

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nocdurna 25 mikrogram smeltetabletter
Nocdurna 50 mikrogram smeltetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver smeltetablett inneholder desmopressinacetat tilsvarende 25 mikrogram eller 50 mikrogram desmopressin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Smeltetablett.

Nocdurna 25 mikrogram:

Hvit, rund oral frysetørket tablett på omtrent 12 mm, merket med 25 på én side.

Nocdurna 50 mikrogram:

Hvit, rund oral frysetørket tablett på omtrent 12 mm, merket med 50 på én side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Nocdurna er indisert til symptomatisk behandling av nokhuri grunnet idiopatisk nattlig polyuri hos voksne (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

- Kvinner: 25 mikrogram daglig, én time før sengetid, gitt sublingualt uten vann
- Menn: 50 mikrogram daglig, én time før sengetid, gitt sublingualt uten vann

Doseøkning anbefales ikke hos eldre pasienter ≥ 65 år.

Dersom det ved utilstrekkelig respons på Nocdurna vurderes høyere doser for pasienter under 65 år, bør andre desmopressin smeltetablettpreparater anvendes (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Ved tegn og symptomer på væskeretensjon og/eller hyponatremi (hodepine, kvalme/oppkast, vektøkning og i alvorlige tilfeller kramper) bør behandlingen avbrytes og revurderes. Når behandlingen starter igjen, kreves streng væskerestriksjon, og serumnatriumnivået bør monitoreres (se pkt. 4.4).

Nocdurna bør seponeres dersom serumnatriumnivået faller under nedre normalgrense (dvs. 135 mmol/l).

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Eldre pasienter har økt risiko for å utvikle hyponatremi under behandling med desmopressin og kan også ha nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør derfor utvises i denne aldersgruppen, og daglige doser over 25 mikrogram for kvinner og 50 mikrogram for menn bør ikke anvendes. Hos eldre pasienter må

serumnatriumnivået være i normalområdet før behandlingsstart, den første behandlingsuken (4-8 dager etter oppstart) og etter én behandlingsmåned. Nocdurna bør seponeres dersom serumnatriumnivået faller under nedre normalgrense (se pkt. 4.4).

Videre behandling må vurderes nøye hos eldre pasienter som ikke viser terapeutisk effekt etter tre måneder.

Nedsatt nyrefunksjon

Nocdurna er kontraindisert hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ingen relevant bruk av Nocdurna i pediatrisk populasjon for indikasjonen symptomatisk behandling av nokturni grunnet idiopatisk polyuri.

Administrasjonsmåte

Nocdurna plasseres under tungen hvor smeltetabletten løser seg opp uten behov for vann.

Matinntak kan redusere intensiteten og varigheten av den antidiuretiske effekten ved lave doser av desmopressin (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet i pkt. 6.1
- Habituell eller psykogen betinget polydipsi (døgnurinvolum over 40 ml/kg)
- Kjent eller mistenkt hjertesvikt eller andre tilstander assosiert med væskeoverbelastning, tilstrekkelig til å kreve behandling med diuretika, inkludert slike tilstander i anamnesen
- Moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 50 ml/min)
- Kjent hyponatremi i anamnesen
- Syndrom med forstyrret ADH-sekresjon (SIADH)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter, spesielt eldre, bør undersøkes klinisk og utspørres før behandling med Nocdurna startes. Dette fordi nattlig polyuri kan være et symptom på kardiovaskulære eller andre medisinske tilstander assosiert med væskeoverbelastning. Dersom slike samtidige tilstander mistenkes, anbefales ikke behandling med Nocdurna (se også pkt. 4.3).

Væskeinntaket skal begrenses til minst mulig i perioden én time før til åtte timer etter administrering. Behandling uten samtidig reduksjon i væskeinntak kan føre til forlenget væskeretensjon og/eller hyponatremi med eller uten dertil hørende varseltegn og symptomer (hodepine, kvalme/oppkast, vektøkning og i alvorlige tilfeller kramper).

