

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trientine Waymade 200 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 300 mg trientindihydroklorid tilsvarende 200 mg trientin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Sylindrisk størrelse "1" hard gelatinkapsel (låselengde - $19,30 \pm 0,40$ mm) med en ugjennomsiktig, hvitfarget hette trykt med "NAV" i svart blekk og en ugjennomsiktig, hvitfarget kropp, trykt med "121" i svart blekk. Kapselen er fylt med hvitt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Trientine Waymade er indisert til behandling av Wilsons sykdom hos voksne, ungdom og barn fra 5 år og eldre med intoleranse overfor D-penicillaminbehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal kun initieres av spesialistleger med erfaring fra behandling av Wilsons sykdom.

Dosering

Startdosen tilsvarer som regel den laveste anbefalte dosen, og dosen skal deretter tilpasses i samsvar med pasientens kliniske respons (se pkt. 4.4).

Voksne

Den anbefalte dosen er 800–1600 mg (4–8 kapsler) daglig i 2 til 4 oppdelte doser.

De anbefalte dosene av Trientine Waymade er uttrykt som mg av trientinbase (dvs. ikke som mg av trientindihydrokloridsalt) (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre

Tilgjengelig klinisk informasjon for Trientine Waymade er utilstrekkelig til å kunne fastslå om det finnes forskjeller i respons mellom eldre og yngre pasienter. Generelt bør det utvises forsiktighet ved valg av dose, vanligvis ved å starte i nedre del av det anbefalte doseringsintervallet for voksne. Det må tas hensyn til den økte frekvensen av nedsatt lever-, nyre- eller hjertefunksjon, og av samtidig sykdom eller annen legemiddelbehandling.

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes begrenset informasjon om pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Derfor er den anbefalte dosen for pasienter med nedsatt nyrefunksjon den samme som for voksne. Se pkt. 4.4 for spesifikke forsiktighetsregler.

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes begrenset informasjon om pasienter med nedsatt leverfunksjon. Derfor er den anbefalte dosen for pasienter med nedsatt leverfunksjon den samme som for voksne. Se pkt. 4.4 for spesifikke forsiktighetsregler.

Pasienter som primært viser leversymptomer

Den anbefalte dosen for pasienter som primært viser leversymptomer, er den samme som den anbefalte dosen for voksne. Det tilrådes imidlertid at pasienter som viser leversymptomer, følges opp hver andre til tredje uke etter oppstart av Trientine Waymade-behandlingen.

Pasienter som primært viser neurologiske symptomer

Doseanbefalingene er de samme som for voksne. Opptitrering skal imidlertid utføres med moderasjon og vurdering, og tilpasses pasientens kliniske respons, for eksempel ved forverret tremor, siden pasientene kan oppleve neurologisk forverring ved oppstart av behandlingen (se pkt. 4.4). Det tilrådes videre å overvåke pasienter som viser neurologiske symptomer, hver uke eller annenhver uke etter oppstart av behandlingen med Trientine Waymade, til måldosen er oppnådd.

Pediatrik populasjon

Dosen er lavere enn for voksne og er avhengig av alder og kroppsvekt. Dosen skal tilpasses i samsvar med klinisk respons; 400–1 000 mg (2-5 kapsler) er blitt brukt ved oppstart av behandling (se pkt. 4.4).

Barn < 5 år

Sikkerhet og effekt av Trientine Waymade hos barn i alderen 0 til 5 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Kapslene skal svelges hele med vann.

Det er viktig at Trientine Waymade gis på tom mage, minst én time før måltider eller to timer etter måltider, og med minst én times mellomrom fra inntak av andre legemidler, mat eller melk (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Når pasienten bytter fra en annen trientinformulering, anbefales det å utvise forsiktighet, siden det finnes ulike trientinsalter som kan ha ulikt trientininnhold (base) og ulik biotilgjengelighet.

Dosejustering kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Trientin er et chelaterende legemiddel som har vist seg å redusere jernnivåene i serum. I enkelte tilfeller kan jerntilskudd være nødvendig. Samtidig peroralt jern skal administreres på et annet tidspunkt enn trientin (se pkt. 4.5).

Det er ikke anbefalt å bruke trientin i kombinasjon med sink. Det foreligger kun begrensede data på samtidig bruk, og det kan ikke gis spesifikke doseringsanbefalinger.

