

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Terbinafin ratiopharm 250 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää terbinafiinihydrokloridia vastaten 250 mg terbinafiinia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen tai vaalea, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera tabletti, jossa jakouurre toisella puolella ja uurteen molemmin puolin merkintä ”T”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

1. Terbinafiinille herkkien sieni-infektioiden, kuten vartalosilsan (*Tinea corporis*), nivustaipeen silsan (*Tinea cruris*) ja jalkasilsan (*Tinea pedis*) (dermatofyyttien aiheuttamana, ks. 5.1) hoito katsotaan asianmukaiseksi infektiokohdan, vaikeusasteen ja infektion laajuuden mukaan.
2. Dermatofyyttien aiheuttama kynsisilsa (onykomykoosi, terbinafiinille herkkä kynsien sieni-infektio).

Huom. Suun kautta otettavat terbinafiinitabletit eivät tehoa savipuoleen (*Pityriasis versicolor*).
Sienilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset suositukset on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoidon kesto vaihtelee käyttöaiheen ja infektion vaikeusasteen mukaan.

Aikuiset

250mg kerran vuorokaudessa.

Ihoinfektiot

Hoidon todennäköinen kesto:

jalkasilsa (*Tinea pedis*; varpaiden välissä, jalkapohja/mokkasiinityyppinen): 2-6 viikkoa

vartalosilsa (*Tinea corporis*): 4 viikkoa

nivustaipeen silsa (*Tinea cruris*): 2-4 viikkoa

Kynsisilsa (onykomykoosi)

Useimmilla potilailla paranemiseen vaaditaan 6–12 viikon hoito. Alle kolmen kuukauden mittaisia hoitjaksoja voi soveltaa potilaille, joilla on kynsisilsa sormissa tai muissa varpaissa paitsi isossavarpaassa, tai nuorille potilaille. Useimmissa tapauksissa 12 viikkoa kestävä hoito riittää parantamaan varpaan kynsisilsan, mutta joissakin tapauksissa hoitoa saatetaan joutua jatkamaan jopa kuusi kuukautta tai pidempään. Jos kynsien kasvu on heikkoa ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, se voi viitata siihen, että pitkäaikainen hoito on tarpeen.

Infektion merkit ja oireet saattavat hävitä täysin vasta, kun sienitartunnan paranemisesta on kulunut useita viikkoja.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Terbinafin ratiopharm 250 mg tabletteja ei suositella potilaille, joilla on krooninen tai aktiivinen maksasairaus (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Terbinafin ratiopharm 250 mg tablettien käyttöä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu riittävästi, minkä vuoksi käyttöä ei suositella tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

lääkkäät

Ei ole näyttöä siitä, että iäkkäät potilaat tarvitsisivat erilaisia annoksia tai että heillä ilmenisi erilaisia haittavaikutuksia kuin nuoremmilla potilailla. Määrättäessä Terbinafin ratiopharmia tälle potilasryhmälle on huomioitava riski, että potilaan maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Terbinafiinin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa tehdyssä turvallisuuskatsauksessa (314 lapsipotilasta, terbinafiiniannostus suun kautta) todettiin haittavaikutusprofiilin olevan samanlainen kuin aikuisilla. Näyttöä uusista, epätavallisista tai vakavammista haitoista verrattuna aikuisilla todettuihin ei havaittu. Tiedot ovat kuitenkin rajalliset eikä terbinafiinin käyttöä lapsilla suositella.

Antoreitti

Suun kautta

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan toiminta

Terbinafiinia ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on krooninen tai aktiivinen maksasairaus. Maksan toimintakokeet on suoritettava ennen terbinafiinihoidon aloittamista.

Hepatotoksisuutta saattaa ilmetä sekä potilailla, joilla on jokin maksasairaus jo ennestään, että potilailla, joilla tällaista sairautta ei ole. Tästä syystä suositellaan säännöllistä maksan toimintakokeiden uusimista (4-6 hoitoviikon jälkeen). Jos maksan toimintakokeiden arvot ovat kohonneet, on terbinafiinihoito heti keskeytettävä.

