

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mecastrin 2 mg depottablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depottablett inneholder 2 mg melatonin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver depottablett inneholder 90 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett.

Hvite til off-white, runde, bikonvekse tabletter. Diameter ca. $8,00 \pm 0,20$ mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Mecastrin er indisert som monoterapi til kortvarig behandling av primær insomnia 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 av Mecastrin hos barn i alderen 0 til 18 år har enda ikke blitt fastslått. Andre legemiddelformer/-styrker kan være mer hensiktsmessig for denne populasjonen. Tilgjengelige data beskrives i pkt. 5.1.

Nedsatt nyrefunksjon

Effekt av alle grader nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til melatonins er ikke studert. Forsiktighet bør utvises hvis melatonin administreres til pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ingen erfaring fra bruk av Mecastrin 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. Mecastrin anbefales derfor ikke til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte

Oral bruk. Tablettene skal svelges hele for å opprettholde depottablettenes egenskaper. Knusing eller tygging skal ikke brukes for å lette svelging.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Mecastrin kan forårsake døsighet. Legemidlet må derfor brukes med forsiktighet hvis det er sannsynlighet for at døsighet kan føre til sikkerhetsrisiko.

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

Mecastrin inneholder 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 inducere 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 inducerer ikke CYP1A-enzymet *in vitro* ved supratherapeutiske konsentrasjoner. Det er derfor lite sannsynlig at melatonins effekt på CYP1A-enzymet vil føre til signifikante interaksjoner mellom melatonin og andre virkestoffer.
- Metabolismen av melatonin blir hovedsakelig mediert av CYP1A-enzymet. Derfor er interaksjoner mellom melatonin og andre virkestoffer som en følge av effekten deres på CYP1A-enzymet, mulig.
- Forsiktighet bør utvises hos pasienter som får fluvoksamin. Fluvoksamin 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-metoksypсорalen (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.
- Sigarettøyking kan redusere melatoninnivået på grunn av induksjon av CYP1A2.
- Forsiktighet bør utvises hos pasienter som får østrogen (f.eks. prevensjonsmidler eller hormonerstatningsbehandling). Østrogen øker melatoninnivået ved å hemme metabolismen av CYP1A1 og CYP1A2.
- Hemmere av CYP1A2 som kinoloner kan føre til økt melatonineksponering.
- Indusere av CYP1A2 som karbamazepin og rifampicin kan føre til reduserte plasmakonsentrasjoner av melatonin.
- Det finnes mye dokumentasjon om 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 Mecastrin eller omvendt, er ikke studert.

Farmakodynamiske interaksjoner

- Alkohol må ikke inntas samtidig med melatonin, fordi det reduserer effekten til melatonin på søvn.
- Melatonin kan øke de sedative egenskapene til benzodiazepiner og benzodiazepinlignende hypnotika, 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 inntak. Samtidig administrasjon førte til ytterligere 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 omtakethet 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 svangerskapsforløp, 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 påvist i morsmelk hos mennesker, derfor utskilles sannsynligvis eksogen melatonin i morsmelk. Data fra dyremodeller, blant annet gnagere, sau, storfe og primater, antyder at melatonin overføres fra mordyret til fosteret via placenta eller i morsmelk. Kvinner som behandles med melatonin, anbefales derfor ikke å amme.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Mecastrin har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Mecastrin kan forårsake døsighet. Legemidlet må derfor brukes med forsiktighet hvis det er sannsynlighet for at døsighet kan føre til sikkerhetsrisiko.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Ved kliniske forsøk (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 versus 3,013 for melatonin). De vanligste bivirkningene var hodepine, nasofaryngitt, ryggsmerte og artralgi. Hos både melatonin- og placebogruppen ble disse registrert med frekvens vanlige i henhold til MedDRAs definisjon.

Bivirkningstabell

Det ble rapportert om følgende bivirkninger ved kliniske studier og fra spontan rapportering 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 med tilsvarende eller høyere frekvens enn placebo under kliniske studier, 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 ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasse			Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent (Kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

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, søvnløshet, 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 (RDS), dårlig søvnkvalitet, parestesi	
Øyesykdommer				Redusert synsskarphet, uklart syn, økt lakrimasjon	
Sykdommer i øre og labrynt				Vertigo posturalis, vertigo	
Hjertesykdommer				Angina pectoris, palpitasjoner	
Karsykdommer			Hypertensjon	Hetetokter	

