PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nicorette Fruitmint 2 mg medisinsk tyggegummi
Nicorette Fruitmint 4 mg medisinsk tyggegummi

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En tyggegummi inneholder nikotinresinat tilsvarende 2 mg og 4 mg nikotin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:
- xylitol ca. 0,6 g per tyggegummi.
- butylhydroksitoluen (E321) 0,6 mg per tyggegummi

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Medisinsk tyggegummi

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hjelpemiddel mot nikotinabstinens i røykfrie perioder og ved røykeavvenning, samt røykereduksjon hos personer som ikke kan eller vil slutte å røyke.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering
Nicorette medisinsk tyggegummi benyttes i situasjoner hvor man vanligvis røyker sigaretter, eller hvis røykesug oppstår. Tilstrekkelig antall tyggegummier bør benyttes hver dag. Det er viktig å ikke underdosere for å øke sjansene med et vellykket røykesluttforsøk. Det er også viktig å bruke Nicorette lenge nok slik at tilbakefall av røyking unngås. Doseringen er individuell og baseres på den enkelte røykers nikotinavhengighet.

Voksne
2 mg tyggegummi: Kan brukes alene eller i kombinasjon med Nicorette depotplaster.
4 mg tyggegummi: Brukes alene.

Behandling med tyggegummi alene
Individuell dosering. Tyggegummistyrken bør velges med utgangspunkt i pasientens nikotinavhengighet. Ved høy avhengighet eller tidligere behandling for røykeavvenning med styrken 2 mg, bør 4 mg benyttes. Øvrige røykere bør begynne behandlingen med styrken 2 mg.

Ved behandlingsstart kan 1 tyggegummi tygges langsomt hver time eller annenhver time. Det er i de fleste tilfeller tilstrekkelig med 8-12 tyggegummier pr. dag, uansett styrke.

Bruk ikke flere enn 24 tyggegummier i løpet av en 24-timers periode.

Røykeavvenning
Røykere bør ikke røyke under behandlingen. Behandlingstiden er individuell, men vanligvis er det nødvendig med minst 3 måneders behandling, deretter reduseres nikotindosen gradvis. Behandlingen bør avsluttes når dosen er redusert til 1-2 tyggegummier pr. dag. Det anbefales ikke å bruke Nicorette regelmessig i lengre enn 1 år. Enkelte tidligere røykere kan ha behov for lengre behandling enn 1 år for unngå å gjenoppta røyking. Gjenværende tyggegummier bør spares da trang til røyking kan oppstå brått igjen.

Røykereduksjon
Nicorette brukes mellom røykeperioder for å forlenge røykfrie intervaller. Hensikten er å redusere røyking så mye som mulig. Om antall sigaretter per dag ikke er blitt redusert etter 6 ukers behandling, bør profesjonell hjelp oppsøkes.

Et forsøk på å slutte bør gjøres så snart røykeren føler seg klar, men ikke senere enn 6 måneder etter oppstart av behandling. Dersom et forsøk på å slutte å røyke ikke er gjort innen 9 måneder etter oppstart av behandling, må man søke profesjonell hjelp. Det anbefales ikke å bruke Nicorette regelmessig i lengre enn 1 år. Enkelte tidligere røykere kan ha behov for lengre behandling enn 1 år for unngå å gjenoppta røyking. Gjenværende tyggegummier bør spares da trang til røyking kan oppstå brått igjen.

Behandling med 2 mg tyggegummi i kombinasjon med Nicorette depotplaster
Personer som har mislykkes med enkel behandling med tyggegummi eller som ønsker å redusere antall tyggegummier pga. lokale bivirkninger, kan bruke Nicorette depotplaster i tillegg til 2 mg tyggegummi.

Innledende kombinasjonsbehandling
Behandlingen startes med ett 25 mg/16 timers-plaster daglig i kombinasjon med 2 mg tyggegummi. Plasteret appliseres om morgenen og tas av ved sengetid. Plasteret settes på hårfri, ren og tørr hud på f.eks. overarmen, hoften eller buken. Plasteret presses i 10-15 sekunder mot huden. Applikasjonsstedet bør varieres for å minske risikoen for hud irritasjon.

Ved kombinasjon med tyggegummi, bruk i tillegg minimum 4 tyggegummier (2 mg) daglig; vanligvis vil 5-6 tyggegummier være tilstrekkelig for tilfredsstillende effekt. Bruk ikke mer enn 24 tyggegummier pr. dag. Denne totale dosen bør brukes i 8 uker. Deretter trappes dosen gradvis ned til total avvenning.