Det finnes ingen holdepunkter for at antacida som inneholder kalsium og magnesium, endrer effekten av trientin, men det er anbefalt å administrere disse separat (se pkt. 4.5).

Hos pasienter som var tidligere behandlet med D-penicillamin, er det rapportert lupuslignende reaksjoner under etterfølgende behandling med trientin. Det er imidlertid ikke mulig å fastslå om det foreligger en årsakssammenheng med trientin.

Overvåking

Pasienter som får Trientine Waymade, skal få jevnlig medisinsk tilsyn og overvåkes ved hjelp av alle tilgjengelige kliniske data, slik at de kliniske symptomene og kobbernivåene holdes under kontroll, og at behandlingen blir optimal. Det anbefales at overvåkingen utføres minst to ganger i året. Hyppigere overvåking er anbefalt i den første behandlingsfasen og i faser med sykdomsprogresjon, eller når det utføres dosejusteringer etter anvisning fra den behandlende legen (se pkt. 4.2).

Formålet med vedlikeholdsbehandlingen er at nivåene av fritt kobber i plasma (også kalt ikke-ceruloplasminkobber i plasma) og urinekskresjon av kobber holdes innenfor de akseptable grenseverdiene.

Bestemmelsen av serumfritt kopper, beregnet ved hjelp av differansen mellom totalt kopper og ceruloplasminbundet kobber (normalt nivå av fritt kobber i serum er som regel 100 til 150 mikrogram/l), kan være en nyttig indeks for å overvåke behandlingen.

Måling av urinekskresjon av kobber kan bli utført under behandlingen. Ettersom chelaterende behandling fører til økte kobbernivåer i urin, kan/vil ikke dette gi et nøyaktig bilde av mengden overflødig kobber i kroppen, men det kan være et nyttig mål på etterlevelse av behandlingen.

Bruk av hensiktsmessige mål for kobberparameteret er beskrevet i retningslinjer for klinisk praksis knyttet til Wilsons sykdom.

I likhet med alle anti-kobber-legemidler medfører overbehandling en risiko for kobbermangel. Det er spesielt skadelig for barn og gravide kvinner (se pkt. 4.6), siden kobber er nødvendig for riktig vekst og mental utvikling. Manifestasjoner av overbehandling må derfor overvåkes.

Pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon som får trientin, skal overvåkes jevnlig for egnet kontroll av symptomer og kobbernivåer. Det anbefales også nøye overvåking av nyre- og/eller leverfunksjonen hos disse pasientene (se pkt. 4.2).

Forverring av neurologiske symptomer kan forekomme ved starten av den chelaterende behandlingen grunnet overflødig fritt kobber i serum ved den første responsen på behandlingen. Denne effekten kan være mer åpenbar hos pasienter med eksisterende neurologiske symptomer. Det anbefales at pasientene overvåkes nøye etter tegn på dette, og at forsiktig titrering vurderes for å oppnå den anbefalte terapeutiske dosen, og at dosen reduseres ved behov.

Justeringer av trientindosen skal vurderes ved tegn på redusert effekt, for eksempel (vedvarende) økning i leverenzymene og forverring av tremor. Justering av trientindosene skal utføres i små trinn. Trientindosen kan også reduseres hvis trientin forårsaker bivirkninger, for eksempel gastrointestinale problemer og hematologiske endringer. Trientindosene bør reduseres til mer tolererbare doser, og de kan økes igjen når bivirkningene er borte.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Sink

Det finnes ikke tilstrekkelige data til å støtte samtidig bruk av sink og trientin. Kombinasjonen av trientin med sink er ikke anbefalt, siden det er sannsynlighet for interaksjon mellom sink og trientin, noe som reduserer effekten av begge virkestoffene.

Andre anti-kobber-legemidler

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført om samtidig administrasjon av trientin og D- penicillamin.

Mat

Trientin absorberes dårlig etter oralt inntak, og mat hemmer absorpsjonen av trientin ytterligere. Spesifikke interaksjonsstudier med mat har vært utført med trientin hos friske forsøkspersoner, og disse viser en reduksjon i omfanget av absorpsjon av trientin på opptil 45 %. Siden systemisk eksponering er avgjørende for den primære virkningsmekanismen, kopperchelatering (se pkt. 5.1), er det anbefalt å ta trientin minst 1 time før måltider eller 2 timer etter måltider, og med minst 1 times mellomrom fra inntak av andre legemidler, mat eller melk for å muliggjøre maksimal absorpsjon og redusere sannsynligheten for at det dannes komplekser via metallbinding i gastrointestinaltraktus (se pkt. 4.2).