Hyvin harvinaisia tapauksia vaikeasta maksan vajaatoiminnasta (joista jotkut johtivat kuolemaan tai maksansiirtoon) on raportoitu potilailla, jotka saivat terbinafiinihoitoa. Suurimmassa osassa ilmoitetuista maksan vajaatoimintatapauksista potilailla oli vakavia perussairauksia ja syy-yhteys terbinafiinin käyttöön jäi epäselväksi (ks. kohta 4.8).

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan välittömästi, jos heillä ilmenee jokin seuraavista merkeistä tai oireista: kutina, selittämätön jatkuva pahoinvointi, heikentynyt ruokahalu, uupumus, oksentelu, ylävatskipu oikealla puolella, keltaisuus, tumma virtsa tai vaaleat ulosteet.

Potilaiden, joilla näitä oireita ilmenee, tulee lopettaa suun kautta otettavan terbinafiinin käyttö ja potilaan maksan toiminta täytyy arvioida välittömästi.

Farmakokineettiset kerta-annostutkimukset potilailla, joilla oli jokin todettu maksasairaus, ovat osoittaneet terbinafiinin puhdistuman voivan vähentyä noin 50 %.

Vaikutukset ihoon

Vakavia ihoreaktioita (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekroosi) on raportoitu hyvin harvoin potilailla, jotka saivat terbinafiinihoitoa. Jos potilaalla esiintyy pahenevaa ihottumaa, on terbinafiinihoito lopetettava.

Vaikutukset verenkuvaan

Hyvin harvinaisia tapauksia verenkuvaan liittyvistä häiriöistä (neutropenia, agranulosytoosi, trombosytopenia, pansytopenia) on raportoitu potilailla, joita hoidettiin terbinafiinilla. Kaikkien terbinafiinihoitoa saavilla potilailla ilmenevien verenkuvaan liittyvien häiriöiden syyt on tutkittava ja lääkityksen muuttamista on harkittava, mukaan lukien terbinafiinihoidon keskeyttäminen.

Munuaisten toiminta

Terbinafiinin käyttöä ei ole tutkittu riittävästi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min tai seerumin kreatiniini yli 300 µmol/l), minkä vuoksi käyttöä ei suositella (ks. kohta 5.2).

Terbinafiinin käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, joilla on psoriaasi tai *lupus erythematosus*, sillä erittäin harvoissa tapauksissa on raportoitu *lupus erythematosuksen* sekä psoriaasin pahenemista.

Apuaine

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkeaineiden vaikutus terbinafiiniin

Metabolialla indusoivat lääkkeet voivat kiihdyttää terbinafiinin plasmapuhdistumaa ja sytokromi P450:tä estävät lääkkeet voivat estää sitä. Jos tällaisten lääkkeiden samanaikainen antaminen on välttämätöntä, terbinafiiniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Lääkeaineet, jotka voivat voimistaa terbinafiinin vaikutusta tai suurentaa sen pitoisuutta plasmassa
Simetidiini pienensi terbinafiinin puhdistumaa 33 %.

Flukonatsoli suurensi terbinafiinin C_{max} -arvoa 52 %:lla ja AUC:ta 69 %:lla, mikä johtuu CYP2C9- ja CYP3A4-entsyymien estosta. Vastaavaa altistumisen lisääntymistä voi esiintyä, jos samanaikaisesti terbinafiinin kanssa käytetään muita lääkkeitä, jotka estävät sekä CYP2C9:n että CYP3A4:n toimintaa (kuten ketokonatsolia ja amiodaronia).

Lääkeaineet, jotka voivat heikentää terbinafiinin vaikutusta tai pienentää sen pitoisuutta plasmassa
Rifampisiini suurensi terbinafiinin puhdistumaa 100 %.

Terbinafiinin vaikutus muihin lääkeaineisiin

In vitro -tutkimusten ja terveillä vapaaehtoisilla tehtyjen tutkimusten perusteella terbinafiinin vaikutus useimpien sytokromi P450-järjestelmän kautta metaboloituvien lääkkeiden (esim. terfenafiini, triatsolaami, tolbutamidi tai oraaliset ehkäisyvalmisteet) puhdistumaan suurentavasti tai pienentävästi on merkityksetön. Poikkeuksena on CYP2D6- järjestelmän kautta metaboloituvat lääkeaineet (ks. alla).

Terbinafiini ei vaikuta fenatsonin tai digoksiinin puhdistumaan.