Nedtrapping
Dette kan gjøres på to måter. Enten ved å gå over til plaster med lavere styrke, dvs. 2 uker på 15 mg/16 timer og deretter 2 uker på 10 mg/16 timer sammen med den innledende dose av tyggegummi (2 mg). Deretter reduseres gradvis antall tyggegummier pr. dag i inntil 1 år fra behandlingsstart. Alternativt kan man stoppe å bruke plaster og gradvis redusere antall 2 mg tyggegummier i inntil 1 år fra behandlingsstart.

Anbefalt dosering (skjematisk):

KOMBINASJONSBEHANDLING		
Innledende behandling		
Tidsperiode	**Plaster**	**Tyggegummi 2mg**
De første 8 uker	1 plaster daglig av styrken 25 mg/16 timer	Etter behov. Anbefalt 5-6 tyggegummier pr. dag.
Nedtrapping – alternativ 1		
De neste 2 uker	1 plaster daglig av styrken 15 mg/16 timer	Fortsett å bruke tyggegummi etter behov.
De påfølgende 2 uker	1 plaster daglig av styrken 10 mg/16 timer	Fortsett å bruke tyggegummi etter behov.
Total behandlingstid: ikke mer enn 1 år	---	Trapp gradvis ned på antall tyggegummier.
Nedtrapping – alternativ 2		
Total behandlingstid: ikke mer enn 1 år	---	Trapp gradvis ned på antall tyggegummier.

Pediatrisk populasjon
Nicorette tyggegummi skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år uten anbefaling av helsepersonell.

Administrasjonsmåte Tyggegummien skal tygges svært langsomt til smaken kjennes sterkt. Deretter skal man la tyggegummien hvile i munnen til smaken begynner å avta. Tygging på denne måten gjentas i minst 30 minutter.

Tyggegummien skal ikke svelges.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nicorette skal ikke brukes av ikke-røykere.

Fordelene med røykeslutt oppveier normalt enhver risiko forbundet med korrekt administrert nikotinerstatningsprodukt (NEP).

For pasienter med følgende lidelser bør nytte/risiko forholdet vurderes av egnet helsepersonell:

- *Hjerte- og karsykdom: Røykeavhengige med nylig gjennomgått hjerteinfarkt, ustabil eller tiltagende angina inkludert Prinzmetal angina, alvorlig hjertearytmi, nylig gjennomgått cerebrovaskulær hendelse og/eller ukontrollert hypertensjon* bør oppmuntres til røykeslutt uten farmakologisk intervensjon (som f.eks. rådgivning). Dersom dette mislykkes kan bruk av Nicorette vurderes. Sikkerhets- og effektdata fra denne pasientgruppen er imidlertid begrenset og oppstart bør kun foregå under tett medisinsk overvåking.
- *Diabetes mellitus:* Pasienter med diabetes mellitus bør rådes til å måle blodsukkernivået oftere enn vanlig når de slutter å røyke og starter opp med nikotinerstatningsprodukter, ettersom en redusert nikotinindusert frisetting av katekolaminer kan påvirke karbohydratmetabolismen.
- *Allergiske reaksjoner:* Følsomhet for angioødem og urtikaria.
- *Nedsatt nyre- og leverfunksjon:* Brukes med forsiktighet av pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon og/eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon fordi clearance av nikotin eller dets metabolitter kan være redusert med potensiale for økte bivirkninger.

- *Feokromocytom og ukontrollert hypertyreoidisme:* Brukes med forsiktighet av pasienter med ukontrollert hypertyreoidisme eller feokromocytom siden nikotin medfører frisetting av katekolaminer.
- *Gastrointestinale lidelser:* Nikotin kan forverre symptomer hos pasienter som lider av øsofagitt eller magesår. I slike tilfeller bør nikotinerstatningsprodukter brukes med forsiktighet.
- *Anfall:* Brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker antikonvulsive legemidler eller som tidligere har hatt epilepsi, siden tilfeller av anfall har blitt rapportert i forbindelse med nikotin (se pkt. 4.8).

Røykere med proteser kan ha problemer i forbindelse med tygging. I enkelte tilfeller kan tyggegummien sette seg fast i tannproteser etc. og i sjeldne tilfeller forårsake skade på disse.