Andre preparater

Trientin er påvist å redusere jernnivåer i serum. Jerntilskudd kan derfor i enkelte tilfeller være nødvendig. Samtidig peroralt jern eller andre tungmetaller skal administreres på et annet tidspunkt enn trientin for å forhindre at det dannes komplekser (se pkt. 4.4).

Selv om det ikke finnes holdepunkter for at antacida som inneholder kalsium og magnesium endrer effekten av trientin, er det god praksis å administrere disse separat (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av trientin hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet, noe som antageligvis er et resultat av trientinindusert kobbermangel (se punkt 5.3).

Ved graviditet skal trientin kun brukes etter nøye overveielse av nytten opp mot risikoene som er forbundet med å seponere behandlingen hos den enkelte pasienten. Faktorer som skal overveies, inkluderer de kjente risikoene forbundet med ubehandlet eller underbehandlet Wilsons sykdom, risikoer forbundet med sykdomsstadiet, risikoen med de tilgjengelige alternative behandlingene og de mulige effektene av trientin (se pkt. 5.3).

Hvis behandlingen med trientin forsetter etter en nytte-/risikovurdering, bør man overveie å redusere dosen av trientin til den laveste effektive dosen og overvåke samsvar med behandlingsregimet.

Svangerskapet skal overvåkes nøye for å påvise mulig føtal abnormitet og for å evaluere maternale kobbernivåer i serum i løpet av svangerskapet. Dosen av trientin skal justeres slik at kobbernivåene i serum forblir i normalområdet. Siden kobber er nødvendig for riktig vekst og mental utvikling, kan det være nødvendig å utføre dosejusteringer for å unngå kobbermangel hos fosteret. Det er avgjørende med nøye overvåkning av pasienten (se pkt. 4.4).

Barn til mødre som behandles med trientin, skal overvåkes med tanke på serumverdiene av kobber og ceruloplasmin hvis det er relevant.

Amming

Begrensede kliniske data antyder at trientin ikke blir utskilt i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan imidlertid 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 behandlingen med trientin skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ukjent om trientin har en effekt på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Trientin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Det er vanlig at det forekommer kvalme ved den første behandlingen. Det kan noen ganger forekomme hudutslett. Duodenitt og alvorlig kolitt er rapportert. Det kan forekomme neurologisk forverring ved oppstarten av behandlingen.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor samsvarer med MedDRA-klassifikasjonen for organklasser (SOC og foretrukket terminologi). Frekvens er definert som: 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 utifra tilgjengelige data).

<i>MedDRA-database for organklasser</i>	<i>Bivirkning</i>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer:	Mindre vanlige: Anemi
	Mindre vanlige: Aplastisk anemi
	Mindre vanlige: Sideroblastisk anemi
Neurologiske sykdommer:	Mindre vanlige: Dystoni
	Mindre vanlige: Tremor
	Ikke kjent: Dysartri
	Ikke kjent: Muskelstivhet

	Ikke kjent: Nevrologisk forverring
Forstyrrelser i immunsystemet:	Ikke kjent: Lupuslignende syndrom
	Ikke kjent: Lupusnefritt
Gastrointestinale sykdommer:	Vanlige: Kvalme
	Ikke kjent: Kolitt
	Ikke kjent: Duodenitt
Hud- og underhudssykdommer:	Mindre vanlige: Utslett

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nevrologisk forverring er rapportert ved starten av behandlingen av Wilsons sykdom hos pasienter som behandles med kobberchelaterende legemidler, inkludert trientin, med symptomer som for eksempel dystoni, stivhet, tremor og dysartri (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Studien som inkluderte et begrenset antall barn i alderen 5 til 17 år ved starten av behandlingen, indikerte at frekvensen, typen og alvorlighetsgraden av bivirkninger hos barn forventes å være de samme som hos voksne.