Muutamalla potilaalla, jotka ovat käyttäneet terbinafiinia ja suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita samanaikaisesti, on raportoitu epäsäännöllisiä kuukautisia, joskin tällaisten häiriöiden esiintyvyys jää samalle tasolle kuin niiden esiintyvyys pelkästään suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita käyttävillä potilailla.

Terbinafiini voi voimistaa seuraavien lääkeaineiden vaikutusta tai suurentaa niiden pitoisuutta plasmassa

Kofeiini

Terbinafiini pienensi laskimoon annetun kofeiinin puhdistumaa 19 %.

Lääkeaineet, jotka metaboloituvat pääsääntöisesti CYP2D6-järjestelmän kautta

In vitro - ja *in vivo* -tutkimukset ovat osoittaneet, että terbinafiini estää CYP2D6- järjestelmän kautta tapahtuvaa metaboliaa. Tällä löydöksellä voi olla kliinistä merkitystä ko. entsyymien välityksellä pääasiallisesti metaboloituvien lääkkeiden käytön kannalta, esim. jotkut trisykliset masennuslääkkeet, beetasalpaajat, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), 1A-, 1B- ja 1C-ryhmän rytmihäiriölääkkeet ja B-tyypin MAO-estäjät. Tämä koskee etenkin tapauksia, joissa edellä mainittujen lääkkeiden terapeuttinen indeksi on kapea (ks. kohta 4.4).

Terbinafiini pienensi desipramiinin puhdistumaa 82 %.

Terbinafiini voi heikentää seuraavien lääkeaineiden vaikutusta tai pienentää niiden pitoisuutta plasmassa

Terbinafiini suurensi siklosporiinin puhdistumaa 15 %.

Yksittäistapauksissa on havaittu INR- ja/tai protrombiiniajan muutoksia potilailla, jotka käyttävät terbinafiinia ja varfariinia samanaikaisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Koska kliinistä kokemusta raskaana olevien naisten hoidosta on vain hyvin rajallisesti, terbinafiinia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila vaadi suun kautta otettavaa terbinafiinihoitoa ja hoidosta saatavien hyötyjen katsotaan ylittävän lääkityksestä mahdollisesti sikiölle aiheutuvat riskit.

Imetys

Terbinafiini erittyy ihmisen rintamaitoon, joten suun kautta otettavaa terbinafiinihoitoa saavien äitien ei tule imettää.

Hedelmällisyys

Eläimillä suoritettut sikiötoksisuus- ja hedelmällisyyskokeet eivät ole antaneet viitteitä haitallisista vaikutuksista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia terbinafiinihoidon vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaiden, joilla ilmenee haittavaikutuksena huimausta, on vältettävä ajamista ja koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu kliinisissä kokeissa tai valmisteen markkinoilletulon jälkeen ilmoitetuista raporteista.

Haittavaikutukset (taulukko 1) on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti, ja ne esitetään yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä:

| | |
|--------------------|---|
| hyvin yleiset: | ≥ 1/10 |
| yleiset: | ≥ 1/100 ja <1/10 |
| melko harvinaiset: | ≥ 1/1000 ja <1/100 |
| harvinaiset: | ≥ 1/10 000 ja <1/1000 |
| hyvin harvinaiset: | <1/10 000 |
| tuntematon | (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) |

Taulukko 1

| Veri ja imukudos | |
|--------------------------------------|---|
| hyvin harvinaiset tuntematon | neutropenia, agranulosytoosi, trombosytopenia, pansytopenia anemia |
| Immuunijärjestelmä | |
| hyvin harvinaiset tuntematon | anafylaksian kaltaiset reaktiot, angioedeema, ihoon kohdistuva tai systeeminen <i>lupus erythematosus</i> anafylaktiset reaktiot, seerumitaudin kaltaiset reaktiot |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | |
| hyvin yleiset | heikentynyt ruokahalu |
| Psyykkiset häiriöt | |
| tuntematon | ahdistuneisuus*, masentuneisuus* |