Eldre pasienter med serumnatriumnivå i nedre normalområde kan ha økt risiko for hyponatremi. Pasienter ≥ 65 år bør måle serumnatriumnivået før behandlingsstart, den første behandlingsuken (4-8 dager etter oppstart) og etter én behandlingsmåned (se pkt. 4.2).

Ved dosenivå på 50 mikrogram kan kvinner ha økt risiko for hyponatremi sammenlignet med menn (se pkt. 5.1). Det er derfor viktig at de kjønnsspesifikke anbefalingene følges.

Nocdurna bør seponeres dersom serumnatriumnivået faller under nedre normalgrense.

Desmopressin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander karakterisert ved væske- og/eller elektrolyttubalanse.

Behandling med desmopressin bør avbrytes og revurderes ved akutte forbigående tilstander karakterisert ved væske- og/eller elektrolyttubalanse (f.eks. systemiske infeksjoner, feber, gastroenteritt).

Forholdsregler for å unngå hyponatremi, inkludert væskerestriksjon og hyppig monitorering av serumnatrium, må tas ved samtidig behandling med legemidler som er kjent å indusere syndrom med forstyrret ADH-sekresjon (SIADH) (f.eks. trisykliske antidepressiva, selektive serotoninreopptakshemmere, klorpromazin, diuretika og karbamazepin samt noen antidiabetika i sulfonylureagruppen, spesielt klorpropamid) og ved samtidig behandling med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).

Det bør utvises spesiell forsiktighet hos pasienter som bruker tiazider eller loop-diuretika for hypertensjon eller andre medisinske tilstander ikke assosiert med væskeoverbelastning. Monitorering av natriumnivået er påkrevd hos disse pasientene.

Alvorlige blærelidelser/-forstyrrelser og hindret urinavløp bør vurderes før behandlingsstart.

Forsiktighet må utvises ved cystisk fibrose, koronar hjertesykdom, hypertensjon, kronisk nyresykdom og preeklampsi.

Diagnosen nefrogen diabetes insipidus bør vurderes ved manglende reduksjon i nattlig urinproduksjon etter påbegynt behandling med desmopressin.

Spesiell forsiktighet bør utvises hos pasienter som bruker litium ettersom bruk av desmopressin mot nokturni kan maskere tidlige symptomer på litium-indusert nefrogen diabetes insipidus. Desmopressin anbefales ikke hos pasienter som mistenkes å ha litium-indusert nefrogen diabetes insipidus.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Legemidler som er kjent for å indusere syndrom med forstyrret ADH-sekresjon (SIADH) (f.eks. trisykliske antidepressiva, selektive serotoninreopptakshemmere, klorpromazin, diuretika og karbamazepin samt noen antidiabetika i sulfonylureagruppen, spesielt klorpropamid) kan gi økt risiko for væskeretensjon/hyponatremi (se pkt. 4.4).

NSAIDs og oksytocin kan fremme desmopressins antidiuretiske effekt og indusere væskeretensjon/hyponatremi (se pkt. 4.4.).

Litium kan hemme den antidiuretiske effekten.

Farmakokinetiske interaksjoner

Samtidig behandling med loperamid kan resultere i en trippel økning i desmopressinkonsentrasjonen i serum etter oral administrering, hvilket kan føre til økt risiko for væskeretensjon/hyponatremi. Samtidig behandling med legemidler som forsinker intestinal transittid kan ha samme effekt, selv om dette ikke er undersøkt.

Et standardmåltid inneholdende 27% fett reduserte absorpsjonen (hastighet og mengde) av desmopressintabletter signifikant. Det ble ikke sett signifikante effekter på farmakodynamikk (urinproduksjon eller osmolalitet). Ved bruk av desmopressintabletter, kan det ikke utelukkes at enkelte pasienter får redusert intensitet og varighet av den antidiuretiske effekten ved samtidig matinntak.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Data fra bruk på et begrenset antall (n=53) gravide kvinner med diabetes insipidus samt fra et begrenset antall gravide kvinner med blødningskomplikasjoner (n=216) indikerer ingen skadelige effekter av desmopressin på svangerskapsforløpet eller på helsen til fosteret/det nyfødte barnet. I dag finnes ikke andre relevante epidemiologiske studier tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på gravide, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Reproduksjonsstudier på dyr har ikke vist klinisk relevante effekter på foreldre eller avkom. *In vitro*-analyser av humane kotyledonmodeller antyder at desmopressin ikke transporteres over placenta ved terapeutiske konsentrasjoner tilsvarende anbefalte doser.

