

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lipanthyl 200 mg, kapsel, hård.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 200 mg fenofibrat.

Hjälpämne med känd effekt: varje kapsel innehåller 101 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Ockrafärgad hård gelatinkapsel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lipanthyl är indicerat som komplement till diet och annan icke-farmakologisk behandling (t.ex. motion, viktnedgång) i följande fall:

- Behandling av allvarlig hypertriglyceridemi med eller utan lågt HDL-kolesterol.
- Blandad hyperlipidemi då statin är kontraindicerat eller inte tolereras.
- Blandad hyperlipidemi hos patienter med hög kardiovaskulär risk som tillägg till en statin när triglycerider och HDL-kolesterol inte kontrolleras adekvat.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingssvar bör följas genom kontroll av serumlipidnivåerna. Om adekvat svar inte erhållits efter några månader (t.ex. 3 månader), bör kompletterande eller annan behandling övervägas.

Dosering

Vuxna:

Den rekommenderade dosen är en kapsel Lipanthyl 200 mg dagligen.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter (≥ 65 år)

Ingen dosjustering är nödvändig. Den vanliga dosen rekommenderas förutom vid nedsatt njurfunktion med en uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) på < 60 ml/min/1,73 m² (se *Patienter med nedsatt njurfunktion*).

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Fenofibrat bör inte användas vid svårt nedsatt njurfunktion definierad som eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Om eGFR är mellan 30 och 59 ml/min/1,73 m² bör dosen inte överstiga 100 mg standard eller 67 mg mikroniserad fenofibrat en gång dagligen.

Om eGFR minskar till ett stabilt värde av < 30 ml/min/1,73 m² under uppföljning bör fenofibrat avbrytas.

Nedsatt leverfunktion:

Lipanthyl 200 mg rekommenderas inte hos patienter med nedsatt leverfunktion pga. brist på data.

Pediatrisk population:

Säkerheten och effekten för fenofibrat hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Det finns inga data tillgängliga. Användning av fenofibrat rekommenderas därför inte hos personer yngre än 18 år.

Administreringsätt:

Kapslarna skall sväljas hela i samband med måltid.

4.3 Kontraindikationer

- leverinsufficiens (inklusive biliär cirros och oförklarlig, kvarstående abnorm leverfunktion)
- känd sjukdom i gallblåsan
- svår njurinsufficiens (uppskattad glomerulär filtrationss hastighet $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)
- kronisk eller akut pankreatit med undantag av akut pankreatit på grund av allvarlig hypertriglyceridemi
- känd fotoallergisk eller fototoxisk reaktion vid behandling med fibrater eller ketoprofen
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

4.4 Varningar och försiktighet

Sekundära orsaker till hyperlipidemi:

Sekundära orsaker till hyperlipidemi såsom okontrollerad typ 2-diabetes mellitus, hypotyreos, nefrotisk syndrom, dysproteinemi, obstruktiv leversjukdom, farmakologisk behandling, alkoholism, bör behandlas adekvat innan behandling med fenofibrat övervägs. För patienter med hyperlipidemi som behandlas med östrogener eller preventivmedel innehållande östrogen, bör det fastställas om patienten har primär eller sekundär hyperlipidemi (möjligen förhöjd halt av blodfetter förorsakad av peroral östrogenbehandling).

Leverfunktion:

Förhöjda transaminasvärden har rapporterats hos vissa patienter. Det rekommenderas att transaminaser kontrolleras var tredje månad under de första tolv månaderna av behandlingen och därefter periodmässigt. Uppmärksamhet bör iakttas för patienter som får förhöjda transaminasvärden och behandlingen bör avbrytas om värdena för ALAT eller ASAT ökar till mer än 3 gånger det övre gränsvärdet av normalintervallet. När symtom som tyder på hepatit uppträder (t.ex. gulsot, klåda), och diagnoser bekräftas av laborietester, bör behandlingen med fenofibrat avbrytas.

Bukspottskörteln:

Pankreatit har rapporterats vid användning av fenofibrat (se avsnitt 4.3 och 4.8). Orsaken till detta kan vara bristande effekt hos patienter med svår hypertriglyceridemi, en direkt läkemedelseffekt, eller ett sekundärt fenomen orsakat av gallsten eller obstruktion i den gemensamma gallgången på grund av gallstenssediment.

