

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Brexidol 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 20 mg piroksikam som piroksikam-beta-syklodekstrin (191,2 mg).

Hjelpestoff med kjent effekt: laktose (103 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Gule, sekskantede tabletter med delestrek på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av revmatoid artritt, juvenil revmatoid artritt, Bekhterevs sykdom, artroser.

Sikkerhetsprofilen for preparatet (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4) tilsier at piroksikam ikke skal være førstevalg dersom behandling med NSAIDs er indisert. Beslutningen om å forskrive piroksikam skal være basert på en total vurdering av pasientens individuelle risikofaktorer (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Forskrivning av piroksikam skal kun initieres av lege med erfaring i diagnostisk evaluering og behandling av pasienter med inflammatoriske eller degenerative revmatiske sykdommer.

Dosering

Maksimal anbefalt daglig dose er 20 mg.

Revmatoid artritt, mb. Bekhterev og artrose

20 mg daglig, tatt som 1 dose. Noen pasienter kan forsøksvis få dosen redusert til 10 mg daglig. Ved artrose bør behandlingen ikke gis kontinuerlig, men intermitterende, avhengig av pasientens plager (se pkt. 4.4).

Bivirkninger kan reduseres ved å bruke laveste effektive dose som gir symptomlindring, i kortest mulig tid (se pkt. 4.4). Nytte og toleranse av behandlingen bør evalueres innen 14 dager. Dersom fortsatt behandling anses nødvendig, skal denne følges av hyppig evaluering.

Piroksikam er vist å være assosiert med en økt risiko for gastrointestinale komplikasjoner. Eventuelt behov for kombinasjonsbehandling med et mageslimhinnebeskyttende middel (f.eks. misoprostol eller en protonpumpehemmer) bør vurderes nøye, spesielt hos eldre (se pkt. 4.4).

Eldre pasienter

Doseres med forsiktighet.

Redusert nyre- og/eller hjertefunksjon

Doseres med forsiktighet.

Pediatrisk populasjon

Juvenil revmatoid artritt

Barn over 5 år med følgende vekt: 16-25 kg: 10 mg (1/2 tablett).

26-45 kg: 15 mg (3/4 tablett).

> 46 kg: 20 mg (1 tablett).

Dosen tas 1 gang daglig.

Sikkerhet og effekt til barn under 5 år er ikke undersøkt.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i 6.1.
- Tidligere alvorlige allergiske legemiddelrelaterte reaksjoner, spesielt hudreaksjoner som erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse.
- Tidligere gastrointestinal sårdannelse, blødning eller perforasjon. Gastrointestinale lidelser i anamnesen som disponerer for blødninger, som f.eks. ulcerøs kolitt, Crohns sykdom, mage/-tarmkreft eller divertikulitt.
- Aktivt peptisk sår, inflammatorisk gastrointestinal sykdom eller -blødning.
- Samtidig bruk med andre NSAIDs inkludert koksiber og acetylsalisylsyre i smertestillende doser.
- Samtidig bruk med antikoagulantia.
- Kryssreaksjon med acetylsalisylsyre eller andre NSAIDs er mulig. Skal ikke gis om disse har forårsaket symptomer på astma, nesepolypper, angioneurotisk ødem eller urtikaria.
- Alvorlig hjertesvikt.
- Alvorlig hypertensjon.
- Alvorlig leversvikt eller nyresvikt (glomerulusfiltrasjon under 30 ml/min).
- Graviditetens tredje trimester (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bivirkninger kan reduseres ved å bruke kortest mulig behandlingstid og laveste effektive dose som gir symptomlindring. Klinisk nytte og toleranse skal evalueres jevnlig og behandlingen skal avsluttes umiddelbart ved første tegn på hudreaksjoner eller relevante gastrointestinale bivirkninger.

Gastrointestinale bivirkninger, risiko for gastrointestinal sårdannelse, blødning og perforasjon

NSAIDs, inkludert piroksikam, kan forårsake alvorlige gastrointestinale bivirkninger som blødning, sårdannelse og perforasjon av magesekk, tynn- eller tykktarm, som kan være fatal. Disse alvorlige bivirkningene kan oppstå på et hvilket som helst tidspunkt av behandlingen, med eller uten varselsignaler, hos pasienter som behandles med NSAIDs.

