

4. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Mentixa, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

28399

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mentixa

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Mentixa 10 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg memantinhydrochlorid svarende til 8,31 mg memantin.

Mentixa 20 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg memantinhydrochlorid svarende til 16,62 mg memantin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 10 mg filmovertrukket tablet indeholder 51,45 mg lactosemonohydrat.

Hver 20 mg filmovertrukket tablet indeholder 102,90 mg lactosemonohydrat

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

Mentixa 10 mg filmovertrukne tabletter

Hvide, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med delekærv på den ene side (tabletlængde: 12,2-12,9 mm, tykkelse: 3,5-4,5 mm).

Tabletten kan deles i to lige store doser.

Mentixa 20 mg filmovertrukne tabletter

Hvide, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter (tabletlængde: 15,7-16,49 mm, tykkelse: 4,7-5,7 mm).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af patienter med moderat til svær Alzheimers sygdom.

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen bør iværksættes og overvåges af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af Alzheimers demens.

Dosering

Behandlingen bør kun påbegyndes, hvis patienten har en omsorgsperson til rådighed, som er villig til regelmæssigt at overvåge patientens lægemiddelindtagelse. Diagnosen skal stilles i henhold til gældende retningslinjer. Tolerance og dosering af memantin bør regelmæssigt vurderes, helst senest tre måneder efter behandlingsstart. Herefter bør den behandlingsmæssige fordel af memantin og patientens tolerabilitet regelmæssigt vurderes i henhold til gældende kliniske retningslinjer. Vedligeholdelsesbehandling kan fortsætte, så længe der er terapeutiske fordele, og patienten kan tåle memantinbehandlingen. Seponering bør overvejes, når der ikke længere er tegn på terapeutisk effekt, eller hvis patienten ikke kan tåle behandlingen.

*Voksne*

Dosistilpasning:

Den maksimale daglige dosis er 20 mg pr. dag. For at reducere risikoen for bivirkninger opnås vedligeholdelsesdosis ved en gradvis dosisøgning på 5 mg om ugen i de første 3 uger som følger:

1. uge (dag 1-7):

Patienten bør indtage en halv filmovertrukket 10 mg-tablet (5 mg) daglig i 7 dage.

2. uge (dag 8-14):

Patienten bør indtage en filmovertrukket 10 mg-tablet (10 mg) daglig i 7 dage.

3. uge (dag 15-21):

Patienten bør indtage halvanden filmovertrukne 10 mg-tabletter (15 mg) daglig i 7 dage.

Fra 4. uge:

Patienten bør indtage to filmovertrukne 10 mg-tabletter (20 mg) eller en filmovertrukket 20 mg-tablet daglig.

Vedligeholdelsesdosis:

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 20 mg daglig.

*Ældre*

På baggrund af de kliniske studier er den anbefalede dosis til patienter over 65 år 20 mg daglig (to 10 mg filmovertrukne tabletter en gang daglig eller en 20 mg filmovertrukket tablet en gang daglig), som beskrevet ovenfor.

*Pædiatrisk population*

Mentixa bør ikke anvendes til børn under 18 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) er dosisjustering ikke påkrævet. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min) er daglig dosis 10 mg pr. dag. Hvis 10 mg pr. dag er veltolereret efter mindst 7 dages behandling, kan dosis øges op til 20 mg pr. dag efter det almindelige dosistitreringsskema. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 5-29 ml/min) er daglig dosis 10 mg pr. dag.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Klasse A og Child-Pugh Klasse B) er dosisjustering ikke nødvendig. Der foreligger ikke tilgængelige data om brug af memantin hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Administration af Mentixa til patienter med svært nedsat leverfunktion frarådes.

Administration

Mentixa skal tages en gang daglig på samme tidspunkt hver dag. Tabletterne kan indtages uafhængigt af måltider.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Forsigtighed anbefales hos patienter, som lider af epilepsi, som tidligere har haft kramper, eller som er disponeret for epilepsi.