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

Det er rapportert noen ganger om overdose av trientin. I tilfeller opptil 20 g trientinbase var det ingen tilsynelatende bivirkninger rapportert. En stor overdose på 40 g trientinbase resulterte i selvbegrensende svimmelhet og oppkast uten andre kliniske sekvenser eller signifikante biokjemiske avvik.

Ved overdosering bør pasienten observeres, passende biokjemisk analyse og symptomatisk behandling. Det er ingen motgift.

Kronisk overbehandling kan føre til kobbermangel og reversibel sideroblastisk anemi. Overbehandling og overflødig kobberfjerning kan overvåkes ved å bruke verdier av kobberutskillelse i urin og ikke-ceruloplasminbundet kobber. Nøye overvåking er nødvendig for å optimalisere dosen eller tilpasse behandlingen om nødvendig (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX12

Virkningsmekanisme

Trientin er et kobberselektivt chelaterende legemiddel som forsterker systemisk eliminasjon av divalent kobber ved å danne et stabilt kompleks som utskilles lett av nyrene. Trientin er et

chelaterende legemiddel med en polyaminlignende struktur, og kobberet chelateres ved å danne et stabilt kompleks med de fire nitrogenkomponentene i en planar ring. Den farmakodynamiske virkningen av trientin avhenger av stoffets kjemiske egenskaper mht. chelatering av kobber, og ikke av stoffets interaksjon med reseptorer, enzymssystemer eller eventuelle andre biologiske systemer som kan variere fra art til art. Trientin kan også chelatere kobber i gastrointestinaltraktus og dermed inhibere absorpsjonen av kobber.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Biotilgjengeligheten av trientin hos mennesker har ikke blitt fastslått. Basert på prekliniske data, absorpsjonsmekanismen og den høye «first pass»-effekten, forventes det at biotilgjengeligheten av trientin er lav og svært variabel etter oral administrering. Kliniske studier viste at trientin absorberes med t_{max} mellom 0,5 og 6 timer etter dosering hos friske frivillige og pasienter. Eksponering for trientin er svært variabel mellom pasientene, med en variasjon på opptil 60%.

Inntak av mat innen 30 minutter før administrering av trientin forsinket tiden til toppkonsentrasjoner med 2 timer, og reduserer omfanget av trientinabsorpsjon med ca. 45 %.

Distribusjon

Trientin har lav plasmaproteinbinding hos mennesker og er bredt distribuert i vev med relativt høye konsentrasjoner målt i lever, hjerte og nyrer hos rotte.

Biotransformasjon

Trientin acetyleres i to hovedmetabolitter, N(1)-acetyltrietyltetramin (MAT) og N(1),N(10)-diacetyltrietyltetramin (DAT). Kliniske data hos friske forsøkspersoner indikerer at plasmaeksponering for MAT-metabolitten er ca. 3 ganger høyere enn for uendret trientin, mens eksponering for DAT-metabolitten er noe lavere sammenlignet med trientin. Metabolittene for trientin har Cu-chelaterende egenskaper, men stabiliteten til disse Cu-kompleksene er lav grunnet introduksjonen av acetylgruppene. Kliniske data fra friske frivillige antyder at MAT- og DAT-metabolittene kun bidrar til chelaterende aktivitet i begrenset grad. Omfanget av i hvilken grad MAT og DAT påvirker den totale effekten av Trientine Waymade på kobbernivåer hos pasienter med Wilsons sykdom, er ikke fastslått.

Trientin metaboliseres ved hjelp av acetylering via spermidin/spermin N-acetyltransferase, og ikke via N-acetyltransferase 2.

Eliminasjon

Etter absorpsjon utskilles trientin og metabolittene raskt i urin, enten bundet til kobber eller ubundet. Den uabsorberte fraksjonen av oralt administrert trientin bindes til kobber i tarmene og elimineres via fekal ekskresjon.

Eliminasjonshalveringstiden for trientin er ca. 4 timer (gjennomsnittlig $t_{1/2}$ på $3,8 \pm 1,3$ timer målt ved steady state hos pasienter med Wilsons sykdom og $4,4 \pm 4,7$ timer målt etter en enkeltdose hos friske frivillige). Eliminasjonshalveringstidene for de to metabolittene var $14,1 \pm 3,7$ timer for MAT og $8,5 \pm 3,0$ timer for DAT etter en enkelt doseadministrering av trientin hos friske forsøkspersoner.