Pediatrisk populasjon
Advarsel for barn: Nikotindoser som tolereres av røykere kan gi alvorlig forgiftning hos barn, som kan være fatale. Produkter som inneholder nikotin bør ikke oppbevares slik at de kan håndteres eller inntas av barn, se pkt. 4.9 Overdosering.

Overført avhengighet: Overført avhengighet kan forekomme, men er både mindre skadelig og lettere å avslutte enn røykeavhengighet.

Røykeslutt: Polysykliske aromatiske hydrokarboner i tobakksrøyk induserer metabolismen av legemidler som metaboliseres via CYP 1A2 (og muligens av CYP 1A1). Røykeslutt kan derfor resultere i redusert metabolisme og økt blodkonsentrasjonen av slike legemidler. Dette har potensielt klinisk relevans for legemidler med et smalt terapeutisk vindu slik som teofyllin, takrin, klozapin og ropinirol. Plasmakonsentrasjonen av andre legemidler som metaboliseres delvis av CYP 1A2, som for eksempel imipramin, olanzapin, klomipramin og fluvoksamin, kan også øke ved røykeslutt selv om data som støtter dette mangler, og den mulige kliniske betydningen av denne effekten for disse legemidlene er ukjent. Begrensede data indikerer at metaboliseringen av flekainid og pentazocin også kan bli indusert av røyking.

Hjelpestoffer:
- xylitol: inneholder ca. 0,6 g xylitol per tyggeummi. Kan ha en lakserende effekt. Energimengde 2,4 kcal/g xylitol.
- butylhydroksytoluen (E321): kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontakteksem), eller irritasjon i øyne og slimhinner.
- natrium: dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tyggegummi, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen klinisk relevante interaksjoner mellom nikotinerstatningsprodukter og andre legemidler er med sikkerhet dokumentert. Nikotin kan imidlertid øke den hemodynamiske effekten av adenosin, dvs. økt blodtrykk og hjertefrekvens, samt økt smerterespons (anginalignende brystsmerter) fremkalt av adenosinadministrering (se pkt. 4.4, Røykeslutt).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder /prevensjon hos menn og kvinner
I motsetning til de kjente bivirkningene røyking har på menneskers fruktbarhet og graviditet, er effekten av terapeutisk nikotinbehandling ukjent. Per i dag er det ikke behov for spesifikke råd for bruk av sikker prevensjon hos kvinner. Det mest fornuftige for enhver kvinne som planlegger å bli gravid, er å være både røykfri og ikke bruke nikotinerstatningsprodukter (NEP).

Selv om røyking kan forårsake uønskede effekter på mannlig fertilitet, eksisterer det ingen bevis for at spesielle preventive tiltak er nødvendig for menn under behandling med NEP.

Graviditet
Røyking under graviditet assosieres med risikoer som redusert intrauterin vekst, prematur fødsel eller dødfødsel. Røykeslutt er det mest effektive tiltaket for å forbedre helsen til både den gravide røykeren og fosteret. Jo tidligere avholdenhet oppnås, jo bedre.

Nikotin passerer over til fosteret og påvirker fosterets pustebevegelser og sirkulasjon. Effekten på sirkulasjonen er doseavhengig.

En gravid røyker bør alltid rådes til å stoppe helt med røyking uten bruk av NEP. Risikoen ved fortsatt røyking kan representere større fare for fosteret sammenliknet med NEP i et program for veiledet røykeavvenning. Bruk av Nicorette hos gravide røykere bør kun startes etter råd fra helsepersonell.

Amming
Nikotin passerer fritt over i morsmelk i mengder som kan påvirke barnet, selv i terapeutiske doser. Nicorette bør derfor ikke brukes under amming. Hvis røykeslutt ikke oppnås bør bruk av Nicorette hos røykere som ammer kun startes etter råd fra helsepersonell. Kvinner bør bruke tyggegummien rett etter amming, og la det gå så lang tid som mulig (anbefalt 2 timer) mellom bruk av tyggegummien og neste amming.

Fertilitet
Røyking øker risikoen for infertilitet hos kvinner og menn. In vitro-studier har vist at nikotin kan ha en negativ påvirkning på spermiekvaliteten hos mennesker. Redusert spermiekvalitet og nedsatt fertilitet er vist hos rotter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nicorette har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Effekter av røykeavvenning
Uavhengig av metode for røykeavvenning, kjennetegnes det å slutte med tobakk av en rekke symptomer. Disse inkluderer emosjonelle eller kognitive effekter slik som dysfori eller nedstemthet, søvnløshet, irritabilitet, frustrasjon eller sinne, angst, konsentrasjonsvansker og rastløshet eller utålmodighet. Fysiske effekter kan også forekomme slik som redusert hjertefrekvens, økt appetitt eller vektøkning, svimmelhet eller presynkopale symptomer, hoste, forstoppelse, blødende tannkjøtt eller aftøse sår, eller nasofaryngitt. I tillegg, og av klinisk betydning, kan nikotinsug resultere i en sterk trang til å røyke.