| | |
|---|---|
| Hermosto | |
| yleiset melko harvinaiset hyvin harvinaiset tuntematon | päänsärky makuaisin heikkeneminen**, makuaisin puute** huimaus, parestesia, hypestesia hajuaistin puute |
| Kuulo- ja tasapainoelin | |
| hyvin harvinaiset tuntematon | huimaus hypoakusia, heikentynyt kuulo, tinnitus |
| Verisuonisto | |
| tuntematon | vaskuliitti |
| Ruoansulatuselimistö | |
| hyvin yleiset tuntematon | vatsan turvotus, dyspepsia, pahoinvointi, vatsakipu, ripuli, vatsan täysinäisyyden tunne, ruokahaluttomuus pankreatiitti |
| Maksa ja sappi | |
| harvinaiset tuntematon | vakavat maksan toimintahäiriötapaukset. Jos maksan toiminta häiriintyy, terbinafiinihoito pitää lopettaa (ks. myös kohta 4.4). maksaentsyymiarvojen nousu hepatiitti, keltatauti, kolestaasi |
| Iho ja ihonalainen kudος | |
| hyvin yleiset hyvin harvinaiset tuntematon | ei-vakavat ihoreaktiot (ihottumat, nokkosihottuma) vakavat ihoreaktiot, kuten <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti ja yleistynyt ihottumainen märkärakkulaisuus (AGEP); psoriaasinkaltaisten oireiden puhkeaminen tai psoriaasin paheneminen Jos etenevä ihottumareaktioita ilmenee, on terbinafiinihoito keskeytettävä. alopesia valoherkkyysoireet, valoihottuma, valoherkkyydestä johtuvat allergiset reaktiot ja monimuotoinen valoihottuma |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | |
| hyvin yleiset tuntematon | nivelkipu, lihaskipu rabdomyolyyysi |
| Sukupuolielimet ja rinnat | |
| hyvin harvinaiset | kuukautisten epäsäännöllisyys, läpäisyvuodot |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | |
| harvinaiset hyvin harvinaiset tuntematon | huonovointisuus uupumus influenssankaltainen sairaus, kuume |
| Tutkimukset | |
| tuntematon | kreatiniinifosfokinaasiarvon nousu veressä, painon lasku*** |

* makuaisin häiriöistä aiheutuvat ahdistuneisuus- ja masennusoireet

** makuaisin heikkeneminen ja makuaisin puute korjaantuvat yleensä useampien viikkojen kuluessa hoidon lopettamisesta. Joissakin tapauksissa on ilmoitettu pitkään kestänyttä makuaisin heikkenemistä.

*** makuaisin heikkenemisestä johtuva painon lasku

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Joitakin yliannostustapauksia (enintään 5 g) on raportoitu, ja niiden yhteydessä on ilmennyt päänsärkyä, pahoinvointia, ylävatsakipua ja huimausta.

Yliannostustapausten hoito

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan lääkkeen eliminointia elimistöstä ensisijaisesti lääkehiilen avulla, ja oireenmukaisen tukihoidon antamista tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ihotautilääkkeet, systeemisesti käytettävät sienilääkkeet
ATC-koodi: D01B A 02

Terbinafiini on allyyliamiini, jolla on laajakirjoinen antimykoottinen vaikutus. Pieninäkin pitoisuuksina terbinafiinilla on fungisidinen teho dermatofyytteihin, homesieniin ja tiettyihin dimorfisiin sieniin. Vaikutus hiivasieniin on joko fungisidinen tai fungistaattinen lajin mukaan.

Terbinafiini häiritsee selektiivisesti varhaisessa vaiheessa sienen sterolibiosynteesiä. Tämä johtaa ergosterolin puutteeseen ja skvaleenin kerääntymiseen sienen solukalvon sisään ja edelleen sienisolun kuolemaan. Terbinafiinin vaikutus perustuu sienen solukalvossa olevan entsyymin, skvaleeniepoksidaasin, estämiseen. Skvaleeniepoksidaasi ei ole kytkeytynyt sytokromi P450 -järjestelmään.

Suun kautta otettuna terbinafiini kertyy ihoon sellaisina pitoisuuksina, joilla on fungisidinen vaikutus.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta otettu terbinafiini imeytyy hyvin (> 70 %) ja terbinafiinin absoluuttinen hyötyosuus terbinafiinitableteista on first pass –metabolian seurauksena noin 50 %. Kun terbinafiinia otettiin 250 mg:n kerta-annos, huippupitoisuus plasmassa 1,30 mikrog/ml saavutettiin 1,5 tunnin kuluttua annostelusta. Vakaassa tilassa terbinafiinin huippupitoisuus oli noin 25 % korkeampi ja plasma-AUC suureni 2,3-kertaiseksi verrattuna kerta-annokseen. Plasma-AUC:n suurenemisesta voidaan laskea noin 30 tunnin tehokas puoliintumisaika. Ruoka vaikuttaa terbinafiinin hyötyosuuteen kohtalaisesti (AUC suurenee vähemmän kuin 20 %), mutta ei niin paljoa, että annosta pitäisi säätää. Terbinafiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin.

