PRODUKTRESUMÈ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xifaxan 550 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 550 mg rifaximin.

Hjälpämnen:
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.
Rosa, ovala, bikonvexa, 10 mm x 19 mm filmdragerade tabletter märkta med ”RX” på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xifaxan är avsett för att minska återkomsten av episoder av manifest leverencefalopati hos patienter i åldern ≥18 år (se avsnitt 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella vägledningar om lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering
Rekommenderad dos: 550 mg två gånger per dag som långtids behandling för att minska återkomsten av episoder av manifest leverencefalopati (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2).

I den pivotala studien använde 91 % av patienterna samtidigt laktulos (se avsnitt 5.1).

Xifaxan kan ges med eller utan föda.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Xifaxan för pediatriska patienter (under 18 års ålder) har inte fastställts.

Äldre
Ingen dosjustering är nödvändig, eftersom säkerhets- och effektdata för Xifaxan inte visade några skillnader mellan äldre och yngre patienter.

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med leverinsufficiens (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion
Även om dosjustering inte förväntas vara nödvändig, ska försiktighet iakttas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt Oralt
med ett glas vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot rifaximin, rifamycinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Fall av tarmobstruktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), som kan vara livshotande eller fatala, har rapporterats (frekvens okänd) i samband med behandling med rifaximin. Vid ordination ska patienterna informeras om tecken och symtom och patienterna ska övervakas noga med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppkommer, ska behandling med rifaximin omedelbart avslutas och alternativ behandling övervägas (enligt behov). Om en allvarlig reaktion har utvecklats såsom SJS eller TEN vid användning av rifaximin, får behandling med rifaximin aldrig återupptas för denna patient.

Clostridium difficile-associerad diarré (CDAD) har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella medel, inklusive rifaximin. Det potentiella sambandet mellan rifaximinbehandling och CDAD och pseudomembranös kolit (PMC) kan inte uteslutas.

På grund av bristen på data och potentialen för svår störning av tarmfloran med okända konsekvenser, rekommenderas inte samtidig administrering av rifaximin och andra rifamyciner.

Patienter bör informeras om att trots den försumbara absorptionen av läkemedlet (mindre än 1 %), kan rifaximin, liksom alla rifamycinderivat, ge en rödaktig missfärgning av urinen.

Nedsatt leverfunktion: Används med försiktighet hos patienter med gravt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion och hos patienter med MELD (Model for End-Stage Liver Disease)-poäng >25 (se avsnitt 5.2).

Försiktighet bör iakttas när samtidig användning av rifaximin och en P-glykoprotein-hämmare, såsom ciklosporin, behövs (se avsnitt 4.5).

Både ökningar och minskningar i internationell normaliserad kvot (i vissa fall med blödningar) har rapporterats hos patienter som står på warfarin och är förskrivna rifaximin. Om samtidig administrering är nödvändig, bör INR övervakas noggrant med tillägg eller utsättande av behandling med rifaximin. Justeringar i dos av orala antikoagulantia kan vara nödvändiga för att upprätthålla den önskade nivån av antikoagulation (se avsnitt 4.5).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns ingen erfarenhet av administrering av rifaximin till försökspersoner som tar annat antibakteriellt rifamycin för behandling av en systemisk bakteriell infektion.

In vitro-data visar att rifaximin inte hämmar de viktigaste läkemedelsmetaboliserande cytokrom P-450 (CYP)-enzymerna (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4). I induktionsstudier *in vitro* inducerade rifaximin inte CYP1A2 och CYP 2B6, men var en svag inducerare av CYP3A4.

Kliniska interaktionsstudier på friska försökspersoner visade att rifaximin inte påverkade farmakokinetiken för CYP3A4-substrat signifikant, men hos patienter med nedsatt leverfunktion kan det inte uteslutas att rifaximin kan minska exponeringen av samtidigt administrerade CYP3A4-substrat (t.ex. warfarin, antiepileptika, antiarytmika, orala preventivmedel), på grund av

högre systemisk exponering jämfört med friska försökspersoner.