Munnsår kan oppstå når man slutter å røyke, men sammenhengen med nikotinbehandling er uklar. Fortsatt nikotinavhengighet etter røykestopp kan forekomme.

Bivirkninger
I prinsippet kan preparatet gi de samme bivirkningene som nikotin tilført ved røyking, men mindre markert da maksimal plasmakonsentrasjon er lavere og plasmanivået fluktuerer mindre enn ved røyking. Bivirkningene skyldes i hovedsak de farmakologiske effektene av nikotin som er doseavhengige, og kan i en viss utstrekning reduseres ved at pasienten får instruksjon i hvordan nikotintyggegummi skal tygges. Irritasjon i munn og svelg kan oppleves, men de fleste pasienter venner seg til dette ved kontinuerlig bruk.

Tyggegummien kan sette seg fast i tannproteser og i sjeldne tilfeller forårsake skade på disse.

Tabellen angir bivirkninger rapportert ved bruk av orale nikotin formuleringer i kliniske studier og etter markedsføring. Bivirkningene er listet etter organklassesystem, og frekvensen er definert etter følgende gjeldende retningslinjer:
Svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utfra tilgjengelige data).

Organklassesystem	**Frekvens**	**Rapporterte bivirkninger**
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige:	Overfølsomhet
	Ikke kjent:	Allergiske reaksjoner inkludert angioødem og anafylaktiske reaksjoner
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige:	Unormale drømmer
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige:	Hodepine
	Vanlige:	Dysgeusi, parestesi
	Ikke kjent:	Anfall*
Øyesykdommer	Ikke kjent:	Tåkesyn, økt tåreproduksjon
Hjertesykdommer	Mindre vanlige:	Palpitasjon, takykardi
	Sjeldne:	Atrieflimmer
Karsykdommer	Mindre vanlige:	Rødme, hypertensjon
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum	Svært vanlige:	Hoste, irritasjon i hals
	Mindre vanlige:	Bronkospasme, dysfoni, dyspné, nesetetthet, nysing, halstetthet
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige:	Hikke, kvalme
	Vanlige:	Abdominalsmerter, diaré, munntørrhet, dyspepsi, flatulens, økt spyttsekresjon, stomatitt, oppkast
	Mindre vanlige:	Raping, glossitt, orale blemmer og slimhinneavskalling, oral parestesi
	Sjeldne:	Dysfagi, oral hypoestesi, brekninger
	Ikke kjent:	Tørr hals, mage-tarm ubehag, smerte i leppene
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige:	Hyperhidrose, pruritus, utslett, urtikaria
	Ikke kjent:	Erytem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige:	Kjevesmerter
	Ikke kjent:	Muskelømhet i kjeve
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige:	Brennende følelse på administrasjonsstedet, fatigue
	Mindre vanlige:	Asteni, brystsmerter og ubehag, utilpasshet

*Episoder med anfall har blitt rapportert hos pasienter som bruker antikonvulsive legemidler eller som tidligere har hatt epilepsi.

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

Overdosering kan forekomme dersom mange tyggegummier tygges samtidig, rett etter hverandre, eller ved samtidig anvendelse av andre produkter som inneholder nikotin. Kroniske røykere kan utvikle økt

toleranse for nikotin og kan tolerere nikotindoser som vil være toksiske for en ikke-røyker. Ved svelging av nikotintyggegummi er absorpsjonen av nikotin langsom og ufullstendig. Forgiftningsfaren er derfor liten.

Symptomer: Sammenfaller med symptomer for akutt nikotinforgiftning og inkluderer blekhet, svetting, kvalme, økt spyttsekresjon, oppkast, magesmerter, diaré, hodepine, svimmelhet, syn- og hørselsforstyrrelser, skjelving, forvirring og markert muskelsvekkelse. Ved høye doser ledsages symptomene av hypotensjon, svak og uregelmessig puls, besvimelse, generelle kramper, bortfall av neurologiske reaksjoner, pusteproblemer, respirasjonssvikt, utmattelse og sirkulasjonssvikt (hjertesvikt).