Samtidig brug af N-metyl-D-aspartat (NMDA)-antagonister såsom amantadin, ketamin eller dextromethorfan bør undgås. Disse forbindelser påvirker det samme receptorsystem som memantin, og derfor kan bivirkninger (hovedsageligt relaterede til centralnervesystemet (CNS)) indtræffe hyppigere og være mere udtalte (se også under punkt 4.5).

Visse faktorer, der kan forhøje urin-pH (se under punkt 5.2), kan nødvendiggøre omhyggelig monitorering af patienten. Disse faktorer omfatter drastiske ændringer i kosten, f.eks. fra en kødholdig til en vegetarisk kost, eller fra en kraftig indtagelse af alkaliserende buffere. Urin-pH kan også forhøjes ved tilstande med renal tubulær acidose (RTA) eller alvorlige urinvejsinfektioner med *Proteus* bacteria.

I de fleste kliniske forsøg blev patienter med nyligt myokardieinfarkt, ubehandlet kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA klasse III-IV) eller ukontrolleret hypertension ekskluderet. Som et resultat heraf er der kun en begrænset mængde data til rådighed, og patienter med disse tilstande skal overvåges nøje.

Lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

På grund af de farmakologiske virkninger og virkningsmekanismen for memantin kan følgende interaktioner forekomme:

* Virkemåden antyder, at virkningen af L-dopa, dopaminerge agonister og antikolinergika kan forstærkes ved samtidig behandling med NMDA-antagonister såsom memantin. Virkningen af barbiturater og neuroleptika kan blive reduceret. Samtidig administration af memantin og antispastika, dantrolen eller baklofen, kan modificere disses virkninger, og en dosisjustering kan være nødvendig.
* Samtidig brug af memantin og amantadin skal undgås på grund af risikoen for farmakotoksisk psykose. Begge forbindelser er kemisk beslægtede NMDA-antagonister. Det samme kan gøre sig gældende for ketamin og dextromethorphan (se også under punkt 4.4). Der findes en publiceret kasuistik, der også viser en mulig risiko ved kombination af memantin og phenytoin.
* Andre aktive stoffer såsom cimetidin, ranitidin, procainamid, quinidin, quinin og nikotin, der bruger samme renale kationiske transportsystem som amantadin, kan muligvis også have interaktion med memantin, hvilket kan medføre en risiko for forhøjede plasmaniveauer.
* Der er mulighed for en reduktion i serumkoncentrationen af hydrochlorthiazid (HCT), når memantin administreres sammen med HCT eller sammen med kombinationspræparater med HCT.
* Efter markedsføringen er der rapporteret enkeltstående tilfælde af stigninger i international normalized ratio (INR) hos patienter i samtidig behandling med warfarin. Selvom der ikke er påvist nogen årsagssammenhæng, tilrådes nøje overvågning af protrombintid eller INR hos patienter i samtidig behandling med orale antikoagulantia.

Der sås ingen relevante interaktioner mellem de aktive stoffer i memantin og glyburid/metformin henholdsvist donepezil i enkeltdosis farmakokinetiske (PK)-studier hos yngre, raske forsøgspersoner.

Der sås ingen relevant virkning af memantin på galantamins farmakokinetik i et klinisk studie med yngre, raske frivillige forsøgspersoner.

Memantin hæmmede ikke CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin indeholdende monoxygenase, epoxid hydrolase eller sulfatering *in vitro*.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller en begrænset mængde data for brugen af memantin hos gravide kvinder. Dyrestudier antyder en potentiel mulighed for intrauterin væksthæmning ved eksponeringsniveauer, der er identiske med eller lidt højere end human eksponering (se under punkt 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Memantin må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er tvingende nødvendigt.

Amning

Det vides ikke, om memantin udskilles i human modermælk, men i betragtning af stoffets lipofilicitet forventes dette at være tilfældet. Kvinder, der tager memantin, bør ikke amme.

Fertilitet

Der er ikke registreret uønskede virkninger af memantin i forbindelse med ikke-kliniske fertilitetsstudier hos hanner og hunner.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Moderat til svær Alzheimers sygdom nedsætter normalt evnen til at føre et motorkøretøj eller betjene maskiner. Derudover har Mentixa mindre til moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene en maskine, hvorfor ambulante patienter skal gøres opmærksom på at være særligt forsigtige.

