

 3. januar 2019

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Nicovel Fruit, medicinsk tyggegummi**

1. **D.SP.NR.**

 28005

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Nicovel Fruit

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Nicovel Fruit 2 mg: Hvert tyggegummi indeholder 2 mg nicotin som nicotinresinat.

Nicovel Fruit 4 mg: Hvert tyggegummi indeholder 4 mg nicotin som nicotinresinat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert Nicovel Fruit 2 mg medicinsk tyggegummi indeholder:

Butylhydroxytoluen op til 0,5 mg

Maltitol 188 mg

Sorbitol 225 mg

Hvert Nicovel Fruit 4 mg medicinsk tyggegummi indeholder:

Butylhydroxytoluen op til 0,5 mg

Maltitol 188 mg

Sorbitol 211 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

 Medicinsk tyggegummi

Hvidt til gulligt tyggegummi med en let konveks, rektangulær form og en omtrentlig størrelse på 18×12×5 mm.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

Nicotin er indiceret til behandling af tobaksafhængighed gennem lindring af nicotintrang og abstinenssymptomer (se pkt. 5.1), hvorved rygestop eller midlertidig reduktion af rygningen lettes hos rygere, som er motiverede for at stoppe med at ryge. Permanent tobaksafvænning er det endelige mål.

Nicovel Fruit er indiceret til voksne.

Råd og støtte vil normalt forbedre succesraten.

* 1. **Dosering og indgivelsesmåde**

 Dosering

Styrken af tyggegummiet bør vælges baseret på brugerens afhængighed af nicotin. Ved lav nicotinafhængighed er 2 mg tyggegummi indiceret. Ved høj nicotinafhængighed (FTND ≥ 6 eller rygning af 20 cigaretter eller mere om dagen) eller tidligere manglende succes med 2 mg, er 4 mg tyggegummi indiceret.

Initialt kan der tages ét stykke tyggegummi hver 1-2 time. I de fleste tilfælde vil 8-12 stykker tyggegummi om dagen være tilstrækkeligt. Den maksimale daglige dosis til rygestop er 24 stykker tyggegummi. Til rygereduktion ved brug mellem perioder med rygning er den maksimale daglige dosis 24 stykker tyggegummi på 2 mg eller 12 stykker tyggegummi på 4 mg.

*Pædiatrisk population*

Nicovel Fruit tyggegummi bør ikke bruges af børn under 18 år, medmindre det er ordineret af lægen.

Sikkerhed og virkning af Nicovel Fruit tyggegummi hos børn under 18 år er ikke klarlagt.

Administration

*Voksne og ældre*

Hvert Nicovel Fruit tyggegummi skal tygges langsomt med pauser i ca. 30 minutter. Nicovel Fruit skal tygges, indtil der mærkes en stærk smag eller en let prikkende fornemmelse. Hold op med at tygge og lad tyggegummiet hvile mellem kinden og gummen, indtil smagen og den prikkende fornemmelse aftager. Tyg igen langsomt, og gentag tyggerutinen.

Brugeren bør ikke spise eller drikke under brugen af tyggegummiet. Drikke, som sænker pH-værdien i munden, f.eks. kaffe, frugtjuice eller sodavand, kan reducere absorptionen af nicotin fra mundhulen. For at opnå den maksimale absorption af nicotin, bør sådanne drikkevarer undgås i op til 15 minutter før brug af tyggegummiet.

*Rygestop*

Behandlingens varighed er individuel. Normalt bør behandlingen fortsætte i mindst 3 måneder. Derefter bør antallet af anvendt tyggegummi gradvist reduceres. Behandlingen bør seponeres, når dosis er reduceret til 1‑2 stykker tyggegummi om dagen. Regelmæssig brug af Nicovel Fruit tyggegummi i mere end 6 måneder anbefales generelt ikke. I nogle tilfælde kan en længere behandlingsperiode være nødvendig for at undgå tilbagefald. Eventuelle overskydende stykker tyggegummi bør beholdes, idet rygetrangen pludselig kan opstå. Hvis rygestoppet ikke er opnået efter 6 måneder, bør der søges professionel rådgivning.

Råd og støtte kan forbedre chancen for succes.

*Rygereduktion*

Nicovel Fruit tyggegummi bruges mellem perioder med rygning for at forlænge de røgfri intervaller og reducere rygning så meget som muligt. Antallet af cigaretter bør gradvist erstattes af Nicovel Fruit tyggegummi. Hvis der ikke er opnået en reduktion på mindst 50 % i antallet af cigaretter om dagen efter 6 uger, bør der søges professionel rådgivning.