Muskler:

Muskeltoxicitet, inkluderande sällsynta fall av rabdomyolys med eller utan njursvikt, har rapporterats vid behandling med fibrater och andra lipidsänkande medel. Incidensen av denna sjukdom ökar vid hypoalbuminemi och tidigare njurinsufficiens.

Patienter med predisponerande faktorer för myopati och/eller rabdomyolys, inklusive ålder över 70 år, egen anamnes av ärftlig muskelsjukdom eller ärftlig muskelsjukdom inom familjen, nedsatt njurfunktion, hypotyreos och högt alkoholintag kan medföra ökad risk för utveckling av rabdomyolys. För dessa patienter skall förmodad nytta och risk av fenofibratbehandling noga bedömas.

Muskeltoxicitet bör misstänkas hos patienter med diffus myalgi, myosit, kramper och muskelsvaghet och/eller kraftigt förhöjda kreatinin fosfokinasvärden (CPK) (> 5 gånger högre än normalvärdet). Behandlingen med fibrater bör i sådana fall avslutas.

Risken för muskeltoxicitet kan öka om läkemedlet ges tillsammans med en annan fibrat eller en HMG-CoA-reduktashämmare, speciellt i de fall tidigare muskelsjukdom föreligger. Samtidig behandling av fenofibrat och HMG-CoA-reduktashämmare bör därför endast ske till patienter med allvarlig kombination av dyslipidemi och hög kardiovaskulär risk utan någon muskulär sjukdom i anamnesen och patienterna bör kontrolleras noggrant avseende tecken på muskeltoxicitet.

Njurfunktion:

Lipanthyl är kontraindicerat vid svår njurinsufficiens (se avsnitt 4.3). Lipanthyl bör användas med försiktighet till patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens. Dosen bör justeras hos patienter vars uppskattade eGFR är 30 till 59 ml/min/1,73 m² (se avsnitt 4.2).

Reversibla ökningar i serumkreatinin har rapporterats hos patienter som fått fenofibrat som monoterapi eller i kombination med statiner. Ökningarna av serumkreatinin var i regel stabila över tid utan bevis för fortsatta ökningar av serumkreatinin vid långtidsbehandling, och nivåerna tenderade att återgå till baslinjen efter att behandlingen satts ut.

I kliniska studier hade 10 % av patienterna en kreatininökning från baslinjen som var större än 30 µmol/l vid kombinationsbehandling av fenofibrat och simvastatin jämfört med 4,4 % vid behandling med statin som monoterapi. 0,3 % av patienterna som fick kombinationsbehandling hade kliniskt relevanta ökningar av kreatinin till värden >200 µmol/l.

Behandlingen ska avbrytas när kreatininnivåerna är 50 % över det övre gränsvärdet för normalvärdet. Det rekommenderas att kreatinin mäts under de första 3 månaderna efter påbörjad behandling och med jämna mellanrum därefter.

Hjälpämnen:

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med sällsynt hereditär galaktosintolerans, total laktasbrist, eller med glukos-galaktos malabsorption ska därför inte använda detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt"

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Perorala antikoagulantia:

Fenofibrat ökar effekten av perorala antikoagulantia och kan öka blödningsrisken. Det rekommenderas att dosen av antikoagulantia minskas med ca en tredjedel i början av behandlingen och sedan gradvis anpassas vid behov enligt INR (International Normalised Ratio)-värdet.

Ciklosporin:

Några allvarliga fall av reversibel nedsatt njurfunktion har rapporterats i samband med samtidig administrering av fenofibrat och ciklosporin. Njurfunktionen hos dessa patienter måste därför kontrolleras noggrant och behandlingen med fenofibrat avbrytas vid allvarliga förändringar av laboratorievärdena.

HMG-CoA-reduktashämmare eller andra fibrater:

Risken för allvarlig muskeltoxicitet ökar om en fibrat används i kombination med HMG-CoA-reduktashämmare eller andra fibrater. Sådan kombinationsbehandling skall användas med försiktighet och patienter kontrolleras noggrant avseende tecken på muskeltoxicitet (se avsnitt 4.4).

Glitazoner:

Några fall av reversibel paradoxal minskning av HDL-kolesterol har rapporterats vid samtidig administrering av fenofibrat och glitazoner. Det rekommenderas därför att följa HDL-kolesterolet vid samtidig administrering. Om HDL-kolesterolet är för lågt ska behandlingen med ena preparatet avbrytas.