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

I kliniske forsøg med 1.784 patienter i behandling med memantin for mild til svær demens og med 1.595 patienter i placebobehandling adskilte den generelle incidensrate for bivirkninger med memantin sig ikke fra placebobehandlingen, og bivirkningerne var som regel milde til moderate. De bivirkninger, der forekom oftest og med en højere incidens i memantin-gruppen end i placebogruppen, var svimmelhed (hhv. 6,3 % vs. 5,6 %), hovedpine (5,2 % vs. 3,9 %), forstoppelse (4,6 % vs. 2,6 %), somnolens (3,4 % vs. 2,2 %) og hypertension (4,1 % vs. 2,8 %).

Bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger i nedenstående tabel er indrapporteret i forbindelse med kliniske forsøg med memantin og efter markedsføring. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkningerne er opdelt efter organklassesystem med følgende betegnelser: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systenorganklasser** | **Frekvens** | **Bivirkning** |
| **Injektioner og parasitære sygdomme** | Ikke almindelig | Svampe­infektioner |
| **Immun**­**systemet** | Almindelig | Lægemiddelhypersensitivitet |
| **Psykiske forstyrrelser** | Almindelig | Somnolens |
| Ikke almindelig | Forvirring  Hallucinationer1 |
| Ikke kendt | Psykotiske reaktioner2 |
| **Nervesystemet** | Almindelig | Svimmelhed,  balance­forstyrrelser |
| Ikke almindelig | Unormal gang |
| Meget sjælden | Krampe­anfald |
| **Hjerte** | Ikke almindelig | Hjertesvigt |
| **Vaskulære sygdomme** | Almindelig | Hypertension |
| Ikke almindelig | Venetrombose/  Tromboembolisme |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Almindelig | Dyspnø |
| **Mave-tarm-kanalen** | Almindelig | Forstoppelse |
| Ikke almindelig | Opkastning |
| Ikke kendt | Pankreatitis2 |
| **Lever og galdeveje** | Almindelig | Forhøjet leverfunktionstest |
| Ikke kendt | Hepatitis |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations**­**stedet** | Almindelig | Hovedpine |
| Ikke almindelig | Træthed |

1Hallucinationer er hovedsageligt observeret hos patienter med svær Alzheimers sygdom.

2Enkeltstående tilfælde rapporteret efter markedsføringen.

Alzheimers sygdom er blevet sat i forbindelse med depression, selvmordsforestilling og selvmord.

Efter markedsføringen er disse hændelser rapporteret hos patienter i behandling med memantin.

**Indberetning af formodede bivirkninger**Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er kun begrænset erfaring med overdosering fra kliniske studier og efter markedsføring.

Symptomer

Relativt store overdoseringer (henholdsvis 200 mg og 105 mg/dag i 3 dage) har kun været forbundet med symptomer på enten træthed, svaghed og/eller diarré eller ingen symptomer. I tilfælde af overdosering med doser under 140 mg eller ukendt dosis har patienterne haft symptomer fra centralnervesystemet (forvirring, døsighed, somnolens, svimmelhed, agitation, aggression, hallucinationer og gangforstyrrelser) og/eller fra mave-tarmkanalen (opkastning og diarré).

I det alvorligste tilfælde af overdosering overlevede patienten en oral indtagelse af i alt 2.000 mg memantin med virkninger på centralnervesystemet (koma i 10 dage og senere diplopi og agitation). Patienten fik symptomatisk behandling og plasmaferese. Patienten kom sig uden varige følgetilstande.

I et andet tilfælde med stor overdosis overlevede patienten også og kom sig. Patienten havde fået 400 mg memantin oralt. Patienten havde symptomer fra centralnervesystemet såsom rastløshed, psykose, visuelle hallucinationer, pro-konvulsiv aktivitet, somnolens, sløvhed og bevidstløshed.

