjon av spytt, halitose, gastritt	
Hud- og underhudssykdommer		kløe, utslett, tørr hud	neglesykdommer	tungeødem, ødem i munnslimhinnen
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			artritt, muskelspasmer	
Sykdommer i nyre og urinveier		glykosuri, proteinuri	polyuri, hematuri	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			priapisme, prostatitt	galaktoré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		brystsmarter, sykdomsfølelse	tørste	
Undersøkelser		vektøkning	unormale nivåer av elektrolytter i blodet	

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

Døsighet, hodepine, svimmelhet og kvalme er de hyppigst rapporterte tegnene og symptomene på overdose med oral melatonin.

Inntak av daglige doser på opptil 300 mg melatonin forårsaket ikke klinisk signifikante bivirkninger.

Rødme, magekramper, diaré, hodepine og scotoma lucidum har blitt rapportert etter inntak av ekstremt høye melatoninindoser (3000-6600 mg) i flere uker.

Generelle støttetiltak bør iverksettes.

Clearance av virkestoffet forventes innen 12 timer etter inntak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, melatoninreseptoragonister, ATC-kode: N05CH01

Melatonin er et hormon og en antioksidant. Melatonin utskilt av epifysen er involvert i synkroniseringen av døgnrytmen etter den daglige lys-mørke syklusen.

Melatoninsekresjon/plasmamelatoninivået øker kort tid etter mørkets frembrudd, toppe seg rundt kl.02.00 – 04.00 og synker til det laveste nivået på dagtid ved daggry. Toppnivået av melatoninsekresjon er nesten diametralt motsatt av toppnivået av dagslysintensitet, med dagslys som den primære stimulansen for å opprettholde døgnrytmen av melatoninsekresjonen.

Virkningsmekanisme

Den farmakologiske virkningsmekanismen til melatonin antas å være basert på dets interaksjon med MT1-, MT2- og MT3-reseptorer, da disse reseptorene (spesielt MT1 og MT2) er involvert i reguleringen av søvn og døgnrytmer generelt.

Farmakodynamiske effekter

Melatonin har en hypnotisk/sedativ effekt og øker søvntilbøyeligheten. Melatonin administrert tidligere eller senere enn den natlige toppen i melatoninsekresjonen kan henholdsvis fremme eller forsinke døgnrytmen av melatoninsekresjon. Administrering av melatonin ved sengetid (mellom kl. 22.00 og 24.00) på bestemmelsesstedet etter en hurtig reise på tvers av lengdegradene (flyreise), fremskynder resynkronisering av døgnrytmen fra "avgangstid" til "destinasjonstid", og bedrer de samlede symptomene som betegnes som jetlag som er en konsekvens av slik desynkronisering.

Klinisk effekt og sikkerhet

Typiske symptomer på jetlag er søvnforstyrrelser og tretthet på dagtid og fatigue, selv om mild kognitiv svikt, irritabilitet og gastrointestinale forstyrrelser også kan forekomme. Jetlag er verre jo flere tidssoner som krysses, og er vanligvis verre etter reiser østover, da folk generelt finner det vanskeligere å fremskynde døgnet (kroppens klokke) enn å forsinke det, slik det kreves etter reise vestover. Kliniske studier har funnet at melatonin reduserer pasientvurderte generelle symptomer på jetlag med ca. 44 %, og forkorter varigheten av jetlag. I 2 studier av flyreiser over 12 tidssoner

reduserte melatonin varigheten av jetlag effektivt med ca. 33%. Ettersom inntak av melatonin på feil tidspunkt potensielt ikke har noen effekt på resynkronisering etter jetlag, eller kan fremkalle bivirkninger, bør ikke melatonin tas før kl. 20.00 eller etter kl. 04.00 på bestemmelsesstedet.

Bivirkninger rapportert i jetlag-studier som involverte melatonindoser på 0,5 til 8 mg var typisk milde, og ofte vanskelige å skille fra symptomer på jetlag. Forbigående døsighet / sedasjon, hodepine og svimmelhet / desorientering ble rapportert; de samme bivirkningene, pluss kvalme, er de som vanligvis er assosiert med kortvarig bruk av melatonin i vurderinger av sikkerheten til melatonin hos mennesker.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av melatonin hos barn og ungdom i alderen 0-18 år har ikke blitt fastslått. Melatonin Glenmark bør ikke brukes av barn og ungdom i alderen 0-18 år på grunn av sikkerhetshensyn. Spesifikt skyldes dette det faktum at interferens med funksjonen til endogent melatonin på utviklingen av hypothalamus-hypofyse-gonadal aksene ikke kan utelukkes.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Melatonin er et lite, amfipatisk molekyl (molekylvekt 232 g/mol) som er aktivt i sin opprinnelige form. Melatonin syntetiseres i menneskekroppen fra tryptofan via serotonin. Små mengder tas opp via kostholdet. Data oppsummert nedenfor er fra studier som generelt involverte friske menn og kvinner, hovedsakelig unge og middelaldrende voksne.

Absorpsjon

Oralt administrert melatonin absorberes nesten fullstendig. Oral biotilgjengelighet er ca. 15 % på grunn av førstepassasjemetabolisme på ca. 85 %. Plasma- t_{max} er ca. 50 minutter. En dose på 3 mg melatonin med umiddelbar frisetting øker plasmamelatonin C_{max} til ca. 3400 pg/ml, som er ca. 60 ganger den nattlige (endogene) plasmamelatonin C_{max} , selv om både endogen- og eksogen C_{max} viser betydelig interindividuell variasjon.