Amming

Resultater fra analyser av melk fra ammende mødre som mottok høye doser desmopressinacetat (300 mikrogram intranasalt), indikerte at de mengder desmopressin som potensielt kan overføres til barnet, er betydelig mindre enn de mengder som må til for å påvirke diuresen. Det anses derfor ikke som nødvendig å avslutte amming.

Fertilitet

Dyrestudier med desmopressin har ikke vist nedsatt fertilitet hos hann- eller hunnrotte.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Basert på frekvensen av rapporterte bivirkninger i kliniske studier med Nocdurna for nokтуриindikasjon gjennomført i mannlige (50 mikrogram; n=222) og kvinnelige (25 mikrogram; n=219) forsøkspersoner, var de vanligst rapporterte bivirkningene under behandling munntørrethet (13%), hodepine (3%), hyponatremi (3%) og svimmelhet (2%).

Beskrivelse av selekterte bivirkninger

Den alvorligste bivirkningen av desmopressin er hyponatremi, som assosieres med hodepine, kvalme, oppkast, nedsatt serumnatrium, vektøkning, malaise, abdominalsmerter, muskelkramper, svimmelhet, forvirring, nedsatt bevissthet og i alvorlige tilfeller kramper og koma. Hyponatremi er en antidiuretisk effekt som oppstår som en følge av økt reabsorpsjon av vann i nyretubuli og osmotisk fortykning av plasma. I studier med voksne nokturipasienter utviklet majoriteten av pasientene lave serumnatriumnivåer i løpet av de første behandlingsdagene eller i forbindelse med doseøkning. Vær spesielt oppmerksom på forsiktighetsreglene beskrevet i pkt. 4.4.

Kvinner har større risiko for hyponatremi. Dette kan skyldes økt sensitivitet for vasopressin og -analoger i nyretubuli hos kvinner sammenlignet med hos menn. Risikoen for hyponatremi hos kvinner minimeres ved å anbefale en lavere dose til kvinner. Risikoen for hyponatremi i aldersgruppen over 65 år reduseres ytterligere ved monitorering av serumnatrium (se pkt. 4.2 og 4.4).

Tabellarisk bivirkningsliste

Tabell 1 nedenfor viser frekvenser av de rapporterte bivirkningene. Frekvensen er definert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Tabell 1: Frekvens av rapporterte bivirkning (fase III-studier og rapporter fra etter markedsføring)

MedDRA organklasser	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyponatremi	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine Svimmelhet	
Gastrointestinale sykdommer	Munntørhet*	Kvalme Diaré	Forstoppelse Abdominalt ubehag
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Fatigue Perifert ødem

*Merk at forsøkspersonene ble spesielt spurt om munntørhet i noen av de kliniske studiene.

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

Symptomer

Overdosering av Nocdurna fører til forlenget virketid med økt fare for væskeretensjon og hyponatremi.

Behandling

Behandling av hyponatremi må individualiseres, men følgende generelle anbefaling kan gis: Hyponatremi behandles ved å avbryte desmopressinbehandlingen og igangsette væskerestriksjon og symptomatisk behandling hvis nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Vasopressin og analoger; ATC-kode: H01B A02.

Virkningsmekanisme

Nocdurna inneholder desmopressin, en syntetisk analog av det naturlig forekommende antidiuretiske hormonet, argininvasopressin (AVP). Desmopressin etterligner vasopressins antidiuretiske effekt ved å forårsake reabsorpsjon av vann til kroppen ved at det binder seg til V2-reseptorene i samlerørene i nyrene. Denne reabsorpsjonen medfører i neste runde redusert nattlig urinproduksjon. På grunn av den foreslåtte lave, kjønns spesifiske dosen (25 mikrogram til kvinner og 50 mikrogram til menn) og den begrensede virkningstiden av Nocdurna, er den antidiuretiske effekten begrenset til perioden for nattesøvn.

