

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spasmo-lyt Depot 60 mg depotkapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depotkapseli, kova, sisältää 60 mg trospiumkloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi depotkapseli, kova sisältää 154,5 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova

Kovassa Spasmo-lyt Depot 60 mg -depotkapselissa on läpinäkymätön oranssi korkki ja läpinäkymätön valkoinen runko, johon on painettu merkintä SAN 60 ja joka sisältää valkoisia tai luonnonvalkoisia pellettejä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pakkoinkontinenssin ja/tai lisääntyneen tiheävirtsaisuuden ja virtsapakon oireenmukaiseen hoitoon kuten esimerkiksi potilailla, joilla on yliaktiivinen rakko.

4.2 Annostus ja antotapa

Yksi kapseli kerran päivässä (vastaa 60 mg trospiumkloridia päivässä).

Spasmo-lyt Depot tulee ottaa veden kera tyhjiin mahaan vähintään yksi tunti ennen ateriaa.

Munuaisten vajaatoiminta:

Tietoja Spasmo-lyt Depot -kapselien käytöstä potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, ei ole saatavilla. Trospiumkloridi poistuu pääasiassa muuttumattomana munuaisten kautta.

Nopeavaikutteisella valmisteella on dokumentoitu plasmapitoisuuksien nousua. Pitkävaikutteisen valmisteiden osalta annoksen säätämisen oikeaa tasoa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei tiedetä, eikä tuotetta siksi suositella käytettäväksi potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta:

Tietoja potilaista, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, on saatavissa vain trospiumkloridin nopeavaikutteisen valmisteiden osalta, mutta ei pitkävaikutteisen valmisteiden osalta. Näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Spasmo-lyt Depot -kapseleita ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

Hoidon jatkamisen tarve tulee arvioida uudelleen säännöllisesti aina 3–6 kuukauden välein.

Spasmo-lyt Depot -kapseleiden käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

4.3 Vasta-aiheet

Trospiumkloridi on vasta-aiheinen potilaille, joilla on virtsaretentio, vaikea maha-suolikanavan sairaus (megakoolon mukaan lukien), myasthenia gravis, sulkukulmaglaukooma ja takyarytmia.

Trospiumkloridi on myös vasta-aiheinen potilailla, joilla on osoitettu olevan yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Trospiumkloridia tulee käyttää varoen potilailla:

- joilla on gastrointestinaalisia obstruktiivisia häiriöitä kuten mahanportin ahtauma.
- joilla virtsantulo on estynyt ja siihen liittyy virtsaummen kehittymisen riski.
- joilla on autonominen neuropatia.
- joilla on hiatushernia, johon liittyy refluksiesofagiitti.
- joiden sydämen lyöntitiheys ei saisi lisääntyä, esim. hypertyreosista, koronaarisuonisairaudesta ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta kärsivät potilaat.

Tietoja trospiumkloridin pitkävaikutteisen valmisteen käytöstä potilailla, jotka kärsivät maksan vajaatoiminnasta, ei ole saatavilla. Trospiumkloridin nopeavaikutteisesta valmisteesta saatavissa olevien tietojen perusteella Spasmo-lyt Depot -kapseleita ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ja varovaisuutta on noudatettava myös lievän ja keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

Trospiumkloridi eliminoituu pääasiallisesti munuaisten kautta. Nopeavaikutteisilla valmisteilla on havaittu merkitseviä muutoksia plasmapitoisuuksissa potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Tämä johtaa annoksen säätämiseen.

Depotkapselin osalta annoksen muuttamisen sopivaa tasoa ei tiedetä. Siksi on suositeltavaa, että potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta, ei hoideta Spasmo-lyt Depot -kapseleilla (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

Ennen hoidon aloittamista tulee varmistaa, ettei tiheävirtsaisuuden, virtsaamispakon ja inkontinenssin syy ole elimellinen kuten esim. sydänsairaus, munuaissairaus, runsas juominen, virtsaelinten tulehdus tai kasvain.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasiin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset:

Seuraavia mahdollisia farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia voi esiintyä: Antikolinergisten vaikutusten lisääntyminen (esim. amantadiini, trisykliset masennuslääkkeet), β -sympatomimeettien takykardisen vaikutuksen lisääntyminen; prokineettisten aineiden tehon heikkeneminen (esim. metoklopramidi).

Koska trospiumkloridi voi vaikuttaa ruuansulatuskanavan motiliteettiin ja eritykseen, ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että se vaikuttaisi muiden samanaikaisesti nautittujen lääkkeiden imeytymiseen.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset:

Trospiumkloridia ei suositella otettavaksi vaikuttavien aineiden kuten guarkumin, kolestyramiinin ja kolestipolin kanssa, koska on olemassa mahdollisuus, että ne heikentävät trospiumkloridin imeytymistä.

