21. september 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rupafin, oral opløsning**

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

 28756

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Rupafin

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 1 ml oral opløsning indeholder:

 1 mg rupatadin (som fumarat)

 Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

 Sucrose 300 mg/ml

 Methylparahydroxybenzoat (E 218) 1,00 mg/ml

 Propylenglycol (E1520) 200 mg/ml

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Oral opløsning.

 Klar, gul opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Rupafin 1 mg/ml, oral opløsning, er indiceret til symptomatisk behandling af:

* allergisk rhinitis (herunder vedvarende allergisk rhinitis) hos børn i alderen 2 til 11 år (se pkt. 5.1).
* Urticaria hos børn i alderen 2 til 11 år (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

* Børn i alderen 2 til 11 år

*Dosering til børn fra 25 kg*: 5 ml (5 mg rupatadin) oral opløsning en gang dagligt, med eller uden mad.

*Dosering til børn, der vejer fra 10 kg og derover, men mindre end 25 kg*: 2,5 ml (2,5 mg rupatadin) oral opløsning én gang dagligt med eller uden mad.

* Børn i alderen under 2 år

Det frarådes at give produktet til børn under 2 år, da der ikke foreligger data om denne patientgruppe (se pkt. 4.4).

* Voksne og unge (over 12 år)

Hos voksne og unge (over 12 år) er administration af rupatadintabletter 10 mg er mere passende.

* Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Eftersom der ingen klinisk erfaring foreligger for patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, frarådes brug af rupatadin i øjeblikket til disse patienter.

Administration

Til oral anvendelse.

*Brugsanvisning:*

* Tryk låget ned og drej det mod uret for at åbne flasken.
* Tag sprøjten, stik den ind gennem den perforerede prop, og vend flasken på hovedet.
* Fyld sprøjten med den ordinerede dosis.
* Administrér direkte fra doseringssprøjten.
* Skyl sprøjten efter brug.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Sikkerheden af rupatadin, oral opløsning, hos børn under 2 år er ikke fastlagt.

Det frarådes at administrere rupatadin sammen med grapefrugtjuice (se pkt. 4.5).

Kombinationen af rupatadin med potente CYP3A4-hæmmere skal undgås, og kombinationer med moderate CYP3A4-hæmmere skal administreres med forsigtighed (se pkt. 4.5).

Det kan være nødvendigt at justere dosis af følsomme CYP3A4-substrater (f.eks. simvastatin, lovastatin) og CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk indeks (f.eks. ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisaprid), eftesom rupatadin kan øge plasmakoncentrationen af disse lægemidler (se pkt. 4.5).

Sikkerheden for hjertet af rupatadintabletter 10 mg er blevet vurderet i en grundig QT/QTc-undersøgelse hos voksne. Rupatadin i op til 10 gange den terapeutiske dosis havde ingen indvirkning på EKG'et og giver derfor ikke anledning til bekymring om sikkerheden for hjertet. Rupatadin bør imidlertid anvendes med forsigtighedtil patienter med kendt forlænget QT-interval, patientermed ukorrigeret hypokaliæmi, patienter med aktuelle, proarytmiske sygdomme, såsom klinisk signifikant bradykardi, akut myokardieiskæmi.

Stigninger i kreatinphosphokinase, alanin-aminotransferase og aspartat-aminotransferase i blodet samt abnormaliteteter i leverfunktionsundersøgelser er ikke almindelige bivirkninger, der er rapporteret for rupatadintabletter 10 mg hos voksne.

Dette lægemiddel indeholder sucrose og kan derfor være skadeligt for tænderne. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucraseisomaltasemangel.

Dette lægemiddel indeholder methylparahydroxybenzoat, der kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

Dette lægemiddel indeholder 200 mg propylenglycol i hver ml.

Samtidig administration med substrater til alkoholdehydrogenase, såsom ethanol, kan fremkalde alvorlige bivirkninger hos børn under 5 år.

Selvom propylenglycol ikke har påvist reproduktionstoksicitet eller skadelige virkninger på dyr eller mennesker, kan det optages i fosteret og er blevet fundet i brystmælken. Som følge heraf bør administration af propylenglycol til gravide eller ammende kvinder overvejes fra sag til sag.

Monitorering er påkrævet hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, fordi der er rapporteret adskillige bivirkninger, der skyldes propylenglycol, såsom renal dysfunktion (akut tubulær nekrose), akut nyresvigt og nedsat leverfunktion.