Farmakodynamiske effekter

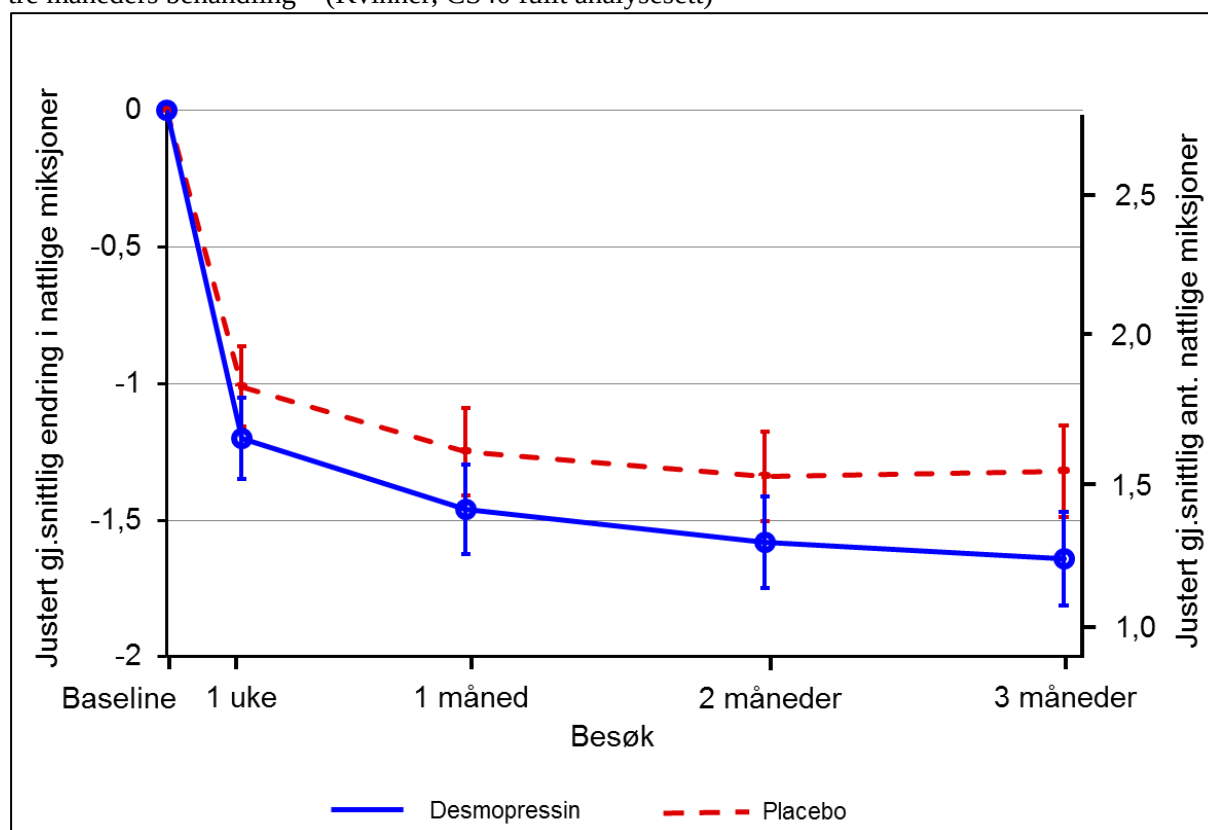
I CS29-studien skilte den vekt-korrigerede Nocdurna-dosen som induerte 50% maksimal oppnåelig effekt på nattlig urinvolum, signifikant mellom kvinner og menn. Estimert eksponeringsverdi for å oppnå identisk dynamisk effekt, var 2,7 ganger (95% KI: 1,3-8,1) høyere for menn enn for kvinner,

hvilket korresponderer med høyere desmopressinsensitivitet blant kvinner. Utvikling av hyponatremi er doseavhengig. Kvinner har høyere risiko for å utvikle hyponatremi enn menn. Insidensen av hyponatremi øker med økende alder (se pkt. 4.2 og 4.4).