Vaikka on osoitettu, että trospiumkloridi ei vaikuta digoksiinin farmakokinetiikkaan, yhteisvaikutusta muiden vaikuttavien, aktiivisen tubulaarisen sekreetion kautta poistuvien aineosien kanssa ei voida sulkea kokonaan pois.

Trospiumkloridin metabolisia yhteisvaikutuksia on tutkittu *in vitro* vaikuttavien aineiden metaboliaan liittyvillä sytokromi P450 -entsyymeillä (P450 1A2, -2A6, -2C9, -2C19, -2D6, -2E1, -3A4). Muutoksia niiden metabolisessa aktiivisuudessa ei havaittu. Metaboliset interaktiot eivät ole todennäköisiä, koska trospiumkloridi metaboloituu vain vähäisessä määrin ja koska esterihydrolyysi on ainoa merkittävä metaboliareitti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Eläinkokeissa ei ole tullut esille suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskaudelle, alkion/sikiön kehitykselle, synnytykselle tai vastasyntyneen kehitykselle (katso 5.3). Rotilla trospiumkloridi kulkeutui istukkaan ja äidinmaitoon.

Kliinisiä tietoja raskauden tai imetyksen aikaisesta altistumisesta Spasmo-lyt Depot -kapseleille ei ole saatavilla.

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville ja imettäville naisille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Pääasiassa akkommodaatiohäiriöt voivat heikentää huomiokykyä liikenteessä ja koneita käytettäessä. Trospiumkloridilla ei ole kuitenkaan havaittu olevan vaikutusta, kun on tutkittu muita tieliikenteeseen osallistumiseen tarvittavia kykyjä (visuaalinen orientaatio, yleinen reaktiokyky, stressireaktio, keskittyminen ja motorinen koordinaatiokyky).

4.8 Haittavaikutukset

Trospiumkloridihoidon aikana havaitut haittavaikutukset ovat pääasiassa tyypillisten antikolinergisten vaikutusten, kuten suun kuivumisen, dyspepsian ja ummetuksen, aiheuttamia.

Kahdessa 3-vaiheen kliinisessä, plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 1165 potilasta hoidettiin 12 viikon ajan joko Spasmo-lyt Depot -kapseleilla tai lumelääkkeellä. Seuraavassa taulukossa luetellaan Spasmo-lyt Depot -kapseleilla hoidetuilla potilailla raportoidut mahdolliset haittatapahtumat.

	Hyvin yleinen ($> 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot					virtsatieinfektio	
Hermosto					päänsärky	hallusinaatio* sekavuus* agitaatio*
Silmät		silmien kuivuminen		näköhäiriöt		
Sydän				takykardia.		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		nenän kuivuminen				
Ruoansulatuselimistö	suun kuivuminen	dyspepsia ummetus vaikeutunut ummetus	ilmavaivat			

	Hyvin yleinen ($> 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
		vatsakipu vatsan turpoaminen pahoinvointi				
Iho ja ihonalainen kudos				ihottuma		
Munuaiset ja virtsatiet				virtsaamishäiriöt virtsaumpi		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				astenia		

*Nämä haittavaikutukset esiintyivät pääasiassa iäkkäillä potilailla ja näiden esiintymistä voivat edesauttaa neurologiset sairaudet ja / tai muiden antikolinergisten lääkkeiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

Näiden kahden 3-vaiheen kliinisen tutkimuksen jälkeisissä avoimissa vaiheissa yleisimpiä haittatapahtumia, ummetusta (6,8 %) ja suun kuivumista (6,5 %), raportoitiin harvemmin.

Trospiumkloridin nopeavaikutteisilla valmisteilla on markkinoinnin jälkeisessä seurannassa havaittu seuraavat haittavaikutukset:

Sydän: takyarytmia; Ruoansulatuselimistö: ripuli; Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: rintakipu; Immuunijärjestelmä: anafylaksia; Tutkimukset: lievä tai keskivaikea seerumin transaminaasipitoisuuden kohoaminen; Luusto, lihakset ja sidekudos: lihaskipu, nivelkipu; Hermosto: huimaus; Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: dyspnea; Iho ja ihonalainen kudos: angioedeema, Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) / toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN).