Spesielle populasjoner

Alder/kjønn/kroppsvekt

Data fra kliniske studier som er gjennomført hos voksne friske forsøkspersoner, indikerer at alder, kjønn og kroppsvekt ikke ser ut til å påvirke farmakokinetikken til trientin.

Etnisitet

Ingen farmakokinetisk analyse har blitt utført på interetniske forskjeller.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på en rekke studier av kardiovaskulær sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og embryoføtal utviklingstoksisitet.

Effekten i de prekliniske studiene var i stor grad konsekvent med induisert kobbermangel i plasma og lever hos dyr med tidligere normale kobbernivåer, og kan derfor være et resultat av den farmakologiske virkningen av trientin. De primære toksikologiske funnene som assosieres med trientin, og som generelt ble observert på tvers av alle de undersøkte artene, inkluderte redusert eller økt kroppsvekt, endrede elektrolytter i urin, lave kobbernivåer i plasma og diverse histopatologiske endringer i lungene (primært interstitiell pneumonitt). Alle effektene var reversible med unntak av lungefunnene, men dosenivåene der disse effektene ble observert, var langt høyere enn de som ble brukt i klinisk sammenheng. Det var også noe usikkerhet vedrørende forholdet til trientin, ettersom lungefunnene også ble observert hos de fleste kontrollhundene i den 26-ukers studien. Hos hunder ble ataksi, tremor, unormal gange og underaktivitet observert etter administrasjon av svært høye trientinnivåer. Det ble identifisert enkelte funksjonelle nevrologiske abnormiteter, spesielt hos sterkt rammede dyr, men det ble ikke observert relatert nerveskade. Elektrokardiografien var også uendret.

Hos drektige dyr avslørte høye doser med trientin som er forbundet med signifikante reduksjoner i serumkobber, en tidlig effekt på embryooverlevelse og en marginalt lavere fostervekt. Det var ingen holdepunkter for embryoføtal toksisitet ved lavere dosenivåer på tross av doserelaterte reduksjoner i serumkobber. Disse effektene ble kun observert ved eksponeringer som var tilstrekkelig høyere enn den maksimale humane eksponeringen, til å indikere lav relevans for klinisk bruk.

Ingen fertilitetsdata er tilgjengelig, men brunstsyklusen var uendret, og de reproduktive organene ble ikke identifisert som målorganer i toksisitetsstudier med gjentatt dosering.

OECD SIDS triethylenetetramine 2002 klassifiserer den gentoksiske profilen til trientin som lav prioritet/bekymring. Enkelte positive mutagenitetsdata in vitro ble oppnådd, men testsystemene in vivo viste ingen mutagen aktivitet. Det er hittil ikke utført langsiktige karsinogenitetsstudier hos dyr med trientin via oral administrasjonsvei, men via dermal administrasjonsvei var det ingen økning i kreftforekomsten over baseline. Det finnes videre holdepunkter som foreslår at trientin faktisk reduserer endogen DNA-skade i en stamme fra rotte (Long-Evans Cinnamon) som anses å representere en egnet modell av Wilsons sykdom. Dette antyder en redusert karsinogen risiko for pasienter med Wilsons sykdom som følge av trientinbehandling.

Trientindihydroklorid er et kjent irriterende stoff, spesielt for slimhinner, øvre luftveier og hud, og induserer hudsensibilisering hos marsvin, mus og mennesker (OECD SIDS triethylenetetramine 2002).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold:

Stearinsyre

Kapselskall:

Gelatin

Titandioksid (E171)

Trykkblekk:

Skjellakk

Svart jernoksid (E172)

Kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

24 måneder.

Etter anbrudd av flasken: 3 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalbeholderen. Hold flasken tett lukket og oppbevar tørkemiddelet silikagelen i flasken for å beskytte mot fuktighet.

IKKE spis tørkemiddelet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvite, høytetthetspolyetylen runde flasker som inneholder silikagel (tørkemiddel) i flasken, og lukket med en hvit polypropylen skruhet med induksjonsforsegling.

Pakningsstørrelse: 1 flaske med 100 harde kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Waymade B.V.

Herikerbergweg 88,

1101CM Amsterdam,

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

20-13826

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21.10.2022

10. OPPDATERINGSDATO

09.05.2025