

 30. maj 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Nocdurna, frysetørrede tabletter**

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

 29761

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Nocdurna

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Én frysetørret tablet indeholder desmopressinacetat svarende til 25 eller 50 mikrogram desmopressin.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Frysetørrede tabletter.

 Nocdurna 25 mikrogram:

 Hvid, rund, frysetørret tablet på ca. 12 mm præget med 25 på den ene side.

 Nocdurna 50 mikrogram:

 Hvid, rund, frysetørret tablet på ca. 12 mm præget med 50 på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Nocdurna er indiceret til symptomatisk behandling af nykturi, hos voksne, grundet idiopatisk natlig polyuri (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

 Dosering

* Kvinder: 25 mikrogram daglig, én time før sengetid, administreret sublingualt uden vand.
* Mænd: 50 mikrogram daglig, én time før sengetid, administreret sublingualt uden vand.

 En dosisøgning af dette produkt anbefales ikke til ældre patienter ≥ 65 år.

 Hvis en højere dosis overvejes for patienter under 65 år, ved tilfælde af utilstrækkelig effekt af Nocdurna, bør et andet desmopressin frysetørret tablet produkt anvendes (Se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

 Såfremt der optræder tegn eller symptomer på væskeretention og/eller hyponatriæmi (hovedpine, kvalme/opkastning, vægtøgning og i alvorlige tilfælde kramper), bør behandlingen afbrydes og genovervejes. Når behandlingen genstartes, skal et begrænset væskeindtag overholdes og serum natrium niveauet monitoreres (se pkt. 4.4).

 Nocdurna bør seponeres, hvis serum natrium niveauet falder til under den nedre grænse for normalområdet (135 mmol/l).

 *Særlige populationer*

 *Ældre patienter (65 år og ældre)*

 Ældre patienter har en øget risiko for at udvikle hyponatriæmi med desmopressin behandlingen og kan også have nedsat nyrefunktion. Der bør derfor udvises forsigtighed i denne aldersgruppe og daglige doser over 25 mikrogram for kvinder og 50 mikrogram for mænd bør ikke anvendes. Før initiering af behandlingen hos ældre patienter skal serum natrium være inden for normalområdet i den første uge (4-8 dage efter initiering) og igen efter en måned. Nocdurna bør seponeres, hvis serum natrium niveauet falder under den nedre grænse for normalområdet (se pkt. 4.4). Fortsat behandling bør nøje overvejes hos ældre patienter, som ikke viser tegn på terapeutisk effekt efter 3 måneder.

 *Patienter med nedsat nyrefunktion*

 Nocdurna er kontraindiceret hos patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

 *Patienter med nedsat leverfunktion*

 Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

 *Pædiatrisk population*

 Det er ikke relevant at anvende Nocdurna hos den pædiatriske population til indikationen symptomatisk behandling af nykturi grundet idiopatisk natlig polyuri.

 Administration

 Nocdurna placeres under tungen, hvor den opløses, indtagelse af vand er unødvendig.

 Samtidig indtagelse af føde kan reducere styrken og varigheden af den antidiuretiske effekt ved lave doser af desmopressin (se pkt. 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Habituel og psykogenetisk polydipsi (resulterende i en urinproduktion på over 40 ml/kg/24 timer).
* Aktuel eller tidligere kendt eller mistanke om hjerteinsufficiens eller andre tilstande forbundet med væskeretention, der kræver behandling med diuretika.
* Moderat og alvorlig renal insufficiens (kreatininclearance < 50 ml/min)
* Kendt hyponatriæmi
* SIADH - en tilstand med uhensigtsmæssig høj ADH produktion.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Patienter, især ældre, bør få foretaget en klinisk undersøgelse og konsultation, inden behandlingen med Nocdurna påbegyndes, da natlige polyuri kan være et symptom på kardiovaskulære eller andre medicinske tilstande, der er forbundet med væskeretention. Hvis der er mistanke om sådanne samtidige tilstande, anbefales behandlingen med desmopressin ikke (se også pkt. 4.3).

 Væskeindtaget skal begrænses til mindst muligt i perioden fra 1 time før til mindst 8 timer efter administration. Behandling uden samtidig begrænset væskeindtag kan føre til forlænget væskeretention og/eller hyponatriæmi med eller uden samtidige advarselstegn og symptomer (hovedpine, kvalme/opkastning, vægtøgning og i alvorlige tilfælde kramper).

 Ældre patienter med serum natrium i den lave ende af normalområdet kan have en øget risiko for hyponatriæmi. Patienter på 65 år og ældre skal monitoreres for deres serum natrium før initiering af behandlingen, i den første uge af behandlingen (4-8 dage) og igen en måned efter behandlingens start (se pkt. 4.2).