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

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

Der er ikke udført interaktionsstudier hos børn med rupatadin, oral opløsning.

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne og unge (over 12 år) af rupatadin 10 mg tabletter.

***Virkninger af andre lægemidler på rupatadine***

Indgivelse sammen med kraftige CYP3A4-hæmmere (f.eks. itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, HIV-proteaseinhibitorer, clarithromycin, nefazodon) skal undgås, og indgivelse sammen med moderate CYP3A4-hæmmere erythromycin, fluconazol, diltiazem) skal foretages med forsigtighed.

Samtidig administration af rupatadin 20 mg og ketoconazol eller erythromycin øger den systemiske eksponering for rupatadin hhv. 10 gange og 2-3 gange. Disse modifikationer var ikke forbundet med nogen indvirkning på QT-intervallet eller en øget forekomst af bivirkninger sammenlignet med, at lægemidlerne blev givet separat.

Interaktion med grapefrugt:Samtidig administration af grapefrugtjuice øgede den systemiske eksponering af rupatadintabletter 10 mg 3,5 gange. Dette sker, fordi grapefrugtjuice indeholder et eller flere stoffer, der hæmmer CYP3A4 og kan øge plasmakoncentrationerne af lægemidler, der metaboliseres via CYP3A4, f.eks. rupatadin. Derudover er det foreslået, at grapefrugtjuice kan påvirke intestinale transportsystemer af lægemidler, f.eks. glycoprotein-P. Grapefrugtjuice bør ikke tages samtidigt.

**Virkninger af rupatadine på andre lægemidler**

Der skal udvises forsigtighed, hvis rupatadin indgives sammen med andre metaboliserede lægemidler med smalle terapeutiske vinduer, da der er begrænset viden om rupatadins virkning på andre lægemidler.

Interaktion med alkohol:Efter administration af alkohol producerede en rupatadindosis 10 mg tablet marginale virkninger i nogle psykomotoriske præstationsundersøgelser, selvom deikke var signifikant anderledes end virkninger, induceret af alkoholindtagelse alene. En dosis på 20 mg øgede den nedsatte funktion, forårsaget af alkoholindtagelsen.

Interaktion med CNS-sedativer: Som det er tilfældet med andre antihistaminer, kan interaktion med CNS-sedativer ikke udelukkes.

Interaktion med statiner: Der er rapporteret asymptomatiske stigninger i kreatinphosphokinase som ikke almindelige bivirkninger i kliniske undersøgelser af rupatadin. Risikoen for interaktion med statiner, hvoraf nogle også metaboliseres via cytokrom P450 CYP3A4-isoenzym, kendes ikke. Af denne årsag bør rupatadin anvendes med forsigtighed, hvis det gives sammen med statiner.

Interaktion med midazolam: Efter administration af 10 mg rupatadin i kombination med 7,5 mg midazolam sås der en øget eksponering for midazolam (Cmax og AUC var en smule højere). Derfor fungerer rupatadin som en mild hæmmer af CYP3A4.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Data fra et begrænset antal (2) eksponerede graviditeter tyder ikke på, at rupatadin har uønskede virkninger på graviditeten eller på fosterets/det nyfødte barns helbred. Der foreligger til dato ikke andre relevante, epidemiologiske data. Dyreforsøg tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryonal/føtal udvikling, parturitio eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Som forsigtighedsregel bør man undgå anvendelse af rupatadin under graviditet.

Amning

Rupatadin udskilles i dyremælk. Det vides ikke, om rupatadin udskilles i modermælk. Der skal træffes beslutning om enten at stoppe amningen eller seponere/afholde sig fra at påbegynde rupatadinbehandling, hvor amningens gavnlige virkning for barnet og behandlingens gavnlige virkning for kvinden overvejes.

Fertillitet

Der foreligger ingen kliniske data om fertilitet. Dyreforsøg har vist en signifikant nedsættelse af fertiliteten ved eksponeringsniveauer, der er højere end dem, der ses hos mennesker ved maksimal terapeutisk dosis (se pkt. 5.3).

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

Ikke mærkning.

Rupatadin 10 mg påvirkede ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i et klinisk forsøg. Alligevel bør der udvises forsigtighed, inden den aktuelle patient fører motorkøretøj eller betjener maskiner, indtil patientens individuelle reaktion på rupatadin er fastlagt.