Det er risiko for alvorlige gastrointestinale bivirkninger ved både kort- og langtidsbehandling med NSAIDs. Observasjonsstudier tilsier at piroksikam kan være assosiert med en høyere risiko for alvorlig gastrointestinal toksisitet enn andre NSAIDs.

Pasienter med vesentlige risikofaktorer for alvorlige gastrointestinale bivirkninger bør kun behandles med piroksikam etter nøye vurdering (se pkt. 4.3 og under). Eventuelt behov for kombinasjonsbehandling med et mageslimhinnebeskyttende middel (f.eks. misoprostol eller en protonpumpehemmer) bør nøye vurderes (se pkt. 4.2).

Alvorlige gastrointestinale komplikasjoner

Identifisering av pasienter med økt risiko

Risiko for å utvikle alvorlige gastrointestinale komplikasjoner øker med alder. Pasienter over 70 år har høy risiko for komplikasjoner. Administrering til pasienter over 80 år bør unngås.

Pasienter som samtidig bruker orale kortikosteroider, selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIs) eller platehemmende midler, som lavdose acetylsalisylsyre, har økt risiko for alvorlige gastrointestinale komplikasjoner (se under og pkt. 4.5). Som for andre NSAIDs, skal kombinasjon med et mageslimhinnebeskyttende middel (f.eks. misoprostol eller en protonpumpehemmer) vurderes for disse risikopasientene.

Leger og pasienter bør være oppmerksomme på utvikling av tegn og symptomer på gastrointestinal sårdannelse og/eller blødning under behandling med piroksikam. Pasienter bør oppfordres til å rapportere nye eller uvanlige abdominale symptomer under behandling. Dersom gastrointestinale komplikasjoner mistenkes under behandling, skal piroksikam umiddelbart seponeres og ytterligere klinisk evaluering og behandling skal vurderes.

Hudreaksjoner

Livstruende hudreaksjoner som Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) har blitt rapportert ved bruk av piroksikam (se pkt. 4.8). Pasienter bør informeres om tegn og symptomer og nøye overvåkes for hudreaksjoner. Risikoen for SJS og TEN er størst i løpet av de første ukene etter behandlingsstart. Ved symptomer eller tegn på SJS eller TEN (f.eks. progressive hudutslett ofte med blemmer eller lesjoner i slimhinnene) bør behandlingen med piroksikam seponeres. Tidlig diagnose og øyeblikkelig seponering av det legemidlet som er mistenkt å forårsake SJS eller TEN gir best behandlingsresultat og prognose. Hos pasienter som har utviklet SJS eller TEN ved bruk av piroksikam, må behandling med piroksikam ikke startes opp igjen på noe tidspunkt.

Det er rapportert om tilfeller av fiksert legemiddelutslett (FDE) med piroksikam. Behandling med piroksikam skal ikke gjenopptas hos pasienter som tidligere har hatt piroksikamrelatert FDE. Det kan forekomme potensiell kryssreaktivitet med andre oksikamer.

Effekt på blødningstid

Pga. nedsatt plateaggregasjon samt interaksjon med evt. antikoagulantia og risiko for forlenget blødningstid, må piroksikam anvendes med forsiktighet hos pasienter med koagulasjonsdefekter og med SLE (systemisk lupus erythematosus).

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter

Monitorering og veiledning er nødvendig for pasienter som tidligere har hatt hypertensjon og/eller mild til moderat hjertesvikt, fordi væskeretensjon og ødem er rapportert under behandling med NSAIDs.

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på at bruk av visse NSAIDs (spesielt i høye doser og ved langtidsbehandling) kan være forbundet med en liten økning i risiko for arterielle tromboser (f.eks. hjerteinfarkt eller hjerneslag). Det finnes ikke tilstrekkelig data til å utelukke en slik risiko for piroksikam.

Pasienter med ukontrollert hypertensjon, hjertesvikt, kjent iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom, og/eller cerebrovaskulær sykdom bør bare behandles med piroksikam etter nøye vurdering. Tilsvarende vurdering bør gjøres før oppstart av langtidsbehandling hos pasienter med risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking).

Annet

Brexidol bør seponeres ved vedvarende økning i leverfunksjonsprøver eller kliniske tegn på leversykdom.

Forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3). Ved dehydrering hos barn og ungdommer er det risiko for nyrepåvirkning.

Kan maskere infeksjon.