Cytokrom P450:

In vitro-studier med humana levermikrosomer tyder på att fenofibrat och fenofibratsyra inte hämmas av cytokrom (CYP) P450 isoformer CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP1A2. De är svaga hämmare av CYP2C19 och CYP2A6, och mild till måttlig hämmare av CYP2C9 vid terapeutiska koncentrationer.

Patienter som samtidigt behandlas med fenofibrat och läkemedel med smalt terapeutiskt fönster som metaboliseras av CYP2C19, CYP2A6 och i synnerhet CYP2C9 bör övervakas noggrant. Eventuellt kan dosjustering av dessa läkemedel vara nödvändig.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet: Det finns inga adekvata data från användning av fenofibrat hos gravida kvinnor. Djurstudier har inte visat några teratogena effekter. Embryotoxiska effekter har påvisats vid maternellt toxiska doser (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Lipanthyl 200 mg ska endast användas under graviditet efter noggrann risk/nytta utvärdering.

Amning: Det är okänt om fenofibrat och/eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölkl. En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Fenofibrat ska därför inte användas under amning.

Fertilitet: Reversibla effekter på fertilitet har observerats hos djur (se avsnitt 5.3). Det finns inga kliniska data om fertilitet från användningen av Lipanthyl.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lipanthyl har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna under fenofibratbehandling är matsmältnings-, mag- eller tarmbesvär.

Följande biverkningar har observerats i placebokontrollerade kliniska prövningar (n = 2344) med nedan angivna frekvenser:

Organklass enligt MedDRA	Vanliga >1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000
Blodet och lymfsystemet			Sänkning av hemoglobin Minskat antal av leukocyter
Immun systemet			Överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	
Blodkärll		Tromboembolism (pulmonär embolism, djup ventrombos)*	
Mag-tarmkanalen	Gastrointestinala tecken och symtom (buksmärtor, illamående, kräkning, diarré och gasbildning)	Pankreatit*	

Lever och gallvägar	Förhöjda transaminasvärden (se avsnitt 4.4).	Gallstenssjukdom (se avsnitt 4.4)	Hepatit
Hud och subkutan vävnad		Överkänslighetsreaktioner i huden (t.ex. utslag, klåda, urtikaria)	Alopeci Fotosensibilitetsreaktioner
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsjukdom (t.ex. myalgi, myosit, muskelspasmer och svaghet)	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Sexuell dysfunktion	
Undersökningar	Förhöjd homocysteinnivå i blodet**	Ökning av kreatinin i blodet	Ökning av urea

* I FIELD-studien, en randomiserad placebo-kontrollerad studie utförd med 9795 patienter med typ-2-diabetes mellitus, observerades en statistiskt signifikant ökning av pankreatit hos patienter som behandlades med fenofibrat jämfört med patienter som fick placebo (0,8 % jämfört med 0,5 %; P=0,031). I samma studie rapporterades en statistisk signifikant ökning av incidensen av pulmonär emboli (0,7 % i placebogruppen jämfört med 1,1 % i fenofibratgruppen; P=0,022) samt en icke statistiskt signifikant ökning av djup ventrombos (placebo 1,0 % [48/4900 patienter] jämfört med fenofibrat 1,4 % [67/4895 patienter]; P=0,074).

** I FIELD-studien var den genomsnittliga ökningen av homocysteinnivån i blodet hos patienter som behandlades med fenofibrat 6,5 µmol/l, och var reversibel vid utsättning av fenofibratbehandlingen. Den ökade risken för venösa trombotiska händelser kan ha samband med den ökade homocysteinnivån. Den kliniska betydelsen av detta är inte fastställt.

Förutom de händelser som rapporterats under kliniska prövningar, följande biverkningar har rapporterats spontant efter marknadsföring av Lipanthyl 200 mg. En exakt frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data och klassificeras därför som "okänd".

- **Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:** Interstitiell lungsjukdom.

- **Muskuloskeletala systemet, bindväv och benvävnad:** rabdomyolys.

- **Lever och gallgångar:** gulsot, komplikationer av gallsten (t.ex. kolecytit, kolangit, gallkolik)

- **Hud och subkutan vävnad:** allvarliga hudreaktioner (t.ex. erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys)

- **Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället:** trötthet

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Endast obekräftade fall av överdosering har rapporterats. I majoritet rapporterades inga överdosssymtom.