**4.8 Bivirkninger**

Kliniske forsøg med rupatadin oral opløsning til børn i alderen 2-11 år omfattede 626 patienter. Ud af disse blev 147 patienter behandlet med rupatadin 2,5 mg, 159 patienter blev behandlet med rupatadin 5 mg, 249 fik placebo og 71 fik desloratadin.

Hyppigheden af bivirkningerne inddeles i følgende grupperinger:

* *Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)*
* *Ikke almindelig (≥ 1/1000 til < 1/100)*

Hyppigheden af bivirkninger, der blev rapporteret for patienter behandlet med rupatadin oral opløsning under kliniske forsøg, var følgende:

| **Systemorganklasse**  | Rupatadin2,5 mg | Rupatadin5 mg | Placebo |
| --- | --- | --- | --- |
| Hyppighed *foretrukken term* | (n=147) | (n=159) | (n=249) |
|  | **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Ikke almindelig | *Influenza* | 0 | 1 (0,63 %) | 0  |
| *Nasopharyngitis* | 1 (0,68 %) | 0 | 0  |
| *Infektion i de øvre luftveje* | 1 (0,68 %) | 0 | 0  |
|  | **Blod og lymfesystem** |
| Ikke almindelig | *Eosinofili* | 0 | 1 (0,63 %) | 0  |
| *Neutropeni* | 0 | 1 (0,63 %) | 0  |
|  | **Nervesystemet** |
| Almindelig | *Hovedpine* | 2 (1,36 %) | 4 (2,52 %) | 4 (1,61 %) |
| *Somnolens* | 0 | 2 (1,26 %) | 0 |
| Ikke almindelig | *Svimmelhed* | 0 | 1 (0,63 %) | 1 (0,40 %) |
|  | **Mave-tarm-kanalen** |
| Ikke almindelig | *Kvalme* | 0 | 1 (0,63 %) | 2 (0,80 %) |
|  | **Hud og subkutane væv** |
| Ikke almindelig | *Eksem* | 0 | 1 (0,63 %) | 1 (0,40 %) |
| *Nattesved* | 0 | 1 (0,63 %) | 0  |
|  | **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Ikke almindelig | *Udmattethed* | 0 | 1 (0,63 %) | 0  |

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**

 Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering hos voksne eller børn. I et klinisk sikkerhedsstudie med voksne var rupatadin ved en daglig dosis på 100 mg i 6 dage veltolereret. Den mest almindelige bivirkning var somnolens. Hvis der utilsigtet indtages meget høje doser, skal der gives symptomatisk behandling sammen med de nødvendige støtteforanstaltninger.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: R06AX28. Andre antihistaminer til systemisk anvendelse.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Rupatadin er et andengenerationsantihistamin, en langtidsvirkende histaminantagonist, med selektiv, perifer H1-receptorantagonistaktivitet. Nogle af metabolitterne (desloratadin og dets hydroxylerede metabolitter) bevarer en antihistaminaktivitet og kan delvist bidrage til lægemidlets samlede effektivitet.

*In vitro*-studier af rupatadin i høj koncentration har vist hæmning af degranuleringen af mastceller, induceret af immunologiske og ikke-immunologiske stimuli samt frigivelse af cytokiner, især af TNFα i humane mastceller og monocytter. Den kliniske relevans af de observerede, eksperimentelle data skal stadig bekræftes.

Rupatadin, oral opløsning, havde samme farmakokinetiske profil hos børn i alderen 6-11 år som hos voksne (> 12 år): Der sås også en farmakodynamiske virkning (hæmning af papler, antihistamineffekt) efter 4 ugers behandling. Et randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret, konfirmatorisk studie af børn med vedvarende allergisk rhinitis i alderen 6 til 11 år viste, at rupatadin, oral opløsning, havde en bedre profil i reduktionen af nasale symptomer (rhinorrea og kløende næse, mund, svælg og/eller ører) end placebo hos børn med vedvarende allergisk rhinitis efter 4 og 6 ugers behandling. Derudover sås også en signifikant forbedring af livskvaliteten i løbet af hele studiet ved sammenligning med placebo.

