

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xonvea 10 mg/10 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver enterotablett inneholder 10 mg doksylaminsuksinat og 10 mg pyridoksinhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver enterotablett inneholder 6,04 mikrogram av azo-fargestoffet allurarød AC aluminiumslakk (E 129) og 0,02 mikrogram av benzosyre (E 210).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Enterotablett.

Hvit, rund og filmdrasjert tablett med et rosa bilde av en gravid kvinne på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Xonvea er indisert for behandling av svangerskapskvalme og -oppkast (NVP) hos gravide kvinner ≥ 18 år som ikke responderer på konservativ behandling (dvs. livsstil- og kostholdsendringer).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte startdosen er to tabletter (total dose: 20 mg doksylaminsuksinat / 20 mg pyridoksinhydroklorid) ved leggetid (dag 1). Hvis denne dosen gir adekvat symptomkontroll neste dag, kan pasienten fortsette å ta to tabletter ved leggetid. Hvis imidlertid symptomene vedvarer til ettermiddagen på dag 2, bør pasienten fortsette med den vanlige dosen på to tabletter ved leggetid (dag 2), og på dag 3 ta tre tabletter (en tablett om morgenen og to tabletter ved leggetid). Hvis disse tre tablettene ikke gir tilstrekkelig symptomkontroll på dag 3, kan pasienten ta fire tabletter fra dag 4 (en tablett om morgenen, en tablett midt på dagen og to tabletter ved leggetid).

Den maksimale anbefalte daglige dosen er fire tabletter (en om morgenen, en midt på dagen og to ved leggetid).

Xonvea skal tas som en daglig forskrivning, og ikke etter behov. Fortsatt behov for Xonvea skal vurderes på nytt etter som graviditeten skrider frem.

For å forebygge at svangerskapskvalme og -oppkast plutselig kommer tilbake, anbefales en gradvis nedtrappingsdose av Xonvea ved seponeringstidspunktet.

Pediatrisk populasjon

Xonvea er ikke indisert for bruk hos barn under 18 år. Sikkerhet og effekt av Xonvea har ennå ikke blitt fastslått hos denne populasjonen (se pkt. 5.1). Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Xonvea skal administreres på tom mage med et glass vann (se pkt. 4.5). Enterotabletter skal svelges hele og skal ikke knuses, deles eller tygges, for å ivareta gastro-resistente egenskapene.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor doksylaminsuksinat, andre etanolaminderivative antihistaminer, pyridoksinhydroklorid eller noen av virkestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk med monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Xonvea kan forårsake somnolens på grunn av de antikolinerge egenskapene til doksylaminsuksinat, et antihistamin (se pkt. 4.8).

Bruk av Xonvea anbefales ikke hos kvinner som samtidig bruker legemidler som hemmer sentralnervesystemet (CNS), inkludert alkohol (se pkt. 4.5).

Xonvea har antikolinerge egenskaper og skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med astma, økt intraokulært trykk, trangvinkelglaukom, magesår med stenose, pyloroduodenal obstruksjon og blærehalsobstruksjon.

Xonvea inneholder pyridoksinhydroklorid, et vitamin B₆-analog. Derfor skal ytterligere nivåer fra kosten og vitamin B₆-tilskudd vurderes.

Det er begrenset dokumentasjon på tilfeller av hyperemesis gravidarum for kombinasjonen doksylinamin/pyridoksin. Disse pasientene skal behandles av spesialist.

Det har vært rapportert falske positive urinscreeingstester for metadon, opiater og fensyklidinfosfat (PCP) ved bruk av doksylaminsuksinat/pyridoksinhydroklorid (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder azo-fargestoffet allurarød AC aluminiumslakk (E 129) som kan gi allergiske reaksjoner.

Dette legemidlet inneholder 0,02 mikrogram benzosyre (E 210) i hver enterotablett.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Monoaminoksidasehemmere

Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) forlenger og forsterker de antikolinerge effektene av antihistaminer og samtidig behandling med MAOI-er er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Legemidler som hemmer sentralnervesystemet

Samtidig bruk med legemidler som hemmer sentralnervesystemet (CNS) inkludert alkohol, hypnotiske sedativer og beroligende midler anbefales ikke. Kombinasjonen kan føre til alvorlig døsighet (se pkt. 4.8).

