

1. LEGEMIDLETS NAVN

Spironolactone Orion 25 mg tabletter
Spironolactone Orion 50 mg tabletter
Spironolactone Orion 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En tablett inneholder 25 mg, 50 mg eller 100 mg spironolakton.

Hjelpestoff med kjent effekt

En tablett inneholder laktosemonohydrat tilsvarende 57 mg laktose (25 mg tablett), 114 mg laktose (50 mg tablett) eller 228 mg laktose (100 mg tablett).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

25 mg tablett: Hvit til blekhvit, rund, flat, skårne kanter, delestrek, diameter 7 mm, merket ORN85.
50 mg tablett: Hvit til blekhvit, rund, flat, skårne kanter, delestrek, diameter 9 mm, merket ORN213.
100 mg tablett: Hvit til blekhvit, rund, svakt konveks, delestrek, diameter 11 mm, merket ORN352.

Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Behandling av kronisk hjertesvikt (NYHA klasse III-IV) i tillegg til standardbehandling
- Behandling av ødemer forårsaket av nefrose hvor annen behandling av ødemer ikke har effekt og spesielt når det er mistanke om hyperaldosteronisme
- Behandling av ascites og ødem assosiert med langtkommen levercirrhose eller portal hypertensjon eller andre leversykdommer hvor annen behandling av ødemer ikke har effekt og spesielt når det er mistanke om hyperaldosteronisme
- Behandling av hypertensjon, som tilleggsbehandling hos pasienter som ikke har hatt tilstrekkelig respons på andre antihypertensiva
- Primær hyperaldosteronisme.

Barn skal kun behandles under veiledning av en barnelege. Det er begrensede data tilgjengelig for bruk hos barn (se pkt. 5.1 og 5.2).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den daglige dosen kan administreres som en enkelt dose eller deles opp i to like doser. Tablettene skal tas sammen med et måltid (for bedre absorpsjon). Serumelektrolytter og kreatininkonsentrasjoner skal monitoreres under behandling (se pkt. 4.4).

Voksne:

- Kronisk hjertesvikt (NYHA klasse III til IV): Startdose for pasienter med alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III til IV) er vanligvis 25 mg/dag, i kombinasjon med standardterapi hos

pasienter med serumkalium ≤ 5 mmol/l og serumkreatinin ≤ 220 mikromol/l. Dersom væskeretensjon oppstår og fremdeles er tilstede 8 uker etter oppstart, og dersom serumkreatinin forblir < 5 mmol/l, kan spironolaktondosen økes til 50 mg en gang daglig. Kalium- og kreatininnivåene må evalueres etter 1 uke. Dersom serumkalium øker til 5,5 mmol/l eller serumkreatinin øker til over 220 mikromol/l må spironolaktondosen senkes til 25 mg annenhver dag eller seponeres. Se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler "Hyperkalemi hos pasienter med kronisk hjertesvikt" for anbefalinger om monitorering av serumkalium og serumkreatinin.

- Ødematøse tilstander: Vanlig dose er 25 til 100 mg/dag. I alvorlige tilfeller kan dosen økes til 200 mg/dag. Ved alvorlige ødematøse tilstander, f.eks. i forbindelse med levercirrhose, kan korttidsadministrering av daglige doser på 200 til 400 mg være indisert.
- Behandling av hypertensjon: Vanlig dose er 50 til 100 mg/dag. Full terapeutisk effekt oppnås normalt innen 2 uker, noe som må tas med i vurderingen når man tilpasser dosen.
- Behandling av primær hyperaldosteronisme: 100 til 400 mg/dag preoperativt. Dersom operasjon ikke utføres skal den terapeutiske dosen reduseres til laveste effektive dose.

Eldre:

- Dosejustering er normalt ikke nødvendig, hvis ikke pasienten har nyre- eller leversvikt.

Pediatrisk populasjon:

- Ødem hos barn: Startdosen bør inneholde 1-3 mg spironolakton per kilogram kroppsvekt som gis i oppdelte doser. Dosen skal justeres avhengig av respons og toleranse (se pkt. 4.3 og 4.4).

Barn skal kun behandles under veiledning av en barnelege. Det er begrensede data tilgjengelig for bruk hos barn (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nyresvikt (se også pkt. 4.4):

- Forsiktighet bør utvises ved administrering av spironolakton til pasienter med moderat nyresvikt (kreatininclearance 30 til 50 ml/min).
- Spironolakton skal ikke gis til pasienter med alvorlig nyresvikt (kreatininclearance mindre enn 30 ml/min).