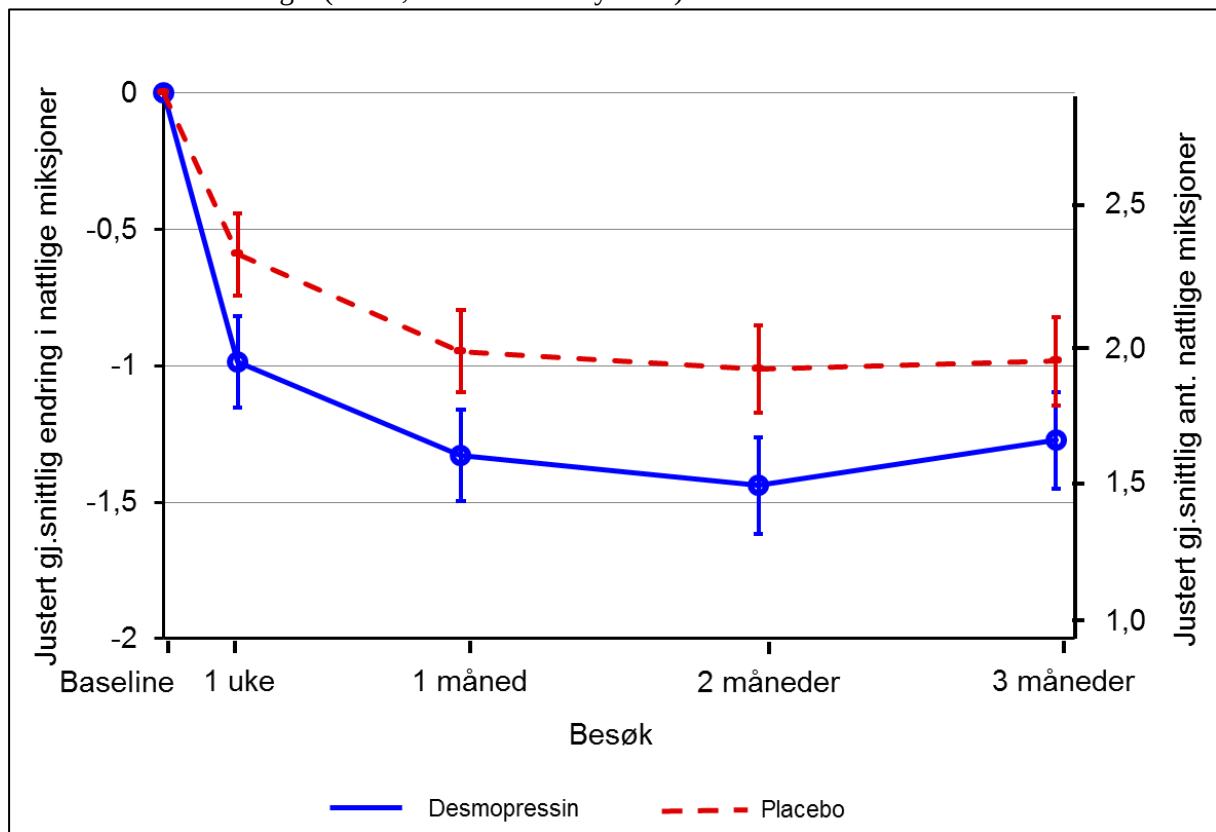
Klinisk effekt

Effekten av Nocurna er vist i to randomiserte dobbeltblinde placebokontrollerte studier i henholdsvis 268 kvinner (CS40-studien; desmopressin smeltetablett à 25 mikrogram versus placebo) og 395 menn (CS41-studien; desmopressin smeltetablett à 50 mikrogram og 75 mikrogram versus placebo) hvor nokturni var definert som gjennomsnittet av ≥ 2 nattlige miksjoner per natt, og polyuri hos 90% av kvinnene og 87% av mennene. Begge studiene møtte de to koprime endepunktene med statistisk signifikante forskjeller som favoriserte desmopressin smeltetablett i en tre måneders periode. Det ble vist en statistisk signifikant nedgang i justert gjennomsnittlig antall nattlige miksjoner fra baseline for desmopressin smeltetablett à 25 mikrogram (-1,46) sammenlignet med placebo (-1,24) i studien med kvinner ($p=0,028$) (fig. 1) og for desmopressin smeltetablett à 50 mikrogram (-1,25) sammenlignet med placebo (-0,88) i studien med menn ($p=0,0003$) (fig. 2). Andelen pasienter med $>33\%$ nedgang i gjennomsnittlig antall nattlige miksjoner (respondere) var signifikant økt, nesten doblet. I studien med kvinner var oddsratio for $>33\%$ nedgang med desmopressin smeltetablett à 25 mikrogram sammenlignet med placebo 1,85 ($p=0,006$), og i studien med menn var oddsratio for $>33\%$ nedgang med desmopressin smeltetablett à 50 mikrogram sammenlignet med placebo 1,98 ($p=0,0009$). For de sekundære endepunktene, var det en økning i den første uforstyrrede søvnperioden (tid til første tømning) med 49 minutter fra baseline til tre måneder i studien med kvinner og 39 minutter i studien med menn. Det ble vist en statistisk signifikant forbedring i livskvalitet ved bruk av desmopressin