Gastrointestinale sykdommer			Abdominale smerter, smerter i øvre del av abdomen, dyspepsi, sårdannelse i munnen, munntørrehet, kvalme	Gastroøsofageal refluks-sykdom, gastrointestinale lidelser, blemmer i munnens slimhinner, sårannelser på tungen, gastrointestinalt ubehag, oppkast, unormale tarmlyder, flatulens, hypersalivering, halitose, mageubehag, magelidelser, gastrisk lidelse, gastritt	
Sykdommer i lever og galleveier			Hyperbilirubinemi		
Hud- og underhudssykdommer			Dermatitt, nattesvette, pruritus, utslett, generalisert pruritus, tørr hud	Eksem, erytem, dermatitt på hender, psoriasis, generalisert 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, nokturni	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Menopausesymptomer	Priapisme, prostatitt	Galaktoré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Asteni, brystmerter	Fatigue, smerter, tørste	
Undersøkelser			Avvikende leverfunksjonstest, vektøkning	Økning i leverenzymmer, unormale nivåer av elektrolytter i blodet, avvikende 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 mildt til moderat alvorlige. Melatonin har blitt administrert ved daglige doser på 5 mg over 12 måneder i kliniske studier, 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.

Døsighet 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: N05CH01.

Melatonin er et hormon som forekommer naturlig, som produseres av pinealkjertelen, 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 forsøk 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 innkjøringstid 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 baseline innkjøringsperiode 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 melatonin-gruppen, 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 baseline innkjøringsperiode 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 melatonin-gruppen, sammenlignet med 15 % hos placebogruppen. Melatonin forkortet pasientenes rapporterte søvnlatens med 24,3 minutter versus 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.

Et randomisert klinisk tilleggssforsøk (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

En pediatrisk studie (n=125) med doser på 2, 5 eller 10 mg melatonin ved å ta flere minidepottabletter på 1 mg (alderstilpasset legemiddelform), med en to ukers innledende baseline-periode på placebo og en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert behandlingsperiode på 13 uker i parallellgrupper, påviste en forbedring i total søvntid (TST) etter 13 ukers dobbeltblind behandling. Deltakerne sov mer med aktiv behandling (508 minutter) sammenlignet med placebo (488 minutter).

Det var også en reduksjon i søvnlatens med aktiv behandling (61 minutter) sammenlignet med placebo (77 minutter) etter 13 ukers dobbeltblind 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 % 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 første-passasje-effekt med en anslått metabolisme ved første-passasje på 85 %. T_{max} oppstår etter 3 timer ved samtidig matinntak. 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 forsinket ($T_{max}=3,0$ t versus $T_{max}=0,75$ t) og lavere maksimal plasmakonsentrasjon ved samtidig inntak av mat ($C_{max}=1020$ pg/ml versus $C_{max}=1176$ pg/ml).

Distribusjon

Proteinbindingen *in vitro* av melatonin er omtrent 60 %. Melatonin bindes hovedsakelig til albumin, alfa1-syreglykoprotein og lipoproteiner med høy tetthet.

Biotransformasjon

Eksperimentelle data 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 virkemiddel).

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 alder. 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) versus 1200 pg/ml hos eldre (55–69), AUC-nivåer er rundt 3 000 pg*t/ml hos voksne versus 5 000 pg*t/ml hos eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

MT innehavers innsamlede data antyder at det ikke forekommer akkumulering av melatonin etter gjentatt dosering. Dette funnet er i overensstemmelse med den korte halveringstiden til melatonin hos mennesker. Nivåer målt 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 er tilsvarende de som ble funnet hos friske frivillige etter én enkelt dose med 2 mg melatonin.

Nedsatt leverfunksjon

Metabolismen av melatonin foregår hovedsakelig i leveren og derfor gir nedsatt leverfunksjon høyere endogene melatoninnivåer.

Melatoninnivåene i plasma hos pasienter med cirrhose økte signifikant 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 og gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser langt over maksimal human eksponering som indikerer liten klinisk relevans.

Karsinogenisitetstudie i rotte viste ingen effekt som kan være relevant for mennesker.

I studier for å undersøke reproduktiv toksikologi førte ikke oral administrasjon av melatonin hos gravide hunnmus, -rotter eller -kaniner til bivirkninger hos avkommet målt ved fosterets levedyktighet, avvik på 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 2 000 mg/dag hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat
Ammoniummetakrylatkopolymer
Talkum
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene leveres i eske med ugjennomsiktige blisterpakninger av PVC/PVDC/Alu eller Alu/Alu. Pakningen består av 7, 10, 20, 21, 24, 30, 36 eller 100 tabletter.

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

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11850

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24.08.2018

10. OPPDATERINGSDATO

11.02.2022