Behandling

I tilfælde af overdosering bør der anvendes symptomatisk behandling. Der findes ingen specifik modgift mod forgiftning eller overdosering. Der bør anvendes passende standardprocedurer for at fjerne det aktive stof, f.eks. ventrikeltømning, medicinsk kul (afbrydelse af potentiel enterohepatisk recirkulation), surgøring af urinen og forceret diurese.

Hvis der er tegn og symptomer på generel overstimulering af centralnervesystemet (CNS), skal det overvejes at give omhyggelig symptomatisk, klinisk behandling.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation**:** Psykoanaleptika, andre antidemenspræparater, ATC-kode: N 06 DX 01

Virkningsmekanisme

Ved neurodegenerativ demens er der meget der tyder på, at malfunktion af den glutamaterge neurotransmission, i særdeleshed ved NMDA-receptorer, både medvirker til, at symptomerne kommer til udtryk, og at sygdommen forværres.

Memantin er en ikke-kompetitiv, spændingsafhængig NMDA-receptorantagonist med moderat affinitet. Det modulerer virkningen af patologisk forhøjede toniske niveauer af glutamat, der kan medføre neuronal dysfunktion.

Klinisk virkning og sikkerhed

I et pivotal monoterapistudie med en patientpopulation, der led af moderat til svær Alzheimers sygdom (med en samlet Mini mental state examination (MMSE)-score ved baseline på 3 – 14), indgik i alt 252 ambulante patienter. Studiet viste en gavnlig effekt af memantinbehandlingen sammenlignet med placebo over en behandlingsperiode på 6 måneder (”observed cases analysis” for Clinician's interview based impression of change (CIBIC-plus): p=0,025; Alzheimer´s disease cooperative study – activities of daily living (ADCS-ADLsev): p=0,003; severe impairment battery (SIB): p=0,002).

I et pivotal monoterapistudie med memantin til behandling af mild til moderat Alzheimers sygdom (med en samlet MMSE-score ved baseline på 10 – 22) indgik 403 patienter. Hos patienterne behandlet med memantin sås en statistisk signifikant bedre virkning end hos patienterne behandlet med placebo på de primære effektmål: Alzheimer´s disease assessment scale *(*ADAS-cog) (p=0,003) og CIBIC-plus (p=0,004) i uge 24 (Last observation carried forward (LOCF)). I et andet monoterapistudie med mild til moderat Alzheimers sygdom blev i alt 470 patienter randomiseret (samlet MMSE-score ved baseline 11-23). I den prospektivt definerede primære analyse opnåedes der ikke statistisk signifikans på det primære effektmål i uge 24.

En metaanalyse af patienter med moderat til svær Alzheimers sygdom (med en samlet MMSE-score < 20) fra de seks fase III, placebokontrollerede studier af 6 måneders varighed (inkl. monoterapistudier og studier med patienter behandlet med fastdosis acetylkolinesterasehæmmere) viste, at memantin havde en statistisk signifikant virkning på de kognitive, globale og funktionelle domæner. Når patienterne havde fået konstateret en samtidig forværring i alle tre domæner, viste resultaterne en statistisk signifikant virkning af memantin hvad angår forebyggelse af forværring, eftersom dobbelt så mange placebobehandlede patienter som memantinbehandlede patienter frembød forværring i alle tre domæner (21 % vs. 11 %, p<0,0001).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Memantin har en absolut biotilgængelighed på ca. 100 %. Tmax er mellem 3 og 8 timer. Der er ikke noget der tyder på, at føde påvirker absorptionen af memantin.

Fordeling

Daglige doser på 20 mg giver steady-state-plasmakoncentrationer for memantin på mellem 70 og 150 ng/ml (0,5 - 1 μmol) med store interindividuelle variationer. Ved indgivelse af daglige doser på 5 til 30 mg udregnedes en gennemsnitlig (cerebrospinalvæske) CSF/serumværdi på 0,52. Distributionsvolumen er ca. 10 l/kg. Omkring 45 % af memantin bindes til plasmaproteiner.