Leversvikt (se også pkt. 4.4):

- Metabolisme og eliminasjon av spironolakton er forsinket ved leversvikt. Ingen initial doseendring behøves hos pasienter med leversvikt.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Spironolakton er kontraindisert hos voksne og barn i følgende tilfeller:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Hyperkalemi
- Hyponatremi
- Addisonkrise
- Akutt eller kronisk nyreinsuffisiens, kreatininclearance under 30 ml/min
- Anuri
- Porfyri

Spironolakton er kontraindisert hos barn med moderat til alvorlig nyreinsuffisiens.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Serumelektrolyttkonsentrasjoner og nyrefunksjon skal monitoreres regelmessig under behandling med Spironolactone Orion.

Samtidig bruk av legemidler som er kjent for å forårsake hyperkalemi sammen med spironolakton kan føre til alvorlig hyperkalemi.

Risiko for hyperkalemi er høyere hos eldre pasienter og pasienter med nyre- eller leversvikt, samt ved kombinasjonsbruk av spironolakton og ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorblokkere (AT2-blokkere) eller andre diuretika. Hos disse pasientene skal serumkaliumkonsentrasjonen monitoreres nøye (se også pkt. 4.5).

Hyperkalemi kan være fatalt. Det er viktig å monitorere og tilpasse serumkalium hos pasienter med kronisk hjertesvikt som får spironolakton. Unngå å bruke andre kaliumsparende diuretika. Unngå bruk av orale kaliumtilskudd hos pasienter med serumkalium > 3,5 mmol/l. Det anbefales at kalium og kreatinin kontrolleres en uke etter oppstart eller ved økt dose spironolakton, deretter månedlig første 3 måneder, deretter kvartalsvis i et år og så hver 6. måned. Avslutt eller avbryt behandlingen ved serumkalium > 5 mmol/l eller ved serumkreatinin > 220 mikromol/l.

Kaliumtilskudd, kaliuminnholdende salterstatninger eller kaliumrike dietter er ikke anbefalt på grunn av risiko for hyperkalemi (se også pkt. 4.5).

Hos pasienter med levercirrhose har hypokloremisk metabolsk alkalose med hyperkalemi vært rapportert ved bruk av spironolakton selv ved normal nyrefunksjon. Pasienter med levercirrhose, samt andre pasienter med risiko for acidose, bør overvåkes nøye.

Særsiktighet anbefales ved behandling av diabetespasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Forsiktighet er anbefalt ved behandling av ascites for å unngå at pasientens kroppsvekt reduseres med mer enn omtrent 1 kg per dag (på grunn av økt diurese).

Hos pasienter med magesår kan spironolakton svekke tilheling av såret, og skal derfor bare brukes etter nøye undersøkelse.

Spironolakton har forårsaket eller stimulert vekst av svulst hos forsøksdyr. Dette må tas med i betraktningen ved bruk av produktet. Effekten kan skyldes hormonelle endringer av samme type som spironolakton gir hos mennesker (se pkt. 5.3).

Pediatrisk populasjon

Kaliumsparende diuretika skal brukes med forsiktighet hos hypertensive pediatriske pasienter med mild nyreinsuffisiens på grunn av risiko for hyperkalemi. (Spironolakton er kontraindisert hos barn med moderat til alvorlig nyreinsuffisiens, se pkt. 4.3.)

Hjelpestoffer

Spironolactone Orion tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Spironolakton reduserer risikoen for hypokalemi forårsaket av andre diuretika, og kan derfor kombineres med andre diuretiske behandlinger hvis nødvendig.

Forsiktighet anbefales ved anestesi hos pasienter som bruker spironolakton. Spironolakton reduserer den sirkulatoriske effekten av noradrenalin. Effekten av ikke-depolariserende muskelavslappende legemidler kan potenseres.

Spironolakton har en synergisk effekt når gitt sammen med andre antihypertensive legemidler.

Samtidig bruk av kaliumtilskudd (kaliuminnholdende mineraltilskudd, en kaliumrik diett eller bordsalterstatninger), andre kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, AT2-blokkere, aldosteronblokkere, heparin eller lavmolekylært heparin kan føre til alvorlig hyperkalemi (se pkt. 4.4).

Kombinasjon av spironolakton og ACE-hemmere hos pasienter med hjertesvikt NYHA klasse III eller IV er mulig dersom kombinasjonen har vist seg å være effektiv, og dersom serumkalium og serumkreatinin monitoreres nøye.