Mat

En mat-effekt-studie har vist at forsinkelsen i virkningsdebut for Xonvea kan forlenges ytterligere, og en reduksjon i absorpsjon kan oppstå når tablettene tas med mat. Xonvea skal derfor administreres på tom mage med et glass vann (se pkt. 4.2).

Interferens med urinscreening for metadon, opiat og PCP

Falske positive urinscreeningstester for metadon, opiat og PCP kan oppstå ved bruk av doksyaminsuksinat/pyridoksinhydroklorid. Bekreftelsestester, som gasskromatografi-massespektrometri (GC-MS), skal brukes for å bekrefte identiteten til stoffet ved et eventuelt positivt immunanalyseresultat.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Xonvea er ment for bruk hos gravide kvinner.

En stor mengde data fra gravide kvinner, inkludert to metaanalyser med over 168 000 pasienter og 18 000 eksponeringer for kombinasjonen doksyamin/pyridoksin i første trimester, indikerer ingen misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av doksyaminsuksinat og pyridoksinhydroklorid.

Amming

Molekylvekten av doksyaminsuksinat er lav nok til at man kan forvente at det går over i morsmelken. Opphisselse, irritasjon og sedering har vært rapportert hos diende barn som trolig har vært eksponert for doksyaminsuksinat gjennom morsmelk. Spedbarn med apne eller andre respirasjonssyndromer kan være særlig sårbare for de sederende effektene av Xonvea, som kan føre til at apnéen eller respirasjonsproblemene forverres.

Pyridoksinhydroklorid skilles ut i morsmelk. Det har ikke vært noen rapporter om bivirkninger hos spedbarn som trolig har vært eksponert for pyridoksinhydroklorid via morsmelk.

En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Xonvea skal avsluttes / avstås fra.

Fertilitet

Xonvea forårsaket ingen svekket fertilitet eller reproduktiv ytelse hos rotter (se pkt. 5.3). Ingen data fra mennesker er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Xonvea har moderat til stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Kvinner bør unngå aktiviteter som krever fullstendig mental oppvakthet, som å kjøre eller bruke maskiner, mens de tar Xonvea, til helsepersonell sier at de kan gjøre det.

4.8 Bivirkninger

a. Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Informasjon om bivirkninger er hentet fra kliniske studier og verdensomspennende erfaring etter markedsføring.

Det har vært klinisk erfaring vedrørende bruk av Xonvea-kombinasjonen (doksyaminsuksinat og pyridoksinhydroklorid). Forekomsten av behandlingsrelaterte hendelser var lik for både behandlings- og placebogruppen. De hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 5\%$ og hyppigere enn i placebo) var somnolens.

b. Bivirkningstabell

Den følgende listen over bivirkninger er basert på erfaring fra kliniske studier og/eller erfaring etter markedsføring.

Bivirkninger er oppført etter MedDRAs organklasser, ved bruk av følgende frekvenskonvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); 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 fastslås ut ifra tilgjengelige data).

Frekvensen til bivirkninger rapportert under bruk etter markedsføring kan ikke fastslås, ettersom de kommer fra spontane rapporter. Derfor er hyppigheten til disse bivirkningene klassifisert som "ikke kjent".

Organklasser	Bivirkninger	Hyppighet
Forstyrrelser i immunsystemet	overfølsomhet	Ikke kjent
Psykiatriske lidelser	angst, desorientering, insomni, mareritt	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	somnolens	Svært vanlig
	svimmelhet	Vanlige
	hodepine, migræne, parestesi, psykomotorisk hyperaktivitet	Ikke kjent
Øyesykdommer	uklart syn, synsforstyrrelser	Ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint	vertigo	Ikke kjent
Hjertesykdommer	dyspné, palpitasjoner, takykardi	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	tørr munn	Vanlige
	abdominal distensjon, abdominalsmerter, konstipasjon, diaré	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	hyperhidrose, pruritus, utslett, makulopapuløst utslett	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	dysuri, urinretensjon	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	fatigue	Vanlige
	ubehag i brystet, irritabilitet, uvelhet	Ikke kjent

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Alvorlig døsighet kan oppstå hvis Xonvea tas sammen med CNS-hemmende midler, inkludert alkohol (se pkt. 4.4 og 4.5).