Både ökningar och minskningar i internationell normaliserad kvot (INR) har rapporterats hos patienter som står på warfarin och är förskrivna rifaximin. Om samtidig administrering är nödvändig, bör INR övervakas noggrant med tillägg eller utsättande av behandling med rifaximin. Justeringar i dos av orala antikoagulantia kan vara nödvändiga.
En *in vitro*-studie antydde att rifaximin är ett måttligt substrat för P-glykoprotein (P-gp) och metaboliseras av CYP3A4. Det är inte känt om samtidiga läkemedel som hämmar CYP3A4 kan öka den systemiska exponeringen för rifaximin.

Hos friska försökspersoner resulterade samtidig administrering av en engångsdos av ciklosporin (600 mg), en potent P-glykoprotein-hämmare, och en engångsdos av rifaximin (550 mg) i en 83-faldig ökning i rifaximin C_{max} och en 124-faldig ökning i rifaximin AUC∞. Den kliniska betydelsen av denna ökning i systemisk exponering är okänd.

Potentialen för att läkemedelsinteraktioner ska förekomma på transportsystemsnivå har utvärderats *in vitro* och dessa studier tyder på att en klinisk interaktion mellan rifaximin och andra föreningar vars utflöde sker via P-gp och andra transportproteiner är osannolikt (MRP2, MRP4, BCRP och BSEP).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av rifaximin hos gravida kvinnor. Djurstudier visade övergående effekter på ossifikation och skelettavvikelser hos fostret (se 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas inte användning av rifaximin under graviditet.

Amning
Det är okänt om rifaximin/metaboliter utsöndras i bröstmjölk.
En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med rifaximin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet
Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta effekter på manlig och kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yrsel har rapporterats i kliniska kontrollerade studier. Rifaximin har dock försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen:
Allvarliga kutana biverkningar, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med behandling med rifaximin (se avsnitt 4.4).

Kliniska studier:
Säkerheten för rifaximin hos patienter med leverencefalopati i remission utvärderades i två studier, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie, RFHE3001, och en öppen långtidsstudie, RFHE3002.

Studie RFHE3001 jämförde 140 patienter som behandlades med rifaximin (i dosen 550 mg två gånger dagligen i 6 månader) med 159 patienter som behandlades med placebo, medan studie RFHE3002 behandlade 322 patienter, varav 152 från studien RFHE3001, med rifaximin 550 mg två gånger dagligen i 12 månader (66 % av patienterna) och i 24 månader (39 % av patienterna), med en medianexponering på 512,5 dagar.

I tre stödjande studier behandlades dessutom 152 patienter med leverencefalopati med olika doser av rifaximin, från 600 mg till 2 400 mg per dag i upp till 14 dagar.
Alla biverkningar som förekom hos patienter som behandlades med rifaximin i en frekvens ≥5 % och i högre frekvens (≥1 %) än hos placebopatienter i RFHE3001 rapporteras i följande tabell.

Tabell 1: Biverkningar som förekom hos ≥5 % av de patienter som fick rifaximin och i högre frekvens än med placebo i RFHE3001

MedDRA organsystem	**Biverkning**	**Placebo n=159**		**Rifaximin n=140**	
		n	**%**	**n**	**%**
Blodet och lymfsystemet	Anemi	6	3,8	11	7,9
Magtarmkanalen	Ascites	15	9,4	16	11,4
	Illamående	21	13,2	20	14,3
	Smärta i övre delen av buken	8	5,0	9	6,4
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem	13	8,2	21	15,0
	Feber	5	3,1	9	6,4
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer	11	6,9	13	9,3
	Artralgi	4	2,5	9	6,4
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	13	8,2	18	12,9
Psykiska störningar	Depression	8	5,0	10	7,1
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Dyspné	7	4,4	9	6,4
Hud och subkutan vävnad	Klåda	10	6,3	13	9,3
	Utslag	6	3,8	7	5,0

Tabell 2 omfattar biverkningar som observerats i den placebokontrollerade studien RFHE3001, långtidsstudien RFHE3002 och erfarenheter efter marknadsföring, och anges enligt MedDRA organsystem och frekvenskategori.

Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention:

mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000); mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningar enligt MedDRA organsystem och frekvenskategori.

MedDRA organsystem	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	**Sällsynta**	**Ingen känd frekvens**
Infektioner och infestationer		Clostridium-infektion, urinvägsinfektion, candidiasis	Pneumoni, cellulit, övre luftvägsinfektioner, rinit	
Blodet och lymfsystemet		Anemi		Trombocytopeni
Immunsystemet				Anafylaktiska reaktioner, angioödem, överkänslighet
Metabolism och nutrition		Anorexi, hyperkalemi	Dehydrering	
Psykiska störningar	Depression	Förvirringstillstånd, ångest, hypersomni, insomni		
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, huvudvärk	Balansrubbningar, amnesi, konvulsion, uppmärksamhets-störningar, hypestesi, minnesförsämring		
Blodkärl		Värmevallningar	Hypertoni, hypotoni	Presyncope, syncope
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Dyspné	Pleurautgjutning	Kroniskt obstruktiv lungsjukdom	
Magtarmkanalen	Smärta i övre delen av buken, utspänd buk, diarré, illamående, kräkningar, ascites	Buksmärta, esofagusvarice blödningar, muntorrhet, magbesvär	Förstoppning	
Lever och gallvägar				Onormala leverfunktions-tester
Hud och subkutan vävnad	Utslag, klåda			Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), dermatit, eksem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskel-spasmer, artralgi	Myalgi	Ryggsmärta	
Njurar och urinvägar		Dysuri, pollakisuri	Proteinuri	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Perifert ödem	Ödem, pyrexi	Asteni	

MedDRA organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Undersökningar				Avvikelser i internationell normaliserad kvot
Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer		Fall	Kontusioner, behandlingssmärta	

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
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Inga fall av överdosering har rapporterats.

I kliniska prövningar med patienter med turistdiarré har doser upp till 1 800 mg/dag tolererats utan några allvarliga kliniska tecken. Även hos patienter med normal bakterieflora gav rifaximin i doser upp till 2 400 mg/dag i 7 dagar inte några relevanta kliniska symtom relaterade till den höga dosen.

Vid oavsiktlig överdosering föreslås symtomatisk behandling och stödjande vård.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Xifaxan innehåller rifaximin (4-desoxi-4’metyl pyrido (1’,2’-1,2) imidazo (5,4-c) rifamycin SV) i den polymorfa α-formen.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid tarminfektioner – antibiotika – ATC-kod: A07AA11.

Verkningsmekanism
Rifaximin är ett antibakteriellt läkemedel som tillhör rifamycinklassen som irreversibelt binder beta-subenheten i det bakteriella enzymets DNA-beroende RNA-polymeras och hämmar därmed bakteriell RNA-syntes.

Rifaximin har ett brett antimikrobiellt spektrum mot de flesta grampositiva och gramnegativa, aeroba och anaeroba bakterier, inklusive ammoniakproducerande arter. Rifaximin kan hämma delningen hos ureadeaminerande bakterier, och minskar därigenom produktionen av ammoniak och andra föreningar som tros vara viktiga för patogenesen vid leverencefalopati.

Resistensmekanism
Utvecklingen av resistens mot rifaximin är främst en reversibel kromosomal enstegsförändring i den
rpoB-gen som kodar för bakteriellt RNA-polymeras.

Kliniska studier som undersökte förändringar i tarmflorans känslighet hos patienter med turistdiarré lyckades inte påvisa utveckling av läkemedelsresistenta grampositiva (t.ex. enterokocker) och gramnegativa (*E. coli*) organismer under tre dagars behandling med rifaximin.

Resistensutveckling hos tarmens normala bakterieflora undersöktes med upprepade, höga doser av rifaximin hos friska frivilliga försökspersoner och hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom. Stammar som var resistenta mot rifaximin utvecklades, men de var instabila och koloniserade inte magtarmkanalen och ersatte inte rifaximinkänsliga stammar. När behandlingen upphörde, försvann de resistenta stammarna snabbt.

Experimentella och kliniska data tyder på att behandling med rifaximin av patienter som har stammar av *Mycobacterium tuberculosis* eller *Neisseria meningitidis* selekterar inte fram rifampicinresistens.