 Ved en dosis på 50 mikrogram kan kvinder have en øget risiko for hyponatriæmi sammenlignet med mænd (se pkt. 5.1). Det er derfor vigtigt, at de kønsspecifikke dosisanbefalinger overholdes.

 Nocdurna bør seponeres, hvis serum natrium niveauet falder til under den nedre grænse af normalområdet.

 Desmopressin bør anvendes med forsigtighed til patienter med tilstande karakteriseret ved væske- og/eller elektrolyt-ubalance.

 Ved akut opstået sygdom, karakteriseret ved væske- og/eller elektrolyt-ubalance bør behandling med desmopressin seponeres (f.eks. ved systemiske infektioner, feber eller gastroenteritis).

 Hvis der samtidig indtages lægemidler, der kan inducere SIADH, f.eks. tricykliske antidepressiva, selektive serotoningenoptagshæmmere, chlorpromazin, diuretika, carbamazepin og nogle antidiabetika af sulfonylurea-gruppen, især chlorpropamid, og i tilfælde af samtidig behandling med non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID), bør der tages forholdsregler for at undgå hyponatriæmi. Det kan f.eks. være øget fokus på restriktioner af væskeindtag og hyppigere måling af serum natrium.

 Desuden bør der udvises særlig forsigtighed hos patienter, der tager thiazid- eller loop-diuretika for hypertension eller andre medicinske betingelser som ikke er forbundet med væskeophobning. Natrium monitorering hos disse patienter er påkrævet.

 Alvorlig dysfunktion af blære og afløbshindring bør overvejes før igangsættelse af behandling.

 Forsigtighed påkræves i tilfælde af cystisk fibrose, hjertekarsygdom, hypertension, kronisk nyresygdom og svangerskabsforgiftning.

 En diagnose af nefrogen diabetes insipidus - skal overvejes, hvis der ikke er nogen reduktion i den natlige urinproduktion efter påbegyndelse af desmopressin.

 Der bør udvises særlig forsigtighed hos patienter der tager lithium, grundet risiko for maskering af den begyndende fase af lithium-induceret nefrogen diabetes insipidus, ved administration af desmopressin for indikationen nykturi. Desmopressin anbefales ikke til patienter, der mistænkes for at have lithium-induceret nefrogen diabetes insipidus.

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

 Farmakodynamiske interaktioner

 Lægemidler, der vides at inducere SIADH, kan øge risikoen for væskeretention/hypo­natriæmi (f.eks. tricykliske antidepressiva, selektive serotoningenoptagshæmmere, chlorpromazin, diuretika og carbamazepin, samt visse former for diabetesmedicin i sulfonyluringruppen, især chlorpropamid) (se pkt. 4.4).

 NSAID’er og oxytocin kan give en additiv antidiuretisk effekt af desmopressin og derved inducere væskeretention/hyponatriæmi (se pkt. 4.4).

 Lithium kan mindske den antidiuretiske effekt.

 Farmakokinetiske interaktioner

 Samtidig behandling med loperamid kan føre til en tre-dobling af plasmakoncentrationen af desmopressin, hvilket kan føre til en øget risiko for væskeretention/hyponatriæmi. Andre lægemidler, der forsinker tarmpassagen, kan have samme effekt. Dette er dog ikke undersøgt.

 Et standardiseret måltid med 27 % fedt, nedsatte absorptionen signifikant (hastighed og mængde) af oralt administreret desmopressin. Der blev ikke observeret signifikant påvirkning af farmakodynamik (urinproduktion eller osmolalitet).

 Ved lave doser kan indtagelse af mad reducere styrken og varigheden af den antidiuretiske effekt af oralt administreret desmopressin.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

 Studier med desmopressin i dyr har ikke vist nogen forringelse af fertiliteten hos han- og hunrotter.

 Graviditet

 Der bør udvises forsigtighed ved ordination til gravide kvinder.

 Data fra begrænset antal (n = 53) eksponerede graviditeter hos kvinder med diabetes insipidus samt fra begrænset antal eksponerede graviditeter hos kvinder med blødningsforstyrrelser (n=216), viser ingen bivirkninger fra desmopressin på graviditeten eller fostrets/det nyfødte barns helbred. Til dato er ingen yderligere relevante epidemiologiske data tilgængelige. Studier udført på dyr viser ingen direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditet, fosterdannelse og – udvikling, fødsel eller postnatal udvikling.