Antikolinerge effekter av Xonvea kan forlenges og forsterkes av monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) (se pkt. 4.3 og 4.5).

Mulige antikolinerge bivirkninger forbundet med bruk av antihistaminer som klasse generelt, inkluderer: tørr munn, nese og hals, dysuri, urinretensjon, vertigo, synsforstyrrelser, uklart syn, diplopi, tinnitus, akutt labyrintitt, insomni, tremor, nervøsitet, irritabilitet og facial dyskinesi. Tetthet i brystet, fortykkede bronkiesekresjoner, hvesing, tett nese, svette, frysninger, tidlig menstruasjon, toksisk psykose, hodepine, svakhet og parestesi har forekommet.

I sjeldne tilfeller har det vært rapportert agranulocytose, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni og pancytopeni hos noen få pasienter som får visse antihistaminer. Økt appetitt og/eller vektøkning oppsto også hos pasienter som fikk antihistaminer.

d. 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

Xonvea er en depotformulering, og derfor kan det hende tegn og symptomer ikke blir merkbare med det samme.

Symptomer

Tegn og symptomer på overdose kan inkludere rastløshet, tørr munn, dilaterte pupiller, søvnighet, vertigo, mental forvirring og takykardi.

I toksiske doser har doksyamin antikolinerge effekter, inkludert anfall, rhabdomyolyse, akutt nyresvikt og død.

Behandling

Ved overdose består behandlingen av aktivt kull, tarmskylling og symptomatisk behandling. Behandlingen skal være i samsvar med etablerte retningslinjer for behandling.

Pediatrisk populasjon

Det har vært rapportert dødsfall etter overdose med doksyamin hos barn. Overdosetilfellene har vært kjennetegnet av koma, grand mal-anfall og hjerte-lunge-stans. Det ser ut til at barn har høyere risiko for hjerte-lunge-stans. En toksisk dose for barn på mer enn 1,8 mg/kg har vært rapportert. Et 3 år gammelt barn døde 18 timer etter å ha inntatt 1000 mg doksyaminsuksinat. Det er imidlertid ingen korrelasjon mellom mengden inntatt doksyamin, doksyaminnivå i plasma og klinisk symptomatologi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: aminoalkyletere, ATC-kode: R06AA59

Virkningsmekanisme

Xonvea har virkningen til to urelaterte stoffer. Doksyaminsuksinat (et antihistamin) og pyridoksinhydroklorid (vitamin B₆) har kvalmedempende og antiemetisk aktivitet.

Doksyaminsuksinat, et etanolamin, førstegenerasjons antihistamin, krysser blod-hjerne-barrieren og har en antiemetisk virkning ved å selektivt binde to H₁-reseptorer i hjernen.

Pyridoksinhydroklorid, en vannløselig vitamin, omdannes til pyridoksal, pyridoksamin, pyridoksal 5'-fosfat og pyridoksamin 5'-fosfat. Selv om pyridoksal 5'-fosfat er den viktigste aktive antiemetiske metabolitten, bidrar også andre metabolitter til den biologiske aktiviteten.

Virkningsmekanismen til kombinasjonen av doksyaminsuksinat og pyridoksinhydroklorid for å behandle svangerskapskvalme og -oppkast har ikke blitt fastslått.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av Xonvea ble sammenlignet med placebo i en dobbelblind, randomisert flersenterstudie med 261 voksne kvinner fra 18 år og eldre. Gjennomsnittlig gestasjonsalder ved innskriving var 9,3 uker, gestasjonsområdet var fra 7 til 14 uker. To tabletter med Xonvea ble administrert ved leggetid på dag 1. Hvis symptomene med kvalme og oppkast vedvarte til ettermiddagen på dag 2, fikk kvinnen beskjed om å ta den vanlige dosen på to tabletter ved leggetid

den kvelden, og, med oppstart på dag 3, ta en tablett om morgenen og to tabletter ved leggetid. Basert på en vurdering av gjenværende symptomer ved det kliniske besøket på dag 4 (± 1 dag), kunne kvinnen få beskjed om å ta ytterligere en tablett midt på dagen. Maksimalt fire tabletter (en om morgenen, en midt på dagen og to ved leggetid) ble tatt daglig.