Det finns ingen specifik antidot. Vid misstanke om överdosering, behandla symptomatiskt och sätt in lämpliga stödjande åtgärder som krävs. Fenofibrat kan inte elimineras med hjälp av hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Serumlipidsänkande medel/Kolesterol och triglycerid
Reducerande/Fibrater
ATC kod: C10AB05

Fenofibrat är ett fibrinsyraderivat vars lipidmodifierande effekter medieras i människa genom aktivering av PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor typ alfa).

Genom aktivering av PPAR α ökar fenofibrat lipolys och eliminering av triglyceridrika partiklar från plasma genom aktivering av lipoproteinlipas och genom minskning av produktionen av apoprotein C-III. Aktivering av PPAR α inducerar också en ökning av syntesen av apoproteinerna A-I och A-II.

Ovan angivna effekter av fenofibrat på lipoproteiner leder till en minskning av de VLDL- och LDL-fraktioner som innehåller apoprotein B och en ökning av den HDL-fraktion som innehåller apoprotein A-I och A-II.

Genom regleringen av syntesen och katabolismen av VLDL-fraktionerna ökar fenofibrat dessutom clearance av LDL och reducerar antalet små täta LDL partiklar, vars nivåer är förhöjda i den aterogena lipoproteinfenotypen, vanlig hos patienter som befinner sig i riskzonen för kranskärslsjukdom.

I kliniska studier med fenofibrat reduceras total kolesterol med 20 till 25 %, triglycerider med 40 till 55 % och HDL-kolesterol ökas med 10 till 30 %.

Hos patienter med förhöjda kolesterolvärden, där LDL-kolesterolnivåerna reduceras med 20 till 35 %, resulterar den totala effekten på kolesterolet i en minskning av proportionerna total kolesterol / HDL-kolesterol, LDL-kolesterol / HDL-kolesterol och apoprotein B / apoprotein A-I, vilka alla är markörer för aterogen risk.

Det finns bevis för att behandling med fibrater kan minska kranskärslsjukdomar men har inte visat på minska totalmortalitet i primär eller sekundär prevention av hjärt/kärlsjukdom.

ACCORD-studiens (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) lipiddel var en randomiserad placebokontrollerad studie av 5 518 patienter med typ 2-diabetes mellitus som behandlades med fenofibrat som tillägg till simvastatin. Behandling med fenofibrat plus simvastatin visade inga signifikanta skillnader jämfört med simvastatin som monoterapi avseende det sammansatta primära resultatet icke-dödlig hjärtinfarkt, icke-dödlig stroke och kardiovaskulär död (riskkvot [HR] 0,92; 95 % CI 0,79–1,08; p=0,32; absolut riskreduktion: 0,74 %). I den förspecifierade undergruppen med dyslipidemiska patienter, definierad som patienter i den lägsta HDL-C-tertilen (≤ 34 mg/dl eller 0,88 mmol/l) och den högsta TG-tertilen (≥ 204 mg/dl eller 2,3 mmol/l) vid baseline, visade behandling med fenofibrat plus simvastatin en relativ reduktion på 31 % jämfört med simvastatin som monoterapi avseende det sammansatta primära resultatet (riskkvot [HR] 0,69; 95 % CI 0,49–0,97; p=0,03; absolut riskreduktion: 4,95 %). I en annan förspecifierad undergruppsanalys identifierades en statistiskt signifikant interaktion avseende behandling enligt kön (p=0,01), vilket tyder på en möjlig behandlingsfördel med kombinationsbehandling hos män (p=0,037), men en potentiellt högre risk för det primära resultatet hos kvinnor som behandlades med kombinationsbehandling jämfört med

simvastatin som monoterapi ($p=0,069$). Detta kunde inte ses i den förutnämnda undergruppen av patienter med dyslipidemi, men det fanns inte heller några tydliga belägg för fördelar hos kvinnor med dyslipidemi som behandlades med fenofibrat plus simvastatin, och en möjlig skadlig effekt i den här undergruppen kunde inte uteslutas.

Resultat från Diabetes Ateroskleros Interventionsstudien (DAIS) visade att fenofibrat signifikant reducerar den angiografiska progressionen av fokal kranskärlsateroskleros hos patienter med typ 2-diabetes och hyperlipoproteinemi. DAIS var en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie där 418 patienter med typ 2-diabetes och hyperlipoproteinemi (medelvärde total kolesterol 5,57 mmol/L, triglycerider 2,54 mmol/L, LDL-kolesterol 3,37 mmol/L, HDL-kolesterol 1,03 mmol/L) ingick. Behandling med fenofibrat under i genomsnitt 38 månader gav en signifikant minskad progression av fokala kranskärlsförträngningar med 40 %, bedömd med kvantitativ kranskärlsangiografi.