smeltetablett à 25 mikrogram (N-QoL totalscore à 27,24) sammenlignet med placebo (21,90) ($p=0,0226$) hos kvinner og en forbedring ved bruk av desmopressin smeltetablett à 50 mikrogram (N-QoL totalscore à 18,37) sammenlignet med placebo (13,88) ($p=0,0385$) hos menn. I begge studiene var det en sterk assosiasjon ($p<0,0001$) mellom behandlingsresponsen (nedgang i antall nattlige miksjoner og økning i første uforstyrrede søvnperiode) og forbedringene i pasientenes livskvalitet.

Figur 1: Koprime endepunkt: Justert gjennomsnittlig endring fra baseline i nattlige miksjoner under tre måneders behandling – (Kvinner, CS40 fullt analysesett)



Figur 2: Koprimeært endepunkt: Justert gjennomsnittlig endring fra baseline i nattlige miksjoner under tre måneders behandling – (Menn, CS41 fullt analysesett)



Effekt og sikkerhet ved kombinasjonsbehandling med desmopressin smeltetabletter og tolterodin depotkapsler for behandling av overaktiv blære med nokturi hos kvinner, ble undersøkt i en dobbeltblind randomisert klinisk studie over en periode à tre måneder. Førtilni (49) pasienter fikk kombinasjonen Nocdurna (desmopressin smeltetablett) 25 mikrogram og tolterodin 4 mg. Det ble ikke observert alvorlige bivirkninger i studien, og sikkerhetsprofilen av kombinasjonsbehandlingen var sammenlignbar med den for Nocdurna 25 mikrogram. Effekt målt som reduksjon fra baseline i gjennomsnittlig antall nattlige miksjoner i løpet av tre måneders behandling, var numerisk høyere i kombinasjonsbehandlingsgruppen enn i tolterodinmonoterapigruppen (behandlingskontrast -0,34 miksjoner) i det fulle analysesettet, og forskjellen nådde statistisk signifikans ($p=0,049$) med en behandlingskontrast på -0,41 miksjoner i per protokoll-analysesettet.