Data om effekten av inntak av mat på eller rundt tidspunktet for inntak av melatonin på farmakokinetikken er begrenset, men tyder på at samtidig matinntak kan øke absorpsjonen nesten to ganger. Mat ser ut til å ha en begrenset effekt på t_{max} for melatonin med umiddelbar frisetting. Dette forventes ikke å påvirke effekten eller sikkerheten til melatonin 3 mg filmdrasjerte tabletter, men det anbefales at mat ikke inntas ca. 2 timer før og 2 timer etter inntak av melatonin.

Distribusjon

Proteinbindingen til melatonin er omtrent 50-60 %. Melatonin binder seg først og fremst til albumin, men binder også alfa1-syreglykoprotein; binding til andre plasmaproteiner er begrenset. Melatonin distribueres raskt fra plasma og inn og ut av de fleste vev og organer, og krysser lett blod-hjernebarrieren. Melatonin krysser lett placenta. Nivået i navlestrengsblod hos babyer født til termin korrelerer tett med, og er bare litt lavere (ca. 15-35 %) enn morens etter inntak av en dose på 3 mg.

Biotransformasjon

Melatonin metaboliseres hovedsakelig i leveren. Eksperimentelle data tyder på at cytokrom P450-enzymene CYP1A1 og CYP1A2 er primært ansvarlige for melatoninmetabolismen, med CYP2C19 av mindre betydning. Melatonin metaboliseres primært til 6-hydroksymelatonin (som utgjør ca. 80-90 % av melatoninmetabolitter som gjenvinnes i urinen). N-acetylserotonin ser ut til å være den primære mindre metabolitten (som utgjør ca. 10 % av melatoninmetabolittene som skilles ut i urinen). Melatoninmetabolismen er veldig rask. Plasma-6-hydroksymelatoninnivået øker i løpet av minutter etter at eksogent melatonin kommer inn i den systemiske sirkulasjonen. 6-hydroksymelatonin gjennomgår sulfatkonjugering (ca. 70 %) og glukuronidkonjugering (ca. 30 %) før utskillelse.

Eliminasjon

Plasmaeliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) er ca. 45 minutter (normalt område ca. 30-60 minutter) hos friske voksne. Melatoninmetabolitter elimineres hovedsakelig via urinen, ca. 90 % som sulfat- og glukuronidkonjugater av 6-hydroksymelatonin. Mindre enn ca. 1 % av en melatonindose skilles ut uendret i urinen.

Linearitet

Plasmamelatonin C_{max} og AUC øker direkte proporsjonalt og lineært for orale doser av melatonin med umiddelbar frisetting i området 3-6 mg, mens t_{max} og plasma- $t_{1/2}$ forblir konstante.

Kjønn

Begrensede data tyder på at C_{max} og AUC etter inntak av melatonin med umiddelbar frisetting kan være høyere (potensielt omtrent det dobbelte) hos kvinner sammenlignet med menn, men en stor variasjon i farmakokinetikken er observert. Halveringstiden til melatonin i plasma ser ikke ut til å være signifikant forskjellig hos menn og kvinner.

Spesielle populasjoner

Eldre

Endogene melatonin-plasmakonsentrasjoner er lavere om natten hos eldre sammenlignet med unge voksne. Begrensede data for plasma- t_{max} , C_{max} , eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) og AUC etter inntak av melatonin med umiddelbar frisetting indikerer ikke signifikante forskjeller mellom yngre voksne og eldre personer generelt, selv om verdiområdet (inter-individuell variasjon) for hver parameter har en tendens til å være større hos eldre.

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data indikerer at endogene melatonininkonsentrasjoner i blodet på dagtid er markert forhøyet hos pasienter med levercirrhose, sannsynligvis på grunn av redusert clearance (metabolisme) av melatonin. Serum $t_{1/2}$ for eksogent melatonin hos cirrhosepasienter var det dobbelte av kontrollene i en liten studie. Siden leveren er det primære stedet for melatoninmetabolisme, kan nedsatt leverfunksjon forventes å resultere i økt eksponering for eksogent melatonin.

Nedsatt nyrefunksjon

Litteraturdata indikerer at det er ikke akkumulering av melatonin etter gjentatt dosering (3 mg i 5-11 uker) hos pasienter i stabil hemodialyse. Siden melatonin primært skilles ut som metabolitter i urinen, kan imidlertid plasmanivåer av melatoninmetabolitter forventes å øke hos pasienter med mer avansert nyresvikt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, generell toksisitet, gentoksisitet og karsinogent potensial. Effekter ble kun observert ved eksponeringer som ble vurdert tilstrekkelig over maksimal eksponering for mennesker, noe som indikerer liten relevans for klinisk bruk.

I de reproduksjonstoksikologiske studiene førte oral administrering av melatonin til drektige hunnrotter ikke til noen effekter på avkommet med hensyn til føtal overlevelse, skjelett- og viscerale anomalier eller fødselsvekt. Administrering av melatonin til mus tidlig i drektighetsforløpet genererte ingen tilsynelatende toksisitet.

Prekliniske data indikerer at eksogent melatonin krysser placenta og skilles ut i melk.

Det er ingen sikkerhetsstudier på unge dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Maltodekstrin

Krysskarmellosenatrium (E 468)

Silika, kolloidal vannfri (E 551)

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose (E 464)

Makrogol (E 1521)

Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Melatonin Glenmark 3 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i Alu-Alu-blisterpakninger eller PVC/PVDC-Alu-blisterpakninger.

Pakningsstørrelser: 10 tabletter og 30 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glenmark Arzneimittel GmbH

Industriestr. 31

82194 Gröbenzell

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14304

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. oktober 2023

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

10.10.2023