Biotransformation

Hos mennesket er ca. 80 % af det cirkulerende memantin-relaterede materiale til stede som modersubstans. Humane hovedmetabolitter er N-3,5-dimethyl-gludantan, den isomeriske blanding af 4- og 6-hydroxy-memantin og 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantan. Ingen af disse metabolitter udviser NMDA-antagonistisk aktivitet. *In vitro* er der ikke fundet nogen cytokrom P450-metabolisme.

I et studie med oral indgivelse af 14C-memantin blev gennemsnitligt 84 % af dosis udskilt inden for 20 dage, mere end 99 % blev udskilt via nyrerne.

Elimination

Memantin har en monoeksponentiel elimination med en terminal t½ på 60 til 100 timer.

Hos frivillige forsøgspersoner med normal nyrefunktion er den totale clearance (Cltot)

170 ml/min/1,73 m2, og en del af den totale renale clearance opnås ved tubulær sekretion. Omsætningen i nyrerne involverer også tubulær reabsorption, der sandsynligvis medieres af katione transportproteiner. Den renale eliminationsrate for memantin kan, under alkaliske urinforhold, reduceres med en faktor på 7 til 9 (se under punkt 4.4). Alkalisering af urin kan skyldes drastiske ændringer i kosten, f.eks. fra en kødholdig til en vegetarisk kost eller fra en kraftig indtagelse af alkaliserende gastriske buffere.

Linearitet/non-linearitet

Studier hos frivillige forsøgspersoner har vist en lineær farmakokinetik i doser mellem 10 og 40 mg.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ved en dosis af memantin på 20 mg pr. dag svarer CSF-niveauerne til ki-værdien (ki = hæmningsfaktor) for memantin, som er 0,5 μmol i den humane frontale cortex.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I kortidsstudier på rotter har memantin ligesom andre NMDA-antagonister kun induceret neuronal vakuolisering og nekrose (Olney-læsioner) efter doser, der medfører meget høje maksimale serumkoncentrationer. Ataksi og andre non-kliniske tegn er indtruffet før vakuolisering og nekrose. Da virkningerne hverken er blevet observeret i langtidsstudier hos gnavere eller hos ikke-gnavere, er den kliniske relevans af disse observationer ukendt.

I toksicitetsstudier med gentagen dosis var der modstridende observationer af okulære forandringer hos gnavere og hunde, men ikke hos aber. Specifikke oftalmoskopiske undersøgelser i kliniske studier med memantin afslørede ingen okulare forandringer.

Phospholipidose i pulmonale makrofager på grund af akkumulation af memantin i lysosomer blev observeret hos gnavere. Denne virkning kendes fra andre aktive stoffer med kationiske amfifile egenskaber. Der er en mulig sammenhæng mellem denne akkumulation og den vakuolisation, der observeredes i lunger. Denne virkning blev kun observeret ved høje doser hos gnavere. Den kliniske relevans af disse observationer er ukendt.

Der er ikke observeret nogen genotoksicitet efter afprøvning af memantin ved standardstudier. Der var ingen tegn på karcinogent potentiale i livstidsstudier på rotter og mus. Memantin var ikke teratogent hos rotter og kaniner, selv ved maternale toksiske doser, og der blev ikke noteret nogen bivirkninger af memantin i forbindelse med fertilitet. Hos rotter noteredes en føtal vækstreduktion ved eksponeringsniveauer, der var identiske med eller lidt højere end ved human eksponering.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Kolloid, vandfri silica

Talcum (E533b)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1)

Natriumlaurilsulfat

Polysorbat 80

Talcum (E553b)

Triacetin

Simeticonemulsion (indeholder dimeticon; kolloid silica; macrogolstearylether; hydrogenperioxid; sorbinsyre; vand)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

*HDPE tabletbeholder:*

Holdbarhed efter første åbning af beholderen er 3 måneder. Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister (PVC/PVDC-Alu-folie), pakket i æsker.

Pakningsstørrelser: 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100 og 112 stk.

Polyethylen (HDPE) tablet beholder med en forsegling af polypropylen, der viser, om den er brudt: 100 filmovertrukne tabletter, i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA d.d. Novo mesto

Smarjeska cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

10 mg: 50866

20 mg: 50867

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. januar 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. december 2023