Pediatrisk populasjon
Nikotindoser som tolereres av røykere under behandling kan gi alvorlige forgiftnings-symptomer hos barn, som kan være fatale. Mistanke om nikotinforgiftning hos barn krever øyeblikkelig hjelp og behandles umiddelbart.

Behandling av overdose: All nikotintilførsel stanses umiddelbart og pasienten behandles symptomatisk. Aktivt kull reduserer gastrointestinal absorpsjon av nikotin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved nikotinavhengighet, ATC-kode: N07B A01.

Brå seponering av tobakksprodukter etter en lang periode med daglig bruk kan gi karakteristiske symptomer som omfatter fire eller flere av de følgende: dysfori eller nedstemthet, søvnproblemer, irritabilitet, frustrasjon eller aggresjon, engstelse, konsentrasjonsproblemer, rastløshet eller utålmodighet, redusert puls, økt appetitt eller vektøkning. Trang til å røyke, anerkjent som et klinisk relevant symptom, er en viktig del av symptomene ved røykeslutt.

Farmakodynamisk effekt: Ved tygging skjer en langsom frigjøring av nikotin som absorberes i munnhulen. Kliniske studier har vist at nikotinlegemidler kan hjelpe røykere til å avstå fra røyking.

Komparative effektstudier mellom ulike former av Nicorettepreparater har ikke blitt utført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Mengden frisatt nikotin fra preparatet er avhengig av hvor fort det tygges. Hoveddelen av nikotinet absorberes i munnslimhinnen. Den systemiske biotilgjengeligheten av svelget nikotin er lavere på grunn av first pass effekten. Andre sykdommer eller samtidig bruk av andre legemidler påvirker ikke nikotinkinetikken.

Absorpsjon
Tyggegummien fungerer som en “slow release” formulering, slik at høye og raske blodkonsentrasjoner som oppnås ved røyking unngås. Maksimal blodkonsentrasjon oppnås etter 30 minutters tygging og er sammenlignbar med blodkonsentrasjonen 20-30 minutter etter røyking av en middels sterk sigarett. I normaltilfellet frigjøres ca. 1,4 mg nikotin fra en 2 mg tyggegummi og ca. 3,4 mg fra en 4 mg tyggegummi.

Distribusjon
Nikotinets plasmaproteinbinding er mindre enn 5 %. Halveringstid 1-2 timer.

Eliminasjon
Metaboliseres hovedsakelig i lever, men også i nyrer og lunger. Mer enn 20 metabolitter er identifisert, men alle har vist seg å ha mindre farmakologisk effekt enn nikotin. Hovedmetabolitten er kotinin som har en halveringstid på 15-20 timer. Plasmakonsentrasjonen av kotinin er ca. 10 ganger høyere enn plasmakonsentrasjonen av nikotin.

Utskilles via nyrene. Hovedmetabolittene i urin er kotinin (15 % av dosen) og trans-3-hydroxykotinin (45 % av dosen). Ca. 10 % nikotin utskilles uendret i urin. Opp til 30 % kan utskilles i urin ved øket diurese og surgjøring under pH 5.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Preklinisk dokumentasjon viser at nikotin ikke er gentoksisk eller mutagent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

2 mg	**4 mg**
Tyggegummibase (inneholder butylhydroksitoluen E321)	Tyggegummibase (inneholder butylhydroksitoluen E321)
Xylitol	Xylitol
Peppermynteolje	Peppermynteolje
Natriumkarbonat, vannfri	Natriumkarbonat, vannfri
Natriumhydrogenkarbonat	-
Acesulfamkalium	Acesulfamkalium
Levomentol	Levomentol
Magnesiumoksid, lett	Magnesiumoksid, lett
Tuttifruttismak	Tuttifruttismak
Hypromellose	Hypromellose
Sukralose	Sukralose
Polysorbat 80	Polysorbat 80
Akasiagummi	Akasiagummi
Titandioksid (E171)	Titandioksid (E171)
Karnaubavoks	Karnaubavoks
	Kinolingult E104 AL-Lake

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tyggegummien pakkes i blisterpakninger med ytterkartong.

Pakningsstørrelser: 15, 30, 105 og 210 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

McNeil Sweden AB, Solna, Sverige.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2 mg: 04/3104
4 mg: 04/3105

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. august 2005
Dato for siste fornyelse: 08. juni 2010

10. OPPDATERINGSDATO

07.09.2023