Terbinafiini leviää nopeasti ihon läpi ja konsentroituu lipofiiliseen sarveiskerrokseen.

Terbinafiinia erittyy myös taliin, jolloin karvatuppiin, ihokarvoihin ja hiuksiin sekä paljon talia sisältäviin ihokohtiin kertyy suuria terbinafiinipitoisuuksia. Terbinafiinin on osoitettu myös kulkeutuvan kynsilevyn muutaman viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Terbinafiini metaboloituu nopeasti ja

laajalti CYP-isoentsyymien välityksellä, pääasiassa CYP2C9:n, CYP1A2:n, CYP3A4:n, CYP2C8:n ja CYP2C19:n välityksellä. Biotransformaation seurauksena muodostuu metaboliitteja, jotka eivät vaikuta sieniin, ja ne erittyvät suurimmaksi osaksi virtsaan.

Kliinisesti merkittäviä, ikään liittyviä farmakokineettisiä muutoksia ei ole havaittu, mutta eliminaatio voi hidastua munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, minkä seurauksena terbinafiinin pitoisuus veressä suurenee.

Kerta-annoksilla tehdyissä farmakokineettisissä tutkimuksissa on osoitettu, että jos potilas sairastaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma <50ml/min) tai ennestään maksan vajaatoimintaa, terbinafiinin puhdistuma voi pienentyä 50 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehdyissä (enintään vuoden kestäneissä) pitkäaikaistutkimuksissa ei kummallakaan lajilla havaittu merkittäviä toksisia vaikutuksia enintään 100 mg/kg:n oraalilla vuorokausiannoksilla. Mahdolliset vaikutukset voivat suuria oraalisia annoksia käytettäessä kohdistua maksaan ja mahdollisesti myös munuaisiin.

Hiiressä tehdyssä, kaksi vuotta kestäneessä oraaliossa karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu neoplastisia tai muita epänormaaleja löydöksiä, jotka olisivat johtuneet hoidosta. Tutkimuksessa käytettiin enintään 130 (urokset) ja 156 (naaraat) mg/kg:n vuorokausiannoksia. Rotilla tehdyssä, kaksi vuotta kestäneessä oraaliossa karsinogeenisuustutkimuksessa maksakasvainten esiintyvyyden havaittiin suurentuneen uroksilla käytettäessä suurimpia, 69 mg/kg/vrk, annoksia. Peroksisomien proliferaatioon mahdollisesti liittyvien muutosten on osoitettu olevan lajikohtaisia, sillä niitä ei havaittu hiirillä, koirilla eikä apinoilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa.

Apinoilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa käytettiin suuria annoksia, havaittiin verkkokalvon refraktiopoikkeamia suurimmilla annoksilla (ei-toxisia vaikutuksia 50 mg/kg:n annoksilla.) Nämä poikkeamat liittyivät silmäkudoksesta havaittuun terbinafiinimetaboliittiin ja ne hävisivät, kun vaikuttavan aineen käyttö lopetettiin. Niihin ei liittynyt histologisia muutoksia.

Tavanomaiset *in vitro*- ja *in vivo*- genotoksisuustestisarjat eivät antaneet viitteitä mutageenisuudesta tai klastogeenisuudesta.

Hedelmällisyyteen tai muihin lisääntymisparametreihin kohdistuvia haittavaikutuksia ei havaittu rotilla tai kaneilla tehdyissä tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

mikrokiteinen selluloosa
hypromelloosi
natriumtärkkelysglykolaatti
kolloidinen hydratoitu piidioksidi
magnesiumstearaatti

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

3 vuotta

6.4. Säilytys

Läpipainopakkaukset on säilytettävä ulkopakkauksessaan.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/alumiini- tai PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus: 8, 14, 28, 30, 42, 50, 56 ja 98 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

19988

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.3.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.9.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.7.2020