Acetylsalisylsyre (ikke i antitrombotiske doser) og anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs) kan ved kombinasjonsbruk forsinke eliminasjonen av spironolaktonmetabolitter, svekke den diuretiske effekten av spironolakton og eksponere for hyperkalemi.

Effekten av warfarin kan svekkes under behandling med spironolakton.

Clearance av digoksin reduseres og halveringstiden øker under behandling med spironolakton. Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av digoksin og spironolakton, ettersom spironolakton til en viss grad også kan føre til feilaktige resultat ved undersøkelser av serumdigoksin.

Eliminasjon av litium kan endres ved bruk av spironolakton, og undersøkelser av legemiddelkonsentrasjonen er anbefalt.

Takrolimus kan forårsake hyperkalemi, som kan forverres av spironolakton. Ved kombinasjonsbehandling skal konsentrasjonen av serumkalium overvåkes nøye.

I tillegg til andre legemidler som er kjent for å forårsake hyperkalemi kan samtidig bruk av trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol) og spironolakton føre til klinisk relevant hyperkalemi.

Metabolitter av spironolakton fluorescerer, slik at enkelte fluorometriske undersøkelser (for eksempel kortisolundersøkelser) kan gi uriktige verdier.

Spironolakton har antagonisert den antineoplastiske effekten av mitotane.

Spironolakton binder seg til androgenreseptoren og kan øke nivåer av prostataspesifikt antigen (PSA) hos prostatakreftpasienter som behandles med abirateron. Bruk med abirateron er ikke anbefalt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data på effekten av spironolakton på fertilitet. Dyrestudier har vist nedsatt fertilitet hos hunner (se pkt. 5.3) mens det ikke finnes dyredata på mannlig fertilitet.

Graviditet

Det er begrensede data på bruk og sikkerhet av spironolakton under graviditet. I dyrestudier på rotter har spironolakton vist å forårsake en feminisering av hannavkom. Bruk av spironolakton under graviditet skal unngås.

Amming

Kanrenon, som er den aktive metabolitten av spironolakton, går over i morsmelk i lave konsentrasjoner.

Effekten av Spironolactone Orion på nyfødte/spedbarn er ukjent. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Spironolactone Orion skal avsluttes/avstås fra.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Svimmelhet eller tretthet, som kan nedsette evnen til kjøre bil eller bruke maskiner, kan forekomme spesielt i starten av behandlingen og etter dosejusteringer.

4.8 Bivirkninger

Muligheten for alvorlig hyperkalemi skal tas med i betraktning, spesielt ved langtidsbehandling. Hyperkloremisk metabolsk acidose har forekommet hos pasienter med levercirrhose. Behandling med høydose spironolakton kan resultere i hyponatremi og dehydrering. Hos pasienter med nyresvikt kan spironolakton forverre nyrefunksjonen ytterligere. Behandling med spironolakton skal avsluttes dersom kreatininkonsentrasjonen øker tydelig. Uratkonsentrasjonen kan reduseres en viss grad under spironolaktonbehandling. Nevrologiske bivirkninger, slik som forvirring, hodepine og apati, forekommer hovedsakelig hos pasienter med levercirrhose.

Bivirkningsfrekvensen er definert som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\,000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)				Benign brystkreft	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Trombocytopeni, leukopeni (inkl. agranulocytose)		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Forstyrrelser i elektrolyttbalansen, slik som hyperkalemi og hyponatremi	Dehydrering		
Psykiatriske lidelser		Forvirring	Apati, endringer i libido		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Parestesi	Svimmelhet		
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinale sykdommer, kvalme, diaré, oppkast				
Sykdommer i lever og galleveier				Hepatisk dysfunksjon	
Hud- og underhudssykdo	Tørr hud	Hudutslett, pruritus,		Alopeci, hypertrikose	Toksisk epidermal

mmer		urticaria			nekrolyse (TEN), Stevens-Johnsons syndrom, legemiddel-indusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), pemfigoid
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Leggkramper			
Sykdommer i nyre og urinveier		Økt serumkreatinin-konsentrasjon	Akutt nyresvikt		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Gynekomasti, ømme bryst, menstruasjonsforstyrrelser, impotens				
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Somnolens				
Undersøkelser		Økt renin-konsentrasjon			