Kjønnsforskjeller med hensyn til klinisk effekt og sikkerhet

CS29-studien analyserte dose-respons av Nocdurna hos kvinner og menn ved doser fra 10 mikrogram til 100 mikrogram. Hos kvinner ble det ikke sett noen ytterligere gevinst i farmakodynamisk effekt ved doser over 25 mikrogram, hvilket indikerer at dose-respons-platået var nådd ved 25 mikrogram hos kvinner. Hos menn var reduksjonen i urinvolum større ved 50 mikrogram, men ikke betydelig høyere ved 100 mikrogram. Økning av dosen til 50 mikrogram hos kvinner ga ingen ytterligere effekt, men ble, i aldersgruppen over 50 år, assosiert med en femdobling av risikoen for hyponatremi sammenlignet med menn ($p=0,015$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Total gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet av desmopressin etter sublingual administrering sett i tidligere dosebestemmende studier med doser à 200, 400 og 800 mikrogram, er 0,25% med et 95%-konfidensintervall på 0,21-0,31%. Desmopressin viser moderat til høy variasjon i biotilgjengelighet,

både intra- og interindividuell. Desmopressin viser doselinearitet med hensyn til AUC og $C_{\max}$ i området 60-240 mikrogram. Biotilgjengelighet av doser under 60 mikrogram har imidlertid ikke blitt undersøkt.

Distribusjon

Fordelingen av desmopressin beskrives best ved en tokompartiment distribusjonsmodell med et distribusjonsvolum under eliminasjonsfasen à 0,3-0,5 l/kg.

Biotransformasjon

In vivo-metabolisme av desmopressin er ikke undersøkt. *In vitro*-metabolismestudier med desmopressin i humane levermikrosomer har vist at ingen signifikant mengde metaboliseres i lever av cytokrom P450-systemet. Det er derfor usannsynlig at desmopressin metaboliseres *in vivo* av cytokrom P450-systemet i lever hos menneske. Desmopressins effekt på farmakokinetikken av andre legemidler er trolig minimal ettersom desmopressin mangler evne til å hemme det cytokrom P450-legemiddelmetaboliserende systemet.

Eliminasjon

Total clearance av desmopressin er kalkulert til 7,6 l/t. Estimert terminal halveringstid av desmopressin er 2,8 timer. Hos friske personer er utskilt fraksjon uendret desmopressin 52% (44-60%).

Linearitet/ikke-linearitet

Det er ingen indikasjoner på ikke-linearitet for noen av desmopressins farmakokinetiske parametre.

Karakteristika hos spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Avhengig av graden av nedsatt nyrefunksjon, øker AUC og halveringstid med alvorlighetsgraden av den svekkede nyrefunksjonen. Desmopressin er kontraindisert hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 50 ml/min).

Tabell 2: Farmakokinetiske parametre for ulike grader av nedsatt nyrefunksjon (data fra CS01-studien)

	Kreatinin-clearance	Nyrefunksjon	AUC (timer*pg/ml)	T_{1/2} (timer)
Frisk	>80 ml/min	Normal	186	2,8
Mild	50-80 ml/min	Lett redusert	281	4,0
Moderat	30-49 ml/min	Moderat svekket	453	6,7
Alvorlig	5-29 ml/min	Alvorlig svekket	682	8,7

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført noen studier i denne populasjonen.

Det er lite trolig at desmopressin vil interagere med legemidler som påvirker hepatisk metabolisme ettersom *in vitro*-studier i humane mikrosomer har vist at desmopressin ikke gjennomgår signifikant metabolisme i lever.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjonstoksisitet. Karsinogenitetsstudier er ikke utført med desmopressin ettersom desmopressin er nært beslektet med det naturlig forekommende peptidhormonet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Gelatin
Mannitol (E421)
Sitronsyre, vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys. Brukes umiddelbart etter åpning av de enkelte tablettblisterne.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Perforerte blisterbrett med enkeltpakkede smeltetabletter, pakket i eske. Underdelen av blisterfolien og blisterlokkfolien er flerlagslaminater bestående av henholdsvis PVC/OPA/alu/OPA/PVC og varmekselet lakk/alu/PET/papir.

Pakningsstørrelser: 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 smeltetabletter

Ikke alle styrker og pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ferring Legemidler AS
Postboks 4445 Nydalen
0403 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mikrogram: 15-10677

50 mikrogram: 15-10678

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.05.2016

Dato for siste fornyelse: 21.04.2021

10. OPPDATERINGSDATO

21.05.2021