I løpet av behandlingsperioden fortsatte 19 % av de Xonvea-behandlede pasientene med to tabletter daglig, 21 % med tre tabletter og 60 % fikk fire tabletter daglig.

Det primære effektendepunktet var endring fra baseline ved dag 15 i Svangerskapsutløst kvalme- kvantifisering (SUKK)-score. SUKK-scoren inkluderer antallet daglige oppkastepisoder, antall daglige bølger og varighet i timer på daglig kvalme, for en totalscore for symptomer rangert fra 3 (ingen symptomer) til 15 (mest alvorlig).

Ved baseline var gjennomsnittlig SUKK-score 9,0 i Xonvea-gruppen og 8,8 i placebogruppen. Det var en gjennomsnittlig reduksjon (bedring i kvalme- og oppkastsymptomer) på 0,9 (95 % konfidensintervall 0,2 til 1,2 med p-verdi 0,006) fra baseline i SUKK-score ved dag 15 med Xonvea sammenlignet med placebo (se tabell 1).

Tabell 1 – Endring fra baseline i det primære endepunktet, Svangerskapsutløst kvalme- kvantifisering (SUKK)-score ved dag 15*

SUKK-score**	Doksylaminsuksinat + pyridoksinhydroklorid	Placebo	Behandlingsforskjell [95 % Konfidensintervall]
Baseline	9,0 $\pm$ 2,1	8,8 $\pm$ 2,1	
Endring fra baseline på dag 15	-4,8 $\pm$ 2,7	-3,9 $\pm$ 2,6	-0,9 [-1,2, -0,2] §

* Intent-to-Treat-populasjon med fremskriving av siste observasjon

**Svangerskapsutløst kvalme-kvantifisering (SUKK)-score inkluderte antallet daglige oppkastepisoder, antall daglige bølger og varighet i timer på daglig kvalme, for en totalscore for symptomer rangert fra 3 (ingen symptomer) til 15 (mest alvorlig). Baseline var definert som den SUKK-scoren som ble fylt ut ved innskrivingsbesøket.

§ Kalkulert Cohens d-koeffisient = 0,34. Forskjellen i gjennomsnittlig reduksjon i PUQE-skår anses som en «mellomstor effekt» i henhold til Cohens koeffisient (0,34) der $>0,20$ = middels effekt.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xonvea i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av svangerskapskvalme og -oppkast (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til Xonvea har blitt karakterisert hos friske, ikke-gravide voksne kvinner. En åpen, enkeltdose- (to tabletter) og flerdose- (fire tabletter daglig) studie ble utført for å vurdere sikkerhetsprofilen og den farmakokinetiske profilen til Xonvea administrert til friske, ikke-gravide voksne kvinner. Enkeltdose (to tabletter ved leggetid) ble administrert på dag 1 og 2. Flerdose (en tablett om morgenen, en tablett midt på dagen og to tabletter ved leggetid) ble administrert på dag 3–18.

Absorpsjon

Doksylamin og pyridoksin absorberes i mage-tarm-kanalen, hovedsakelig i jejunum.

Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) for doksylamin og pyridoksin oppnås innen henholdsvis 7,5 og 5,5 timer.

Administrering av flere doser førte til økte konsentrasjoner av doksylamin samt økninger i doksylamins C_{max} og AUC for absorpsjon. Tid til maksimal konsentrasjon påvirkes ikke av flere doser. Gjennomsnittlig akkumulasjonsindeks er mer enn 1,0, noe som antyder at doksylamin akkumuleres etter flere doser.

Selv om ingen akkumulering ble observert for pyridoksin, er gjennomsnittlig akkumulasjonsindeks for noen metabolitter (pyridoksal, pyridoksal 5'-fosfat og pyridoksamin 5'-fosfat) mer enn 1,0 etter administrering av flere doser. Tid til maksimal konsentrasjon påvirkes ikke av flere doser.