Känslighet
Rifaximin är ett antibakteriellt medel som inte absorberas. Känslighetstest *in vitro* kan inte användas för att på ett tillförlitligt sätt fastställa bakteriers känslighet för eller resistens mot rifaximin. Det finns för närvarande inte tillräckligt med data som stödjer fastställandet av en klinisk brytpunkt för känslighetstest.

Rifaximin har utvärderats *in vitro* på flera patogener, inklusive ammoniakproducerande bakterier som *Escherichia coli* spp, *Clostridium* spp, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp. På grund av mycket låg absorption från magtarmkanalen är rifaximin inte effektivt mot invasiva patogener, även om dessa bakterier är känsliga *in vitro*.

Klinisk effekt
Effekt och säkerhet för rifaximin 550 mg två gånger dagligen hos vuxna patienter med leverencefalopati i remission utvärderades i en pivotal, 6-månaders, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie, RFHE3001.

Tvåhundranittionio försökspersoner randomiserades till att få behandling med rifaximin 550 mg två gånger dagligen (n=140) eller placebo (n=159) i 6 månader. I den pivotala studien använde 91 % av försökspersonerna i båda grupperna samtidigt laktulos. Inga patienter med en MELD-poäng på >25 rekryterades.

Det primära effektmåttet var tiden till första genombrottsepisod av manifest leverencefalopati och patienterna uteslöts efter en genombrottsepisod av uppenbar leverencefalopati. Den första genombrottsepisoden av manifest leverencefalopati definierades som en markant försämring av den neurologiska funktionen och en ökning av Conn-poäng till grad ≥ 2. Hos patienter med ett baselinevärde för Conn på 0 definierades en genombrottsepisod av manifest leverencefalopati som en ökning av Conn-poäng med 1 och grad av flapping tremor med 1.

Trettioen av 140 försökspersoner (22 %) i rifaximingruppen och 73 av 159 försökspersoner (46 %) i placebogruppen fick en genombrottsepisod av manifest leverencefalopati under 6-månadersperioden. Rifaximin minskade risken för genombrott av leverencefalopati med 58 % ($p<0,0001$) och risken för inläggningar på sjukhus på grund av leverencefalopati med 50 % ($p<0,013$) jämfört med placebo.

Den långsiktiga säkerheten och tolerabiliteten för rifaximin 550 mg två gånger dagligen i minst 24 månader utvärderades hos 322 försökspersoner med leverencefalopati i remission i studie RFHE3002. Etthundrafemtiotvå försökspersoner rekryterades från RFHE3001 (70 från
rifaximingruppen och 82 från placebogruppen) och 170 försökspersoner var nya. Åttioåtta

procent av patienterna fick samtidigt laktulos.

Behandling med rifaximin i upp till 24 månader (OLE-studien RFHE3002) resulterade inte i någon effektförlust när det gällde skydd mot genombrottsepisoder av manifest leverencefalopati och minskning av antalet inläggningar på sjukhus. Analys av tiden till första genombrottsepisod av anifest leverencefalopati visade långsiktigt upprätthållande av remission i båda grupperna av patienter, de nya och de som fortsatt med rifaximin.

Kombinationsterapi med rifaximin och laktulos visade en statistiskt signifikant reduktion av mortaliteten hos patienter med leverencefalopati jämfört med enbart laktulos i en systematisk granskning och metaanalys av fyra randomiserade och tre observationsstudier med 1822 patienter (risk differens (RD) -0,11, 95% CI -0,19 till -0,03, P=0.009). Ytterligare känslighetsstudier bekräftade dessa resultat. Noterbart är att en poolad analys av två randomiserade studier - inkluderande 320 patienter som behandlades i upp till 10 dagar och som följdes upp under sjukhusvistelse - demonstrerade en statistisk signifikant nedgång av mortaliteten (RD -0,22, 95% CI -0,33 till -0,12, P<0.0001).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Farmakokinetiska studier på råtta, hund och människa visade att rifaximin i den polymorfa α-formen absorberades dåligt (mindre än 1 %) efter oral administrering. Efter upprepad administrering av terapeutiska doser av rifaximin till frisk frivilliga försökspersoner och patienter med skadad tarmslemhinna (inflammatorisk tarmsjukdom) är plasmanivåerna försumbara (mindre än 10 ng/ml). Hos patienter med leverencefalopati visade administrering av rifaximin 550 mg två gånger dagligen en genomsnittlig rifaximinexponering som var ungefär 12 gånger högre än den som observerats hos friska frivilliga försökspersoner efter samma doseringsregim. En kliniskt irrelevant ökning av rifaximins systemiska absorption observerades när det administrerades inom 30 minuter efter en fettrik frukost.