Kronisk spontan urticaria blev undersøgt som en klinisk model til vurdering af antiH1-stoffers virkning over for alle urticaria-tilstande, da den underliggende patofysiologi er den samme uanset ætiologi, og fordi disse kroniske patienter grundlæggende er lettere at rekruttere til kliniske studier. Urticaria er en mastcelledreven sygdom, og histamin og andre mediatorer (PAF og cytokiner) er de væsentligste mediatorer i udviklingen af alle urticariarelaterede læsioner. Eftersom rupatadin er i stand til at blokere frigørelsen af histamin og andre inflammatoriske mediatorer, forventes det at være en effektiv behandling til tilvejebringelse af symptomlettelse i forbindelse med andre urticariarelaterede tilstande ud over kronisk spontan urticaria, som anbefalet i kliniske retningslinjer.

Virkningen af rupatadin oral opløsning til kronisk spontan urticaria hos børn i alderen 2-11 år er blevet demonstreret i et randomiseret, aktivt og placebokontrolleret multicenterstudie. I alt omfattede studiet 206 børn. Af disse var 113 mellem 2-5 år og 93 af dem var mellem 6-11 år. Børnene blev behandlet med rupatadin (n=66), placebo (n=69) eller desloratadin (n=71). Rupatadin blev administreret med en dosis på 2,5 mg hos børn, der vejede op til 25 kg og 5 mg hos børn, der vejede over 25 kg. Desloratadin blev administreret med en dosis på 1,25 mg hos børn, der vejede op til 25 kg og 2,5 mg hos børn, der vejede over 25 kg. Der blev påvist en statistisk signifikant forbedring over for placebo i den gennemsnitlige ændring af den ugentlige score for urticariaaktivitet (UAS7, der omfatter nældefeber og pruritus), det primære endpoint, evalueret efter 6 ugers behandling (rupatadin -11,77 vs placebo -5,55; p < 0,001). Den gennemsnitlige procentuelle reduktion i antallet af ugentlige anfald af nældefeber ved studiets endpoint over for baseline var 56,7 % med rupatadin, 49,4 % med desloratadin og 22,7 % med placebo. Den gennemsnitlige procentuelle reduktion af pruritus ved studiets endpoint over for baseline var 56,8 % med rupatadin, 46,7 % med desloratadin og 33,4 % med placebo. Begge aktive behandlinger (rupatadin og desloratadin) opnåede forbedringer i forhold til placebo, som var statistisk signifikante, for så vidt angår reduktion af nældefeber og pruritus, mens der ikke var statistisk signifikante forskelle mellem de aktive behandlinger for så vidt angår disse resultater. Et patientrespons på mere end 50 % i den ugentlige score for urticariaaktivitet (UAS7-skala, urticaria og pruritus) blev observeret hos 61 % af de børn, der blev behandlet med rupatadin sammenlignet med 36 % af de børn, der blev behandlet med placebo og 54 % f de børn, der blev behandlet med desloratadin.

Kliniske forsøg med frivillige (n= 393) og patienter (n=2650) med allergisk rhinitis og kronisk idiopatisk urticaria viste ingen signifikant effekt på EKG, når rupatadintabletter blev givet ved doser på 2 mg til 100 mg.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har frafaldet kravet om at fremsende resultaterne af studier med Rupafin, oral opløsning, fra alle subgrupper i den pædiatriske population for allergisk rhinitis og kronisk urticaria (se pkt. 4.2).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

I undergruppen af børn fra 2-5 og 6-11 år blev rupatadin absorberet hurtigt, og den gennemsnitlige Cmax var på henholdsvis 1,9 og 2,5 ng/ml efter gentagen oral dosis. For så vidt angår eksponering var den gennemsnitlige samlede AUC-værdi (areal under kurven) 10,4 ng t/ml hos børn fra 2-5 år og 10,7 ng·t/ml hos børn fra 6-11 år. Alle disse værdiere svarer til dem, der ses hos voksne og unge.

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for rupatadin hos børn fra 2-5 år var 15,9 t og hos børn fra 6-11 år var den 12,3 t, hvilket er længere end den rapporterede tid for tabletter hos voksne og unge.

Virkningen af fødeindtagelse

Der er ikke udført interaktionsstudier for mad sammen med rupatadin, oral opløsning. Fødepåvirkningen blev udført hos voksne og unge med rupatadintabletter 10 mg. Fødeindtagelse øgede den systemiske eksponering (AUC) for rupatadin med ca. 23 %. Den maksimale plasmakoncentration (Cmax) blev ikke påvirket af fødeindtagelse. Disse forskelle havde ingen klinisk signifikans.