Ut fra teoretiske betraktninger og studier over virkningsmekanismen for NSAIDs er det en mulighet

for at behandling over lang tid kan forsinke tilhelingsprosesser, inklusive frakturtilheling. Det er videre mulig at artroser kan vise rask progresjon også under kontinuerlig behandling med NSAIDs.

Bruk av piroksikam kan redusere fertiliteten hos kvinner og anbefales ikke til kvinner som forsøker å bli gravide (se pkt. 4.6 og 5.1).

Ved langtidsbruk (mer enn 3 måneder) av analgetika med inntak annenhver dag eller oftere, kan hodepine utvikles eller forverres. Hodepine utløst av overforbruk av analgetika (MOH – medication-overuse headache) bør ikke behandles med doseøkning. I slike tilfeller bør bruken av analgetika seponeres i samråd med lege.

Bronkospasme kan utløses eller forverres hos spesielt utsatte pasienter som allergikere og astmatikere.

Brexidol 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

Acetylsalisylsyre og andre NSAIDs

Som for andre NSAIDs, bør samtidig bruk av piroksikam og acetylsalisylsyre eller andre NSAIDs (inkludert andre formuleringer av piroksikam) unngås. Det finnes ikke tilstrekkelige data som viser at slike kombinasjoner gir økt effekt i forhold til det om oppnås med piroksikam alene. Dessuten vil risikoen for bivirkninger øke (se pkt. 4.4).

Studier hos mennesker har vist at samtidig bruk av piroksikam og acetylsalisylsyre reduserer plasmakonsentrasjonen av piroksikam til ca. 80 % av normale verdier.

Kortikosteroider

Økt risiko for gastrointestinal sårdannelse og blødninger (se pkt. 4.4).

Antikoagulantia

NSAIDs, inkludert piroksikam, kan forsterke effekten av antikoagulantia, f.eks. warfarin. Bruk av piroksikam sammen med antikoagulantia som warfarin, skal derfor unngås (se pkt. 4.3).

Platehemmere og selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer)

Økt risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

Antidiabetika

NSAIDs hemmer metabolismen av antidiabetika, og gir dermed økt effekt av antidiabetika.

Tiklopidin

NSAIDs bør ikke kombineres med tiklopidin pga. additiv hemning av trombocytffunksjonen.

Diuretika og antihypertensiva

NSAIDs kan motvirke den diuretiske effekten, muligens via hemning av prostaglandinsyntesen. De kan også motvirke den antihypertensive effekt av tiazider (ikke sulindak).

Betablokkere

NSAIDs motvirker den antihypertensive effekten (ikke sulindak).

Metotreksat

NSAIDs hemmer den tubulære sekresjonen, det kan også være metabolsk interaksjon, med derav redusert clearance. Dette fører til risiko for forsterket effekt av metotreksat. Ved høydosebehandling av metotreksat bør samtidig bruk av NSAIDs unngås. En eventuell interaksjon mellom NSAIDs og metotreksat skal overveies også ved lavdosebehandling med metotreksat, spesielt for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Ciklosporin og takrolimus

NSAIDs samtidig med ciklosporin eller takrolimus anses å kunne øke risikoen for nyretoksisitet pga. nedsatt syntese av prostacyklin i nyrene. Ved kombinasjonsbehandling skal nyrefunksjonen følges nøye.

Litium

Piroksikam nedsetter litiums renale clearance, hvilket fører til øket serumkonsentrasjon av litium. Kombinasjonen bør unngås, dersom det ikke er mulig med frekvente serumkontroller av litium for å styre dosen.

ACE-hemmere

Samtidig behandling med NSAIDs og ACE-hemmere kan øke risikoen for akutt nyresvikt. Dessuten kan den antihypertensive effekten av ACE-hemmere minskes.

Probenecid

Samtidig behandling med probenecid gir redusert utskillelse og derav økt effekt av NSAIDs.

Etanol

Samtidig bruk av etanol og NSAIDs øker blødningsfaren.

Cimetidin

Cimetidin forlenger halveringstiden av piroksikam hos friske forsøkspersoner med tilsvarende økning i plasmakonsentrasjonen. Det anbefales å senke dosen av piroksikam noe.