Distribution
Rifaximin är i måttlig grad bundet till humana plasmaproteiner. Den genomsnittliga proteinbindningsgraden *in vivo* var 67,5 % hos friska försökspersoner och 62 % hos patienter med nedsatt leverfunktion när rifaximin 550 mg administrerades.

Metabolism
Analys av fekalextrakt visade att rifaximin återfinns som intakt molekyl, vilket innebär att det varken bryts ned eller metaboliseras under sin passage genom magtarmkanalen.

I en studie som använde radioaktivt märkt rifaximin återfanns 0,025 % av den administrerade dosen som rifaximin i urin, medan <0,01 % av dosen återfanns som 25-desacetylrifaximin, den enda rifaximinmetabolit som har identifierats hos människa.

Eliminering
En studie med radioaktivt märkt rifaximin tydde på att ^{14}C-rifaximin nästan uteslutande och fullständigt utsöndras i feces (96,9 % av den administrerade dosen). Utsöndringen av ^{14}C-rifaximin i urin överstiger inte 0,4 % av den administrerade dosen.

Linjäritet/icke-linjäritet
Hasigheten och omfattningen av den systemiska exponeringen av rifaximin hos människa föreföll karakteriseras av icke-linjär (dosberoende) kinetik, vilket överensstämmer med möjligheten för absorption som begränsas av upplösningshastigheten för rifaximin.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion
Det finns inga tillgängliga kliniska data på användning av rifaximin hos patienter med medsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion
Tillgängliga kliniska data på patienter med nedsatt leverfunktion visade en systemisk exponering som var högre än den som observerats hos friska försökspersoner. Den systemiska exponeringen av rifaximin var omkring 10, 13 och 20 gånger högre hos patienter med lindrigt (Child-Pugh A), måttligt (Child-Pugh B) respektive gravt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion, jämfört med friska frivilliga försökspersoner. Ökningen i systemisk exponering för rifaximin hos patienter med nedsatt leverfunktion bör tolkas mot bakgrund av rifaximins lokala effekt på magtarmkanalen och dess låga systemiska biotillgänglighet, liksom tillgängliga säkerhetsdata för rifaximin hos patienter med cirros.

Därför rekommenderas ingen dosjustering, eftersom rifaximin verkar lokalt.

Pediatrisk population
Farmakokinetiken för rifaximin har inte studerats hos pediatriska patienter i någon ålder. Den population som studerats både när det gäller minskning av återkommande leverencefalopati och akut behandling av leverencefalopati omfattade patienter som var ≥18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I en studie på embryofetal utveckling hos råtta observerades en lätt och övergående fördröjd ossifikation som inte påverkade den normala utvecklingen hos avkomman vid 300 mg/kg/dag
(2,7 gånger den föreslagna kliniska dosen för leverencefalopati, efter justering för kroppsyta). Efter oral administrering av rifaximin till kanin under dräktighet observerades en ökad förekomst av skelettavvikelser (vid doser liknande dem som föreslås kliniskt för leverencefalopati). Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
Natriumstärkelseglykolat typ
A Glyceroldistearat
Kolloidal vattenfri
kiseloxid Talk
Mikrokristallin cellulosa

Filmdragering (opadry oy-s-
34907): Hypromellos
Titandioxid
(E171)
Dinatriumedetat
Propylenglykol
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC-PE-PVDC/aluminiumfolie i kartonger med 14, 28, 42, 56 eller 98 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

46905

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-01-10/2017-11-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-28