 Reproduktionsstudier i dyr har ikke vist nogen klinisk relevant effekt på forældre og afkom. In vitro analyser af humane cotyledonmodeller har vist, at der ikke sker transplacental transport af desmopressin, når det gives i terapeutiske koncentration, der svarer til den rekommanderede dosis.

 Amning

 Resultater fra analyser udført på mælk fra ammende mødre behandlet med høj dosis desmopressin (300 mikrogram intranasal) viser, at mængden af desmopressin, der kan overføres til barnet, er væsentligt mindre end den mængde, der skal til for at påvirke diuresen.

 Desmopressin kan anvendes i ammeperioden.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

 Nocdurna har ingen kendt påvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

 Resumé af sikkerhedsprofilen

 Baseret på hyppigheden af bivirkninger rapporteret i kliniske studier med Nocdurna for indikationen nykturi gennemført i mandlige patienter (50 mikrogram; N = 222) og i kvindelige patienter (25 mikrogram, N = 219) den hyppigst rapporterede bivirkning i forbindelse med behandlingen var mundtørhed (13%), hovedpine (3%), hyponatriæmi (3%), og svimmelhed (2%).

 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger:

 Desmopressins mest alvorlige bivirkning er hyponatriæmi. Den kan forårsage hovedpine, kvalme, opkastning, nedsat serum natrium, vægtøgning, utilpashed, mavesmerter, muskelkramper, svimmelhed, forvirring, nedsat bevidsthed og i alvorlige tilfælde kramper og koma. Årsagen til den potentielle hyponatriæmi er den forventede antidiuretiske effekt, som skyldes en øget vand reabsorption fra de renale tubuli og en osmotisk fortynding af plasma. I studier med voksne forsøgspersoner behandlet for nykturi, udviklede størstedelen af de patienter, som fik lavt serum natrium dette, i løbet af de første dage af behandlingen eller i forbindelse med en dosisøgning. Der bør udvises særlig forsigtighed, som beskrevet i pkt. 4.4. Kvinder har en højere risiko for hyponatriæmi, som kan skyldes en øget følsomhed af vasopressin og dets analoger i de renale tubuli hos kvinder sammenlignet med mænd. Risikoen for dette minimeres ved anbefaling af en lavere dosis hos kvinder. Risikoen for hyponatriæmi hos patienter over 65 år reduceres yderligere ved kontrol af serum natrium i denne aldersgruppe (se pkt. 4.2 og 4.4).

 Tabel over bivirkninger

 Nedenstående tabel 1 viser hyppigheden af bivirkninger rapporteret. Hyppigheden er defineret som følger: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10) og ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100).

Tabel 1: Hyppigheden af bivirkninger rapporteret (fase III studier og Post-marketing rapporter)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA System-organklasser** | **Meget almindelig**(≥ 1/10) | **Almindelig**(≥ 1/100 to< 1/10) | **Ikke almindelig**(≥ 1/1,000 to < 1/100) |
| Metabolisme og ernæring  |  | Hyponatriæmi |  |
| Nervesystemet  |  | HovedpineSvimmelhed |  |
| Mave-tarm-kanalen  | Tør mund\* | KvalmeDiarre | ForstoppelseMavesmerter |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  |  |  | TræthedPerifert ødem |

*\* Det skal bemærkes, at forsøgspersonerne specifikt blev spurgt om mundtørhed i nogle af de kliniske studier*.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner 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**

 Symptomer:

 Overdosis af Nocdurna fører til en forlænget virkning og øger risikoen for væskeretention og hyponatriæmi.

 Behandling:

 Behandling af hyponatriæmi bør individualiseres, men følgende generelle retningslinier kan gives: Hyponatriæmi behandles ved at seponere desmopressin-behandlingen, begrænse væskeindtaget, samt symptomatisk behandling såfremt dette er nødvendigt.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: H 01 BA 02. Vasopressin og analoger.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Virkningsmekanisme

 Nocdurna indeholder desmopressin der er en syntetisk analog til det naturligt forekommende anti-diuretiske hormon arginin-vasopressin (AVP). Desmopressin efterligner vasopressins antidiuretiske effekt, ved at binde til V2-receptorer i de renale samlerør i nyrerne, der forårsager reabsorption af vand i kroppen. Denne reabsorption nedsætter den natlig urinproduktion. På grund af de anbefalede kønsspecifikke lave doser (25 mikrogram for kvinder og 50 mikrogram for mænd), og den begrænsede varighed af virkningen af Nocdurna, er den antidiuretiske aktivitet begrænset til nattesøvnsperioden.