Administrering av mat forsinket absorpsjonen av både doksylamin og pyridoksin. Forsinkelsen er knyttet til en lavere toppkonsentrasjon av doksylamin, men omfanget av absorpsjonen påvirkes ikke.

Effekten av mat på toppkonsentrasjonen og omfanget av absorpsjon av pyridoksinkomponenten er mer kompleks fordi dens metabolitter også bidrar til den biologiske aktiviteten. Mat reduserer biotilgjengeligheten til pyridoksin og pyridoksal vesentlig, og reduserer deres C_{max} og AUC med ca. 50 % sammenlignet med fastende tilstand. Mat øker derimot C_{max} og omfanget av absorpsjon for pyridoksal 5'-fosfat noe. Som for pyridoksamin og pyridoksamin 5'-fosfat synes det som hastigheten og omfanget av absorpsjon reduseres når man har spist.

Distribusjon

Doksylamin har lav proteinbinding (fraksjon ubundet 28,7 % hos rotter), høy permeabilitet, og det er ikke et substrat av P-glykoprotein. Disse egenskapene fører til en bred distribusjon i vev. Doksylamin krysser blod-hjerne-barrieren og har en høy affinitet til H1-reseptorer i hjernen.

Pyridoksin er svært proteinbundet, særlig til albumin. Dens metabolitter pyridoksal og pyridoksal 5'-fosfat er henholdsvis delvis og nesten fullstendig bundet til albumin i plasma. Den viktigste aktive metabolitten, pyridoksal 5'-fosfat (PLP), står for minst 60 % av konsentrasjonene av sirkulerende vitamin B₆.

Biotransformasjon

Doksylamin biotransformerer i leveren primært av cytokrom P450-enzymene CYP2D6, CYP1A2 og CYP2C9, til de viktigste metabolittene N-desmetyldoksylamin og N,N-didesmetyldoksylamin.

Pyridoksin er et prolegemiddel som hovedsakelig metaboliseres i leveren, med en høy første passasje-effekt. Det metabolske skjemaet til pyridoksin er komplekst, med dannelse av primære og sekundære metabolitter sammen med interkonversjon tilbake til pyridoksin. Pyridoksin og dets metabolitter, pyridoksal, pyridoksamin, pyridoksal 5'-fosfat og pyridoksamin 5'-fosfat, bidrar til den biologiske aktiviteten.

Eliminasjon

De viktigste metabolittene av doksylamin, N,N-desmetyldoksylamin og N,N-didesmetyldoksylamin, skilles ut via nyrene.

Utskillelse via nyrene er også hovedbanen for utskillelse av derivater av pyridoksinmetabolisme (rapportert å være 74 % av en 100 mg intravenøs dose med pyridoksin), hovedsakelig som den inaktive formen 4-pyridoksinsyre.

Elimineringshalveringstiden for doksylamin og pyridoksin oppnås innen henholdsvis 12,6 og 0,4 timer.

Nedsatt leverfunksjon: Ingen farmakokinetiske studier er utført hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon: Ingen farmakokinetiske studier er utført hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på tilgjengelige data om sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumtrisilikat
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Kolloidal vannfri silika

Drasjering

Hypromellose (E 464)
Makrogol (E 1521)
Metakrylsyre-etylakrylatkopolymer (1:1)
Talkum (E 553b)
Kolloidal vannfri silika
Natriumhydrogenkarbonat (E 500)
Natriumlaurylsulfat (E 487)
Trietylsitrat
Simetikon emulsjon (inneholder benzosyre (E 210))
Titandioksid (E 171)
Polysorbat 80 (E 433)

Voks

Karnaubavoks

Trykkblekk

Skjellakk
Allurarød AC aluminiumslakk (E 129)
Propylenglykol (E 1520)
Indigokarmin aluminiumslakk (E 132)
Simetikon

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

42 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blistere i PVC/aluminium.

Pakningsstørrelser på 20, 30 og 40 enterotabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CampusPharma AB
Karl Gustavsgatan 1A
411 25 Göteborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14506

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. mai 2022
Dato for siste fornyelse: 02 juli 2023

10. OPPDATERINGSDATO

17.06.2024