Extravaskulära ansamlingar av kolesterol (tandinösa och tuberösa xantom) kan minskas eller elimineras under fenofibratbehandling.

Patienter med förhöjda nivåer av fibrinogen och Lp(a) har visat signifikanta minskningar av dessa värden under behandling med fenofibrat. Andra inflammatoriska markörer såsom C-reaktivt protein reduceras med fenofibratbehandling.

Fenofibrat har en urinsyreutsöndrande effekt som ger en genomsnittlig minskning av urinsyranivåerna med ca 25 %.

Fenofibrat har visat ha en antiaggregerande effekt på trombocyter hos djur och i klinisk studie. Dessa studier visade en minskning i trombocytaggregationen inducerad av ADP, arakidonsyra och adrenalin.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption:

Maximal plasmakoncentration (C_{max}) erhålls inom 4-5 timmar efter peroralt intag. Plasmakoncentrationerna är stabila vid kontinuerlig behandling oavsett individ. Absorptionen av fenofibrat ökar vid samtidigt födointag.

Distribution:

Fenofibratsyra är i hög grad bunden till plasmaalbumin (mer än 99 %).

Metabolism och utsöndring:

Efter peroral administrering hydrolyseras fenofibrat snabbt av esteraser till den aktiva metaboliten fenofibratsyra.

Fenofibrat i oförändrad form återfinns inte i plasma. Fenofibrat är inte ett substrat för CYP 3A4. Ingen mikrosomal metabolism i levern är involverad.

Produkten utsöndras huvudsakligen genom urinen och nästan allt är utsöndrat inom 6 dagar. Fenofibrat utsöndras i huvudsak såsom fenofibratsyra och dess glukuronsyrakonjugat.

Skenbar total plasmaclearance för fenofibrat påverkas inte hos äldre patienter.

Kinetiska studier visar att läkemedlet inte ackumuleras vid en dos eller vid upprepade administration.

Fenofibratsyra elimineras inte under hemodialys.

Halveringstiden för elimination av fenofibratsyra är cirka 20 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en preklinisk oral tremånadersstudie på råttor med fenofibrinsyra, den aktiva metaboliten av fenofibrat, observerades toxicitet för degeneration av skelettmuskulaturen (särskilt hos dem med hög nivå av långsamt oxidativa typ I-myofibrer) och hjärtdegeneration, anemi och minskad kroppsvikt. Ingen skelettoxicitet noterades vid doser upp till 30 mg/kg (ca. 17 gånger exponeringen av den maximala rekommenderade humana dosen (MRHD)). Inga tecken på kardiomyotoxicitet noterades vid en exponeringsnivå på ungefär 3 gånger MRHD. Reversibla sår och erosioner i mag-tarmkanalen förekom hos hundar som behandlades under 3 månader. Inga gastrointestinala lesioner noterades i undersökningen vid en exponeringsnivå på ungefär 5 gånger MRHD.

Studier avseende mutagen effekt med fenofibrat har varit negativa.

Leverdumörer har konstaterats hos råttor och möss vid höga doser vilket kan hänföras till peroxisomproliferation. Dessa förändringar är specifika för små gnagare och har inte observerats för andra djurarter. Detta är inte relevant vid terapeutisk användning i människa.

Studier på möss, råttor och kaniner visade inga teratogena effekter. Embryotoxiska effekter konstaterades vid doser som ger toxicitet hos modern. Förlängd dräktighet och svårigheter vid förlossningen konstaterades vid höga doser.

Reversibel hypospermi och testikulär vakuolation och omogna äggstockar observerades i en toxicitetsstudie med upprepad dosering med fenofibratsyra hos unga hundar. Det upptäcktes dock inga effekter på fertiliteten i prekliniska studier avseende reproduktionseffekter utförda med fenofibrat.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hjälpämnen:

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Pregelatiniserad majsstärkelse

Natriumlaurylsulfat

Krospovidon.

Kapselhölje:

Gelatin

Titandioxid (E 171)

Röd järnoxid (E 172)

Gul järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning (PVC/aluminium) med 28, 30, 90 eller 100 kapslar i blister (PVC/Aluminium).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatis AB
Box 23033
104 35 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15661

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1999-12-17

Datum för den senaste förnyelsen: 2008-07-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-01-11