 Farmakodynamisk virkning

 Den vægt-korrigerede Nocdurna-dosis, der inducerede 50% maksimal opnåelig lægemiddeleffekt på natlig urinvolumen var signifikant forskellig mellem kvinder og mænd i studie CS29. Den anslåede eksponeringsværdi for mænd var 2,7 gange (95% CI: 1,3-8,1) højere end værdien for kvinder, for at opnå en identisk dynamisk effekt, hvilket svarer til højere desmopressinfølsomhed blandt kvinder. Udviklingen af hyponatriæmi er dosisafhængig. Kvinder har større risiko for at udvikle hyponatriæmi end mænd. Forekomsten for hyponatriæmi stiger med alderen (se pkt. 4.2 og 4.4).

 Klinisk virkning og sikkerhed

 Virkningen af Nocdurna er blevet påvist i to randomiserede dobbelt-blinde placebokontrollerede studier i henholdsvis 268 kvinder (studie CS40, desmopressin frysetørret tablet 25 mikrogram versus placebo) og 395 mænd (studie CS41, desmopressin frysetørret tablet 50 mikrogram og 75 mikrogram versus placebo) med nykturi defineret som et gennemsnit af ≥2 natlige vandladninger per nat og polyuri i 90% af kvinderne og 87% af mændene.

 Begge studier imødekom de to co-primære endepunkter med statistisk signifikante forskelle, til fordel for desmopressin frysetørret tablet over den 3 måneders periode. Der var et statistisk signifikant fald i de justerede gennemsnitlige antal natlige vandladninger fra baseline på desmopressin frysetørret tablet 25 mikrogram (-1,46) sammenlignet med placebo (-1,24) i det kvindelige studie (p = 0,028) (fig. 1) og desmopressin frysetørret tablet 50 mikrogram (-1,25) sammenlignet med placebo (-0,88) i det mandlige studie (p = 0,0003) (fig. 2). Andelen af forsøgspersoner med> 33% fald i de gennemsnitlige antal natlige vandladninger (respondenter) blev signifikant forøget, næsten fordoblet. Odds ratio for> 33% reduktion af desmopressin frysetørret tablet 25 mikrogram sammenlignet med placebo blev 1,85 (p = 0,006) i det kvindelige studie og odds ratio for> 33% reduktion af desmopressin frysetørret tablet 50 mikrogram sammenlignet med placebo blev 1,98 (p = 0,0009) i det mandlige studie.

 For sekundære endepunkter, var der en stigning fra baseline til 3 måneder i den første uforstyrrede søvnperiode (FUSP)/tid til første vandladning ved en behandlings kontrast på 49 minutter i det kvindelige studie og 39 minutter i det mandlige studie. Der var en statistisk signifikant forbedring i livskvalitet for desmopressin frysetørret tablet 25 mikrogram (N-QoL total score 27,24) sammenlignet med placebo (21,90) (p = 0,0226) i kvinder og en forbedring for desmopressin frysetørret tablet 50 mikrogram (N-QoL samlede score 18,37) sammenlignet med placebo (13,88) (p = 0,0385) i mænd. Der var en stærk association (p <0,0001) i begge studier mellem behandlingsrespons (reduktion i antallet af natlige vandladninger og stigning i FUSP) og forbedringer i patienternes livskvalitet.

**Figur 1. Co-Primært endepunkt: Justeret gennemsnitlig ændring fra baseline i natlige vandladninger over 3 måneders behandling - (Kvinder, CS40 komplet analyse sæt)**



**Figur 2. Co-Primært endepunkt: Justeret gennemsnitlig ændring fra baseline i natlige vandladninger over 3 måneders behandling - (Mænd, CS41 komplet analyse sæt)**

 

 I et dobbelt-blindet randomiseret klinisk studie blev virkning og sikkerheden af en kombinationsbehandling med desmopressin frysetørret tablet og tolterodin depotkapsel undersøgt til behandling af en overaktiv blære med nykturi hos kvinder, i en periode på 3 måneder. Niogfyrre patienter blev udsat for en kombination af Nocdurna (desmopressin frysetørret tablet) 25 mikrogram og tolterodin 4 milligram. Ingen alvorlige bivirkninger blev observeret i dette studie og sikkerhedsprofilen af kombinationsbehandlingen var magen til sikkerhedsprofilen for Nocdurna 25 mikrogram. Virkningen i form af reduktion fra baseline i gennemsnitlige antal natlige vandladninger i løbet af 3 måneders behandling var numerisk større i kombinationsbehandlingen versus tolterodin monoterapigruppen (behandling kontrast, -0.34 vandladninger) i komplet analysesæt, og forskellen nåede statistisk signifikans (p = 0,049) med en behandlingseffekt på -0.41 vandladninger i per protokol analysen.