Der bør gøres et forsøg på at holde op med at ryge, så snart rygeren er motiveret, dog senest 4 måneder efter påbegyndt behandling. Derefter bør antallet af tyggegummi gradvist reduceres, for eksempel ved at nedsætte forbruget med et stykke tyggegummi for hver 2-5 dage.

Der bør søges professionel rådgivning, hvis det ikke har været muligt at foretage et seriøst forsøg på rygeophør inden for 4 måneder. Regelmæssig brug af Nicovel Fruit tyggegummi i mere end 6 måneder anbefales generelt ikke.

Nogle eksrygere kan kræve en længere behandlingsperiode for at undgå tilbagefald. Eventuelle overskydende stykker tyggegummi bør beholdes, idet rygetrangen pludselig kan opstå.

Råd og støtte kan forbedre chancen for succes.

* 1. **Kontraindikationer**

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

Nicovel Fruit tyggegummi bør ikke anvendes af ikke-rygere.

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Fordelene ved rygestop opvejer eventuelle risici forbundet med korrekt administreret nikotinsubstitutionsbehandling.

En læge bør foretage en risk/benefit-vurdering for patienter, der lider af følgende tilstande:

* *Kardiovaskulær sygdom: Afhængige rygere med nyligt hjerteinfarkt, ustabil eller forværret angina, inklusive Prinzmetals angina, alvorlige hjertearytmier, ukontrolleret hypertension eller nylig cerebrovaskulær hændelse* bør tilskyndes til rygestop ved hjælp af ikke-farmakologisk behandling (f.eks. rådgivning). Hvis dette mislykkes, kan behandling med Nicovel Fruit tyggegummi overvejes, men sikkerhedsdata for denne patientgruppe er begrænset, og behandlingen bør kun påbegyndes under nøje lægekontrol.
* *Diabetes mellitus:* Patienter med diabetes mellitus bør rådes til at overvåge deres blodsukkerniveauer mere nøje end sædvanligt, når rygningen er ophørt og NRT initieres, da reduktion i nicotininduceret katekolaminfrigørelse kan påvirke kulhydratmetabolismen.
* *Allergiske reaktioner:* Risiko for angioødem og urticaria.
* *Nedsat nyre- og leverfunktion:* Anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion og/eller svært nedsat nyrefunktion, da clearance af nicotin eller dets metabolitter kan nedsættes med potentiale for øgede bivirkninger.
* *Fæokromocytom og ukontrolleret hypertyreose:* Anvendes med forsigtighed hos patienter med ukontrolleret hypertyreose eller fæokromocytom, da nicotin forårsager frigivelse af katekolaminer.
* *Gastrointestinal lidelse*: Sunket nicotin kan forværre symptomerne hos patienter, som lider af øsofagit, gastriske eller peptiske mavesår, og orale NRT-præparater bør anvendes med forsigtighed ved disse tilstande.

Rygere, der har tandprotese, kan opleve problemer med at tygge Nicovel Fruit. Tyggegummi kan klæbe fast til og i sjældne tilfælde beskadige tandproteser og tandbroer.

*Overført afhængighed:* Der kan opstå overført afhængighed, men den er både mindre skadelig og lettere at bryde end rygeafhængighed.

*Rygestop:* Polycykliske aromatiske kulbrinteforbindelser i tobaksrøg fremmer metaboliseringen af lægemidler, som metaboliseres af CYP 1A2 (og muligvis af CYP 1A1). Når en ryger holder op med at ryge, kan det resultere i en lavere metabolisme og en efterfølgende stigning i blodkoncentrationen af sådanne lægemidler. Dette har potentiel klinisk betydning for produkter med et snævert terapeutisk vindue, f.eks. teofyllin, tacrin, clozapin og ropinirol.

Plasmakoncentrationen af andre lægemidler, som delvis metaboliseres af CYP1A2, f.eks. imipramin, olanzapin, clomipramin og fluvoxamin, kan også øges ved rygestop, selv om data til støtte herfor mangler, og den mulige kliniske betydning af denne virkning for disse lægemidler er ukendt. Begrænsede data indikerer, at metaboliseringen af flecainid og pentazocin også kan induceres af rygning.

Hjælpestoffer:

Tyggegummiet indeholder maltitol og sorbitol. Patienter med hereditær fructoseintolerans (HFI) bør ikke tage/få dette lægemiddel.
Den additive virkning af samtidig administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol i kosten (eller fructose) bør tages i betragtning.