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

Akutt overdose av spironolakton kan forårsake tretthet, forvirring, oppkast, ataksi, svimmelhet, hudutslett og diaré. Kronisk overdose kan forårsake hyperkalemi og hyponatremi. En enkeltdose på 625 mg har forårsaket mild intoksikasjon etter ventrikkeltømming. Akutte overdoser behandles ved å gi aktivt kull, som kan gjentas hvis behov. Dersom overdosen har forekommet for kort tid siden og inntatt spironolakton er av vesentlig mengde, kan ventrikkeltømming ved hjelp av mageskylling vurderes. Behandling av overdose er hovedsakelig symptomatisk: Overvåkning av hjerterfunksjon, elektrolyttbalansen og nyrefunksjonen er indikert. Det finnes intet spesifikt antidot mot spironolakton.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Diuretika, Aldosteronantagonister, ATC-kode: C03D A01

Spironolakton er en kompetitiv aldosteronreseptorblokker. Den bindes kompetitivt til reseptorer i distale nyretubuli, og derved hemmes syntesen av proteiner som er viktige for transport av K^+ - og Na^+ -ioner.

Spironolakton har en diuretisk og kaliumsparende effekt. Den øker utskillelsen av natrium og vann, mens kalium og magnesium blir holdt igjen. Spironolakton hemmer også adrenokortikal biosyntese av aldosteron hos pasienter med primær hyperaldosteronisme. Effekten av spironolakton avhenger av aldosteron: Jo høyere aldosteronkonsentrasjonen er i kroppen, desto mer effektiv er responsen av spironolakton.

Effekten av spironolakton kommer fra både hovedsubstansen og aktive metabolitter, som f.eks. kanrenon. Når utskillelsen av aldosteron er høy, f.eks. på grunn av levercirrhose eller bruk av diuretika, øker spironolakton utskillelsen av natrium og vann og reduserer utskillelsen av kalium. Ved normal utskillelse av aldosteron er den diuretiske og kaliumsparende effekten av aldosteron svak. Blodsukker, kolesterol og triglyseridkonsentrasjonen forblir uendret. Spironolakton har også en antiandrogen effekt: Den hemmer til en viss grad bindingen av androgen til dens reseptor og den hemmer 17- α -hydroksylase som er viktig for androgensyntesen.

Kronisk hjertesvikt: En randomisert aldakton evalueringsstudie (The Randomized Aldactone Evaluation Study, RALES) var en multisenter, dobbeltblindet studie på 1663 pasienter med en ejeksjonsfraksjon $\leq 35\%$, en New York Heart Association (NYHA) klasse IV hjertesvikt innen 6 måneder i anamnesen og klasse III-IV hjertesvikt ved tidspunkt for randomisering. Alle pasientene var påkrevd å ta ett loopdiuretikum og, dersom de tolererte det, en ACE-hemmer. Pasienter med baseline serumkreatinin på > 220 mikromol/l eller nylig økning på 25% , eller med en baseline serumkalium på $> 5,0$ mmol/l ble ekskludert. Pasientene ble randomisert til oral spironolakton 25 mg en gang daglig eller matchende placebo i forholdet 1:1. Pasienter som tolererte 25 mg en gang daglig fikk økt dosen til 50 mg en gang daglig, som klinisk indikert. Pasienter som ikke tolererte 25 mg en gang daglig, fikk dosen redusert til 25 mg annen hver dag. Primært endepunkt i RALES var tid til død, uavhengig av årsak. RALES ble avsluttet tidlig, etter en gjennomsnittlig oppfølging på 24 måneder, da en planlagt interimanalyse viste signifikant mortalitetsfordel.

Spironolakton reduserte risiko for død med 30% sammenlignet med placebo ($p < 0,001$, 95% konfidensintervall 18% til 40%). Spironolakton reduserte risiko for hjertedød, primær plutselig død og død pga. progressiv hjertesvikt med 31% sammenlignet med placebo ($p < 0,001$, 95% konfidensintervall 18% til 42%).

Spironolakton reduserte også risikoen for sykehusinnleggelse på grunn av hjertet (definert som forverring av hjertesvikt, angina, ventrikkelarytmier eller myokardinfarkt) med 30% ($p < 0,001$, 95% konfidensintervall 18% til 41%). I spironolaktongruppen ble NYHA-klassen forbedret ved studieslutt hos 41% av pasientene, og ble forverret hos 38% sammenlignet med placebogruppen, der det var forbedring hos 33% og forverring hos 48% av placebogruppen ($p < 0,001$).