Kolestyramin

Samtidig tilførsel av kolestyramin gir raskere clearance og lavere plasmakonsentrasjon av piroksikam.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha skadelige effekter på svangerskapsforløpet og/eller den embryonale/føtale utviklingen. Resultater fra epidemiologiske studier indikerer økt risiko for abort, kardiovaskulære misdannelser og gastroschisis etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i svangerskapet. Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser var øket fra mindre enn 1 % til omtrent 1,5 %. Risikoen antas å øke med dose og behandlingstid.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Bruk av piroksikam etter svangerskapsuke 20 kan medføre for lite fostervann (oligohydramnion) på grunn av renal dysfunksjon hos fosteret. Dette kan inntreffe kort tid etter at behandlingen er påbegynt, men vil vanligvis reverseres ved seponering. I tillegg er det rapportert innsnevring av ductus arteriosus etter behandling i andre trimester, hvorav de fleste tilfeller gikk tilbake etter opphør av behandling. Piroksikam skal derfor ikke brukes under første og andre trimester hvis ikke strengt nødvendig. Dersom piroksikam brukes av kvinner som forsøker å bli gravide, eller i første og andre trimester av svangerskapet, bør dosen være så lav og behandlingsvarigheten så kort som mulig. Det skal vurderes om fostervannsmengden og innsnevring av ductus arteriosus bør overvåkes dersom piroksikam anvendes over flere dager etter svangerskapsuke 20. Piroksikam skal seponeres dersom redusert mengde fostervann eller innsnevring av ductus arteriosus blir påvist.

Brukt i tredje trimester kan prostaglandinsyntesehemmere gi følgende effekter for fosteret:

- kardiopulmonal toksisitet (med prematur innsnevring/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon)
- renal dysfunksjon (se over)

for moren og det nyfødte barnet:

- mulig forlenget blødningsperiode, en anti-aggregerende effekt som kan forekomme selv ved svært lave doser.
- hemming av rieaktivitet og dermed forsinket eller forlenget fødsel

Piroksikam er derfor kontraindisert under graviditetens siste trimester (se pkt. 4.3).

Amming

Konsentrasjonen i melken ca. 1-3 % av konsentrasjonen i serum. Det er lite sannsynlig at barn som ammes blir påvirket.

Fertilitet

Som for andre legemidler som hemmer prostaglandinsyntesen er piroksikam ikke anbefalt til kvinner som forsøker å bli gravide (se pkt. 4.4 og 5.1). For kvinner som har vanskeligheter med å bli gravide eller som er under utredning av fertilitet bør seponering av piroksikam vurderes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og betjene maskiner. Pasienter bør informeres om at Brexidol kan gi svimmelhet og tretthet, særlig i starten av behandlingen, som gjør at reaksjonsevnen kan nedsettes.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene har i hovedsak sammenheng med den farmakologiske effekten av piroksikam på prostaglandinsyntesen. Vanligst er gastrointestinale plager. Ødem, hypertensjon og hjertesvikt er rapportert under behandling med NSAIDs.

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på at bruk av visse NSAIDs (spesielt i høye doser og ved langtidsbehandling) kan være forbundet med en liten økning i risiko for arterielle tromboser (f.eks. hjerteinfarkt eller hjerneslag) (se pkt. 4.4).

Bivirkninger er klassifisert etter organklassesystem. Innenfor hver organklasse er frekvensen definert som følger: vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Trombocytopeni, Aplastisk og hemolytisk anemi, Hemming av trombocyttagregasjon, Leukopeni, Eosinofili	
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktiske reaksjoner, Serumsyke	
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer			Hypo- og hyperglykemi	Væskeretensjon

Organklassesystem	Vanlige ($\geq 1/100$ til < 1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til < 1/100)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til < 1/1000)	Ikke kjent (kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data)
Psykiatriske lidelser			Depresjon, Hallusinasjoner	Unormale drømmer, Forvirrings- tilstand, Humør- svingninger, Nervøsitet
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet	Parestesier	
Øyesykdommer			Synsforstyrrelser, Tåkesyn	
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus, Nedsatt hørsel	Vertigo
Hjerte-sykdommer			Palpitasjoner	
Karsykdommer		Ødem, Ankelødem	Vaskulitt	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Bronkospasmer, Epistakse	
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse, Oppkast, Kvalme, Dyspepsi, Stomatitt, Diaré	Gastrointestinal blødning med eller uten peptisk ulcus	Perforasjoner, Pankreatitt	Melena, Hematemese, Gastritt
Sykdommer i lever og galleveier			Ikterus, Hepatitt	
Hud- og underhuds-sykdommer		Kløe, Eksem	Angioødem, Alopeci, Urtikaria, Fotosensitivitets- reaksjoner, Vesicobulløse reaksjoner, Onykolyse, Stevens-Johnson syndrom, Toksisk epidermal nekrolyse, Ikke- trombocytopenisk purpura	Erythema multiforme, Eksfoliativ dermatitt, fiksert legemiddelutslett (FDE) (se pkt. 4.4)
Sykdommer i nyre og urinveier			Hematuri, Nefritt, Nefrotisk syndrom, Nyresvikt	