Indholdet af sorbitol i lægemidler til oral brug kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig.

Tyggegummiet indeholder butylhydroxytoluen, som kan forårsage lokale hudreaktioner (f.eks. kontaktdermatitis) og lokal irritation af slimhinderne i munden.

*Pædiatrisk population:*

Nicotindoser, som kan tåles af voksne og unge rygere, kan forårsage alvorlig forgiftning hos små børn og kan få dødelig udgang. Produkter, der indeholder nicotin, bør ikke efterlades, hvor de kan misbruges, håndteres eller indtages af børn, se pkt. 4.9.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Ingen klinisk relevante interaktioner mellem nicotinerstatningsbehandling og andre lægemidler er blevet endeligt fastlagt. Nicotin kan dog muligvis øge de hæmodynamiske virkninger af adenosin, f.eks. forhøjet blodtryk og hjertefrekvens, og ligeledes øget smertereaktion (brystsmerter af angina pectoris-typen) fremkaldt af adenosinadministration, (se pkt. 4.4).

* 1. **Graviditet og amning**

*Fertile kvinder/kontraception til mænd og kvinder*

I modsætning til de velkendte skadelige virkninger af rygning på human konception og graviditet er virkningerne af nicotinsubstitutionsbehandling ukendte. Så selvom det til dato ikke er fundet nødvendigt med specifikke råd omkring anvendelse af prævention til kvinder, er det mest fornuftige råd til kvinder, der ønsker at blive gravide, at de skal lade være med at ryge og heller ikke benytte nicotinsubstitutionsbehandling.

Mens rygning kan have negative virkninger på fertiliteten, er der ingen beviser for at særlig prævention er påkrævet under nicotinsubstitutionsbehandling til mænd.

*Graviditet*

Rygning under graviditeten er forbundet med risici såsom intrauterin væksthæmning, for tidlig fødsel eller dødfødsel. At holde op med at ryge er den allermest effektive metode til at forbedre helbredet for både den gravide ryger og hendes barn. Jo tidligere rygestoppet sker, jo bedre.

Nicotin passerer over til fosteret og påvirker dets åndedrætsbevægelser og kredsløb. Effekten på kredsløbet er dosisafhængig.

Derfor bør gravide rygere altid rådes til at holde helt op med at ryge uden brug af nicotinerstatningsbehandling. Risikoen ved fortsat rygning kan udgøre en større fare for fosteret sammenlignet med brugen af nicotinerstatningsprodukter i et overvåget rygestopprogram. Stærkt afhængige gravide rygeres brug af Nicovel Fruit bør kun initieres efter vejledning fra lægen.

*Amning*

Nicotin passerer frit ind i modermælken i mængder, som kan påvirke barnet selv ved terapeutiske doser. Derfor bør Nicovel Fruit undgås under amning. Hvis rygestop ikke kan opnås, bør brugen af Nicovel Fruit af ammende rygere kun initieres efter vejledning fra lægen. Kvinder bør kun bruge produktet lige efter amning.

*Fertilitet*

Rygning øger risikoen for infertilitet hos kvinder og mænd. *In-vitro* studier har vist, at nicotin kan påvirke menneskers sædkvalitet negativt. Forringet sædkvalitet og nedsat fertilitet er blevet observeret hos rotter.

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Nicovel Fruit påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

* 1. **Bivirkninger**

*Effekter af rygestop*

Uanset de anvendte midler er der en række kendte symptomer forbundet med rygestop. Disse omfatter følelsesmæssige og kognitive effekter som dysfori eller nedtrykt stemning, søvnløshed, irritabilitet, frustration eller vrede, angst, koncentrationsbesvær og rastløshed eller utålmodighed. Der kan også være fysiske effekter såsom nedsat hjerterytme, øget appetit eller vægtøgning, svimmelhed eller presyncopale symptomer, hoste, forstoppelse, gingival blødning eller aftøs ulceration eller nasopharyngitis. Derudover, og af klinisk betydning, kan nicotintrang resultere i stor rygetrang.

*Bivirkninger*

Nicovel Fruit kan forårsage bivirkninger, som svarer til dem, der er forbundet med nicotin administreret på anden vis. De fleste bivirkninger rapporteret af patienter opstår sædvanligvis i de første 3-4 uger efter påbegyndt behandling. Bivirkningerne af nicotintyggegummi skyldes primært forkert tyggeteknik eller de farmakologiske virkninger af nicotin, som er dosisafhængige.
Irritation i mund og hals kan opleves, men de fleste patienter vænner sig til det ved fortsat brug.