Pediatrisk populasjon

Det foreligger lite data fra kliniske studier på spironolakton hos barn. Det kan forklares ut fra flere faktorer; de få studiene som har blitt utført i den pediatriske populasjonen, bruk av spironolakton i kombinasjon med andre legemidler, lite antall pasienter evaluert i hver studie, samt de ulike indikasjonene som er undersøkt. Doseringsanbefalingene for barn er basert på klinisk erfaring og kassustudier dokumentert i vitenskapelig litteratur.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Spironolakton absorberes godt (70 til 80%) fra gastrointestinaltraktus. Biotilgjengeligheten er større om det tas i forbindelse med måltid enn ved faste, og varierer fra 25 til 70% . Maksimal konsentrasjon oppnås gjennomsnittlig 1 til 2 timer etter inntak, distribusjonsvolum er $14,4$ l/kg, proteinbindingsgraden er over 90% og clearance 100 ml/kg/min. Elimineringshalveringstid for spironolakton er $1,3$ til 2 timer.

Spironolakton har en utstrakt førstepassasjemetabolisme. Spironolakton metaboliseres til kanrenon, 7 α -tiometyl-spironolakton og andre delvis aktive metabolitter. Elimineringshalveringstiden for disse metabolittene er omtrent 15 timer, noe som forlenger varigheten av legemidlets effekt signifikant. Spironolakton skilles hovedsakelig ut i urin og til en viss grad via galle i fæces, hovedsakelig som metabolitter.

Full diuretisk effekt av spironolakton oppnås normalt innen 2 til 3 dager fra behandlingsstart. Diuresen varer i ytterligere 2 til 3 dager etter at behandlingen er avsluttet. Hos eldre pasienter kan clearance av spironolakton reduseres og halveringstiden økes.

Pediatrik populasjon

Det foreligger ingen farmakokinetiske data vedrørende bruk av spironolakton hos barn. Doseringsanbefalingene for pediatriske pasienter er basert på klinisk erfaring og kasusstudier dokumentert i vitenskapelig litteratur.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Spironolakton eller dens metabolitter kan passere placenta. Administrering av spironolakton til hunnrotter under svangerskapet førte til feminisering av hannavkom.

I en tre-kulls reproduksjonsstudie der hunnrotter fikk doser med 15 og 50 mg spironolakton/kg/dag i kosten, ble det ikke sett noen effekter på paring eller fertilitet, men en liten økning i forekomsten av dødfødte avkom ved 50 mg/kg/dag. Ved injeksjon til hunnrotter (100 mg/kg/dag i 7 dager, intraperitonealt) ble det sett at spironolakton forlenget østrussyklusen ved å forlenge anøstrus under behandling, og induserte konstant anøstrus under en to-ukers observasjonsperiode etter behandling. Disse effektene var assosiert med hemmet utvikling av ovariefollikkel og en reduksjon i nivå av sirkulerende østrogen, som forventes å nedsette paring, fertilitet og fruktbarhet. Spironolakton (100 mg/kg/dag) gitt intraperitonealt til hannmus i løpet av en to-ukers periode der de bodde sammen med ubehandlede hannmus, senket antallet parede mus som ble drektige (effekten ble vist å være pga. en hemming av ovulasjon) og senket antallet implanterte embryo hos de som ble drektige (effekten ble vist å være pga. en hemming av implantasjon), og ved 200 mg/kg økte også latensperioden til paring.

Testresultatene for genotoksisitet og mutagenisitet har vært noe inkonsekvente. I nærvær av metabolsk aktivisering har spironolakton blitt rapportert med negative utslag i enkelte mutagenisitetstester i pattedyr *in vitro* og uten konklusjon (men lett positivt utslag) for mutagenisitet i andre tester i pattedyr *in vitro*. I nærvær av metabolsk aktivisering har kanrenoatkalium blitt rapportert å gi positivt utslag for mutagenisitet i enkelte pattedyrtester *in vitro*, uten konklusjon i andre og negativt i andre.

Spironolakton administrert i høye doser over lang tid har vist å gi tumorer hos rotter. Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Povidon
Polysorbat 80
Peppermynteolje
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-plastboks og lokk

25 mg: 30, 50, 100 og 250 tabletter

50 mg og 100 mg: 30, 50 og 100 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: 11-8483

50 mg: 11-8484

100 mg: 11-8485

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

19.01.2012/04.11.2015

10. OPPDATERINGSDATO

18.01.23