Biotransformation og elimination

I et studie af udskillelse hos voksne blev 34,6 % af det administrerede rupatadin genfundet i urin og 60,9 % i fæces opsamlet over 7 døgn. Rupatadin undergår betragtelig, præsystemisk biotransformation, når det administeres oralt. Mængden af uændret, aktivt stof fundet i urin og fæces var ubetydelig. Det betyder, at rupatadin næsten biotransformeres fuldstændigt. I store træk bidrog de aktive metabolitter desloratadin og andre hydroxylerede derivater med hhv. 27 % og 48 % af den totale systemiske eksponering for de aktive stoffer. *In vitro* biotransformationsstudier af humane levermikrosomer tyder på, at rupatadin hovedsagelig biotransformeres af cytokrom P450 (CYP 3A4).

Baseret på *in vitro*-studier er det usandsynligt, at rupatadin har et hæmmende potentiale over for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 og UGT2B7. Det forventes ikke, at rupatadin hæmmer følgende transportører i det systemiske kredsløb OATP1B1, OATP1B3 og BCRP (brystcancerresistensprotein) i lever og tarmsystemet. Desuden blev der registreret en let hæmning af intestinalt P-gp (P-glycoprotein).

Baseret på et *in vitro* CYP-induktionsstudie betragtes risikoen for rupatadin-forårsaget induktion af CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 *in vivo* i leveren for usandsynlig. Baseret på *in vivo*-studier virker rupatadin som en mild hæmmer af CYP3A4.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 Prækliniske data afslørede ingen særlig risiko for mennesker på baggrund af konventionelle studier af sikkerhed, farmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

 Over 100 gange den klinisk anbefalede dosis til voksne (10 mg) af rupatadin hverken forlængede QTc- eller QRS-intervallet eller fremkaldte arytmi hos forskellige dyrearter, såsom rotter, marsvin og hunde. Rupatadin og en af dets aktive hovedmetabolitter hos mennesker, 3-hydroxydesloratadin, påvirkede ikke hjertets aktionspotential i isolerede Purkinje-fibre fra hunde ved koncentrationer på mindst 2000 gange det Cmax, der blev nået efter administration af en dosis på 10 mg hos mennesker. I et studie, der evaluerede effekten på klonet, human HERG-kanal, hæmmede rupatadin kanalen ved en koncentration, der var 1685 gange større end Cmax efter administration af 10 mg rupatadin. Studier af vævsfordeling hos rotter med radiomærket rupatadin viste, at rupatadin ikke akkumuleres i hjertevæv.

 Hos rotter forekom der en signifikant reduktion af fertiliteten hos han- og hundyr ved den høje dosis på 120 mg/kg/døgn, hvilket gav et Cmax, der var 268 gange større end den målte værdi hos mennesker ved den terapeutiske dosis (10 mg/døgn). Føtal toksicitet (forsinket vækst, ufuldstændig ossifikation, mindre skeletale fund) blev kun rapporteret for rotter ved toksiske dosisniveauer hos moderen (25 og 120 mg/kg/døgn). Hos kaniner bemærkedes intet tegn på udviklingstoksicitet ved doser op til 100 mg/kg. Det bivirkningsfrie niveau for udvikling blev fastsat til 5 mg/kg/døgn for rotter og 100 mg/kg/døgn for kaniner, hvilket afgav et Cmax, der var hhv. 45 og 116 gange højere end hos mennesker ved den terapeutiske dosis (10 mg/døgn).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Propylenglycol (E1520)

Vandfri citronsyre

Vandfrit dinatriumphosphat

Saccharinnatrium

Saccharose

Methylparahydroxybenzoat (E 218)

Quinolingult (E 104)

Banansmag (blanding af smagsstoffer, smagspræparater, naturlige smagsstoffer og propylenglycol)

Demineraliseret vand

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 30 måneder.

 Holdbarheden efter åbning er den samme som den udløbsdato, der står på kartonen og flasken.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 120 ml ravgul flaske af polyethylenterephthalat (PET) med perforeret prop af lavdensitetspolyethylen (LDPE), lukket med gult, børnesikret låg af højdensitetspolyethylen (HDPE) i en karton, som også indeholder en 5 ml oralsprøjte (polypropylen, polyethylen) med 0,25 ml målestreger.

**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**

 J. Uriach & Cía., S.A.

 Av. Camí Reial, 51-57

 E-08184 Palau-solità i Plegamans

 Spanien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 52335

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 13. august 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 21. september 2020