Organklassesystem	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Tretthet		
Undersøkelser		Økning i transaminaser	Reversibel økning av BUN og kreatinin, Positiv ANA-test	

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 og forgiftning:

Behandling

Symptomatisk. Aktivt kull kan redusere absorpsjon og reabsorpsjon av piroksikam.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiflogistikum. Ikke-steroid, antiinflammatorisk middel, ATC-kode: M01A C01.

Virkningsmekanisme

Hemmer prostaglandinsyntesen, trombocyttaggregasjon. Blødningstiden forlenges.

Farmakodynamiske effekter

Antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk effekt. Hemmer hyperkontraktilitet i uterus ved dysmenoré. Prostaglandiner er involvert i eggøsning, bruk av prostaglandinsyntesehemmere kan derfor påvirke fertilitet hos kvinner (se pkt. 4.4 og 4.6).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Piroksikam danner et kompleks med beta-syklodekstrin i molært forhold 1:2,5. Beta-syklodekstrin er et sykklisk oligosakkarid som gir substansen bedre løselighet og derved raskere absorpsjon. Etter enkelt dose på 20 mg oppnås vanligvis plasmakonsentrasjon på 1,5-2 $\mu\text{g/ml}$ i løpet av 15-30 minutter for dosepulver og etter 30-60 minutter for tablettene. Forsøk viser at 75 % av forsøkspersoner oppnår fullstendig absorpsjon henholdsvis etter 15 minutter for dosepulver og 30 minutter for tablettene. Steady state: Med 20 mg daglig vanligvis stabilisering på 3-8 $\mu\text{g/ml}$ etter 7-12 dager. Gis startdose på 40 mg første 2 dager, nås ca. 76 % av steady state etter annen dose. Steady statekonsentrasjon, AUC og halveringstid er for øvrig tilsvarende de som følger etter 20 mg daglig.

Distribusjon

Distribusjonsvolum 120 ml/kg kroppsvekt. Proteinbindingsgrad 99 %. Maksimal

plasmakonsentrasjonen nås etter ca. 3-5 timer. Konsentrasjonen i synovialvæsken er gjennomsnittlig 40 % av plasmakonsentrasjonen.

Biotransformasjon

Hydroksyleres og konjugeres. Metabolitten har liten eller ingen antiinflammatorisk aktivitet i dyremodeller.

Eliminasjon

Langsom eliminasjon. Halveringstid 20-70 timer. Effektiv serumkonsentrasjon ved dosering en gang i døgnet. Elimineres via galle og nyrer, mindre enn 5 % uforandret.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Piroksikam har i mutagenitets og reproduksjonsstudier ikke vist skadelige effekter. Doser på 2, 6 og 18 mg piroxicam/kg/dag gitt til gravide kaniner (6-18 dager før fødsel) ga ingen fatale forandringer, heller ikke karcinogentester av 0,3 til 8 mg piroxicam/kg/dag i rotte og mus over 18 måneder, viste karcinogene effekter.

Reproduksjonstoksiske studier har vist at administrasjon av prostaglandinsyntesehemmere økte pre- og postimplantasjonstap og embryo/føtal død. I tillegg er det rapportert økt forekomst av en rekke misdannelser, inkludert kardiovaskulære, i dyr gitt prostaglandinsyntesehemmere under organogenesen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktose 103 mg, krysspovidon, natriumstivelsesglykolat, vannfri kolloidal silika, pregelatinisert stivelse, magnesiumstearate (E 572).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister à 7, 20 og 100 stk.

Blistermateriale: Al/PVC/PVDC

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Chiesi Farmaceutici S.p.A., Italia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

MTnr 8013

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02. august 1994

Dato for siste fornyelse: 9. juli 2009

10. OPPDATERINGSDATO

15.12.2022