 Kønsforskelle i den kliniske sikkerhed og virkning

 Klinisk studie [FE992026 CS029] analyserede dosis-respons på Nocdurna hos mænd og kvinder i doser fra 10 til 100 mikrogram: Hos kvinder, var der ingen yderligere øgning i den farmakodynamiske virkning ved doser over 25 mikrogram, hvilket indikerer, at dosisrespons-plateau blev nået ved 25 mikrogram hos kvinder. Hos mænd, var reduktionen af urinvolumen større ved 50 mikrogram, men ikke væsentligt højere ved 100 mikrogram. At øge dosis til 50 mikrogram hos kvinder gav ikke yderligere virkning, men var forbundet med en femdobbelt stigning i risikoen for hyponatriæmi sammenlignet med mænd i aldersgruppen over 50 år (p = 0,015).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

 Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af desmopressin efter sublingual administration fra tidligere dosisstudier med doser på 200, 400 og 800 mikrogram er 0,25%, med et 95% konfidensinterval på 0,21-0,31%. Desmopressin udviser en moderat til høj variabilitet i biotilgængeligheden, både inden for og mellem forsøgspersoner. Desmopressin viser dosislinearitet med hensyn til AUC og Cmax i intervallet 60-240 mikrogram. Dog er biotilgængeligheden af doser under 60 ikke evalueret.

 Fordeling

 Desmopressins fordeling beskrives bedst med en to-kompartment model, hvor fordelingsvolumen under elimineringsfasen er 0,3-0,5 l/kg.

 Biotransformation

 *In vivo*-metabolismen for desmopressin er ikke undersøgt. *In vitro* humane levermikrosom metabolismestudier med desmopressin har vist, at der ikke metaboliseres nogen signifikant mængde i leveren via cytokrom P450-systemet. Det er derfor usandsynligt, at desmopressin metaboliseres *in vivo* via cytokrom P450-systemet i leveren hos mennesker. Desmopressins effekt på andre lægemidlers farmakokinetik er sandsynligvis minimal da desmopressin ikke har hæmmende virkning på det lægemiddelmetaboliserende cytokrom P450-system.

 Elimination

 Desmopressins totalclearance er beregnet til 7,6 l/time.

 Desmopressins estimerede terminelle halveringstid er 2,8 timer.

 Hos raske forsøgspersoner er uændret udskilt desmopressin 52 % (44-60 %).

 Linearitet/non-linearitet

 Der er ingen tegn på ikke-linearitet blandt nogen af desmopressins farmakokinetiske parametre.

 Karakteristika i andre patientgrupper

 *Nedsat nyrefunktion*

 Afhængigt af hvor meget nyrefunktionen er nedsat, øges AUC og halveringstid med sværhedsgrad af nedsat nyrefunktion. Desmopressin er kontraindiceret hos patienter med moderat til alvorlig nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance under 50 ml/min).

Tabel 2: Farmakokinetiske parametre ved varierende grad af nedsat nyrefunktion. Data fra CS001.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Kreatinin Clearance** | **Nyrefunktion** | **AUC (Time\*pg/ml)** | **T½****(time)** |
| Sund | >80 mL/min | Normal | 186 | 2.8 |
| Mild | 50-80 mL/min | Let nedsat | 281 | 4.0 |
| Moderat | 30-49 mL/min | Moderat nedsat | 453 | 6.7 |
| Alvorlig | 5-29 mL/min | Alvorlig nedsat | 682 | 8.7 |

 *Nedsat leverfunktion*

 Der er ingen undersøgelser foretaget for denne patientgruppe.

 Det er ikke sandsynligt at desmopressin interagerer med lægemidler der påvirker levermetabolismen, da det er vist at desmopressin ikke undergår væsentlig levermetabolisme i *in vitro* studier med humane mikrosomer.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet.

 Karcinogenicitetsstudier er ikke foretaget med desmopressin, da dets egenskaber ligger meget tæt på naturligt forekommende peptidhormon

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Gelatine

 Mannitol (E 421)

 Citronsyre, vandfri

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperatur for dette lægemiddel.

 Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

 Anvendes umiddelbart efter åbning af hver individuel tablet-blister

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Perforeret enkeltdosisblister pakket i en kartonæske. Blisterbund og dækkefolien er multilags laminat bestående af henholdsvis PVC/OPA/Alu/OPA/PVC og varmeforseglet lak/Alu/papir.

 Pakningsstørrelser:

 10x1, 30x1, 90x1 og 100x1 frysetørrede tabletter.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 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**

 Ferring Lægemidler A/S

Amager Strandvej 405

2770 Kastrup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 25 mikrogram: 55858

 50 mikrogram: 55859

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 26. maj 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 30. maj 2022