I nedenstående tabel er alle bivirkninger klassificeret i henhold til systemorganklasse og hyppighed.

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).

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** |
| **Immunsystemet** |
| Almindelig | Hypersensitivitet |
| Ikke kendt | Anafylaktisk reaktion |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| Ikke almindelig | Unormale drømme |
| **Nervesystemet** |
| Meget almindelig | Hovedpine |
| Almindelig | Dysgeusi, paræstesi |
| **Øjne** |
| Ikke kendt | Sløret syn, øget tåreflåd |
| **Hjerte** |
| Ikke almindelig | Palpitationer, takykardi |
| Sjælden | Atrieflimren |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Ikke almindelig | Rødmen, hypertension |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Meget almindelig | Hoste, irritation i halsen, hikke |
| Ikke almindelig | Bronkospasme, dyspnø, dysfoni, tilstoppet næse, nysen, spænding i halsen, orofaryngeale smerter |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Meget almindelig | Kvalme |
| Almindelig | Opkastning, abdominalsmerter, flatulens, diarré, mundtørhed, dyspepsi, øget spytsekretion, stomatit |
| Ikke almindelig | Eruktation, glossitis, blærer i mundhulen og eksfoliation, oral paræstesi |
| Sjælden | Dysfagi, oral hypæstesi, opkastningsfornemmelser |
| Ikke kendt | Halstørhed, gastrointestinalt ubehag, læbesmerter |
| **Hud og subkutane væv** |
| Ikke almindelig | Urticaria, hyperhidrose, pruritus, udslæt |
| Ikke kendt | Erytem |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Ikke almindelig | Smerter i kæbemusklerne |
| Ikke kendt | Muskelspænding i kæben |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Almindelig | Brændende følelse, træthed |
| Ikke almindelig | Asteni, brystsmerte og ubehag i brystet, utilpashed |
| Sjælden | Allergiske reaktioner såsom angioødem |

Visse symptomer som f.eks. svimmelhed, hovedpine og søvnforstyrrelser kan være relateret til abstinenssymptomer forbundet med rygeafholdenhed. Øget hyppighed af aftøs ulcus kan opstå efter rygeafholdenhed. Årsagssammenhængen er uklar.

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)

E-mail: dkma@dkma.dk.

* 1. **Overdosering**

 Symptomer på overdosering af nicotin kan opstå hos patienter med lavt indtag af nicotin før behandlingen, eller hvis andre nicotinkilder benyttes samtidigt.

Symptomer på overdosering er de samme som ved akut nicotinforgiftning og omfatter kvalme, opkast, spytsekretion, mavesmerter, diarré, svedtendens, hovedpine, svimmelhed, forstyrret hørelse og markant svaghed. Ved høje doser kan disse symptomer efterfølges af hypotension, svag og uregelmæssig puls, åndedrætsbesvær, prostration, kredsløbskollaps og generaliserede kramper.

Nicotindoser, som kan tåles af voksne rygere under behandling, kan forårsage alvorlige forgiftningssymptomer hos små børn og kan få dødelig udgang. Mistanke om nicotinforgiftning hos et barn bør betragtes som en medicinsk nødsituation og behandles omgående.

Behandling af overdosering: Nicotinindtagelsen skal øjeblikkeligt stoppe, og patienten skal behandles symptomatisk. Aktivt kul reducerer den gastrointestinale absorption af nicotin.

* 1. **Udlevering**

 HF

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: N07BA01: Midler mod nicotinafhængighed.

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

 Nicotin, som er hovedalkaloidet i tobaksprodukter, er en nicotinreceptoragonist i det perifere og centrale nervesystem og har en udtalt effekt på centralnervesystemet og hjerte-kar-systemet.

Pludseligt ophør med brugen af tobaksprodukter efter en længere periode med daglig brug kan resultere i et karakteristisk abstinenssyndrom, som omfatter fire eller flere af følgende symptomer: Dysfori eller nedsat stemningsleje, søvnløshed, irritabilitet, frustration eller vrede, angst, koncentrationsbesvær, rastløshed eller utålmodighed, nedsat hjertefrekvens, øget appetit eller vægtforøgelse. Rygetrang, der anerkendes som et klinisk relevant symptom, er også en vigtig del af abstinenssymptomerne i forbindelse med rygestop.

Kliniske undersøgelser har vist, at nicotinerstatningsprodukter kan hjælpe rygere med at holde op med at ryge.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Mængden af frigjort nicotin, som absorberes fra et nicotintyggegummi, afhænger af mængden af nicotin, som frigøres i mundhulen, og den mængde, som synkes. Størstedelen af det frigjorte nicotin absorberes via mundens slimhinder. Den systemiske biotilgængelighed af sunket nicotin er lavere på grund af førstepassage-elimination. De høje og hastigt stigende nicotinkoncentrationer, som observeres efter rygning, forekommer sjældent ved behandling med tyggegummiet.

Normalt frigøres der ca. 1,4 mg nicotin fra et 2 mg tyggegummi, og ca. 3,4 mg nicotin fra et 4 mg tyggegummi. Maksimal blodkoncentration opnås efter 30 minutters tygning og er derpå sammenlignelig med den koncentration, der opstår 20-30 minutter efter rygning af en cigaret af middelstyrke.

Fordeling

Fordelingsvolumen efter intravenøs administration af nicotin er ca. (2-)3 l/kg. Nicotins plasmaproteinbinding er mindre end 5 %. Andre sygdomme eller samtidig brug af andre lægemidler, som påvirker niveauet af plasmaproteiner, forventes ikke at have nogen signifikant virkning på nicotins kinetik.

Biotransformation

Nicotin metaboliseres hovedsageligt i leveren, og plasmaclearance er gennemsnitligt ca. 70 l/time. Nicotin metaboliseres også i nyrer og lunger. Der er identificeret over 20 metabolitter, som alle anses for at være mindre aktive end nicotin. Den primære metabolit i nicotin er kotinin, som har en halveringstid på 15-20 timer, og som giver plasmakoncentrationer, der er ca. 10 gange højere end nicotin.

Elimination

De vigtigste metabolitter i urin er kotinin (15% af dosis) og trans-3-hydroxykotinin (45% af dosis). Ca. 10% af nicotinen udskilles uomdannet i urinen. Op til 30% af nicotinen kan udskilles i urinen ved øget diurese og forsuring af urinen under pH 5. Halveringstiden for nicotin er ca. 2 timer.

Særlige patientgrupper

Svært nedsat nyrefunktion formodes at have indflydelse på den totale clearance af nicotin. Nicotins farmakokinetik er ikke påvirket hos cirrotiske patienter med let nedsat leverfunktion (Child score 5) og nedsat hos patienter med levercirrose med moderat nedsat leverfunktion (Child score 7). Der er observeret øgede nicotinniveauer hos rygende hæmodialysepatienter.

En mindre reduktion af den totale nicotinclearance er blevet påvist hos raske, ældre brugere. En justering af dosis er dog ikke nødvendig.

Der er ikke observeret forskelle i nicotinkinetikken mellem mænd og kvinder.

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

 In vitro-genotoksicitetsundersøgelser af nicotin har givet overvejende negative resultater. Der er visse tvetydige resultater, når der testes ved høje nicotinkoncentrationer.

In vivo-test af genotoksicitet har været negative.

Dyreforsøg har vist, at eksponering for nicotin resulterer i reduceret fødselsvægt, reduceret størrelse af kuld og reduceret overlevelse af afkommet.

Resultater af karcinogenicitetsundersøgelser giver ikke noget klart bevis for en tumorigen virkning af nicotin.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

*Kerne:*

Gummibase (som indeholder butylhydroxytoluen (E321))

Calciumcarbonat

Sorbitol (E420)

Natriumcarbonat, vandfri

Natriumhydrogencarbonat

Saccharin (E954)

Acesulfamkalium (E950)

Levomenthol

Flydende citronsmag nr. 2

Flydende mangosmag

Pulver med citronsmag

Talcum

*Filmovertræk:*

Maltitol (E965)

Akaciegummi

Titandioxid (E171)

Acesulfamkalium (E950)

Levomenthol

Flydende citronsmag nr. 2

Flydende mangosmag

Carnaubavoks

* 1. **Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

36 måneder.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale blisterpakning.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 PVC/PVdC/aluminium- eller PVC/PE/PVdC/aluminium-blisterpakninger i papæsker:

Pakningsstørrelser:

2, 10, 12, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 70, 72, 80, 84, 90, 96, 100, 108, 110, 120, 150, 192, 200, 204, 210, 300, 408, 492, 500, 504

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 2 mg: 49421

4 mg: 49422

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 1. august 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. januar 2019