Spasmo-lyt Depot 60 mg -depotkapselin haittavaikutusten yleisyyksiä ei tiedetä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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

Kun terveille koehenkilöille on annettu trospiumkloridia 360 mg:n yksittäinen maksimiannos nopeavaikutteisena valmisteena, on havaittu suun kuivumisen, takykardian ja virtsaamishäiriöiden lisääntymistä. Vakavia yliannostuksia tai myrkytyksiä ihmisillä ei tähän mennessä ole raportoitu. Odotettavissa oleva merkki intoksikaatiosta on antikolinergisten oireiden liiallinen esiintyminen sen jälkeen, kun trospiumkloridia on annettu myös pitkävaikutteisena valmisteena.

Intoksikaatiotapauksessa tulee ryhtyä seuraaviin toimenpiteisiin:

- mahahuuhtelu ja absorptio vähentäminen (esim. aktiivihiili).
- glaukoomapotilailla paikallinen hoito pilokarpiinilla.
- virtsaumpipotilaiden katetrointi.

- vaikeaoireisissa tapauksissa hoito parasympatomimeettisillä aineilla (esim. neostigmiini).
- jos riittävä vaste puuttuu, takykardia on hyvin ilmeinen ja/tai kun verenkiertohäiriöitä esiintyy, hoito beetasalpaajilla (esim. propranololin 1 mg:n laskimonsisäinen alkuannos samalla kun EKG:tä ja verenpainetta tarkkaillaan).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: virtsatiespasmolyytit, ATC-koodi: G04BD09

Trospiumkloridi on nortropaanin kvaternaarin johdannainen ja kuuluu parasympatolyyttisten tai antikolinergisten vaikuttavien aineiden luokkaan, sillä se konsentraatiosta riippuen kilpailee asetyylikoliinin kanssa kehon sisäisenä välittäjäaineena postsynaptisissa, parasympaattisissa sidoskohdissa.

Trospiumkloridilla on suuri affiniteetti niin kutsuttujen M₁-, M₂- ja M₃- alatyypin muskariinireseptoreihin ja se osoittaa vain vähäistä affiniteettia nikotiinireseptoreihin. Tästä johtuen trospiumkloridin antikolinerginen vaikutus ilmenee sileän lihaskudoksen relaksoitumisena ja muskariinireseptoreiden välittämässä elintoiminnoissa. Sekä prekliinisissä että kliinisissä kokeissa trospiumkloridin on osoitettu vähentävän sileän lihaksen supistumisvireyttä maha-suoli- ja urogenitaalikanavassa.

Se voi lisäksi estää syljen, hien ja keuhkoputkien liman eritystä sekä silmän akkommodaatiokykyä. Keskushermostovaikutuksia ei toistaiseksi ole todettu.

Kahdessa spesifisessä turvallisuustutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla on todettu, että trospiumkloridi ei vaikuta sydämen repolarisaatioon, mutta sillä on osoitettu olevan johdonmukainen ja annoksesta riippuva sykettä kiihdyttävä vaikutus.

Pitkäaikaistutkimuksessa, jossa käytettiin trospiumkloridia nopeavaikutteisena valmisteena, 20 mg:n annostus kahdesti päivässä pidensi QT-aikaa > 60 ms 1,5 prosentilla (3/197) mukana olevista potilaista. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty. Rutiininomainen turvallisuusseuranta kahdessa muussa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jotka kestivät kolme kuukautta, ei tue tätä trospiumkloridin nopeavaikutteisen valmisteen vaikutusta: ensimmäisessä tutkimuksessa QTcF ≥ 60 ms todettiin 4/258 (1,6 %) trospiumia saaneella potilaalla ja 9/256 (3,5 %) plasebohoitoa saaneella potilaalla. Vastaavat luvut toisessa tutkimuksessa olivat 8/326 (2,5 %) trospiumryhmässä ja 8/325 (2,5 %) plaseboryhmässä.

Noin 6 bpm:n nousu havaittiin EKG:lla mitatussa sydämen sykkeessä kahden III-vaiheen tutkimuksen (IP631-018, IP631-022) aikana potilailla, joille oli annettu trospiumkloridia pitkävaikutteisena valmisteena (lääkeaineelle altistuneiden potilaiden kokonaismäärä N= 948, tutkimusten kesto = 9 kuukautta). Muuta merkityksellistä poikkeavuutta ei löydetty EKG:ssa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annetun trospiumkloridin nopeavaikutteisen valmisteen 20 mg:n kerta-annoksen absoluuttinen hyötyosuus on 9,6 % ± 4,5 % (keskiarvo ± keskihajonta).

Verrattuna nopeavaikutteiseen valmisteeseen suun kautta annetun moniannostuksen jälkeinen Spasmolyt Depot 60 mg pienensi edelleen huippupitoisuutta (C_{max}) ja suhteellista systeemistä kokonaisaltistusta (AUC) noin 28 %:lla ja vastaavasti 33 %:lla.

Kun trospiumkloridi 60 mg pitkävaikutteisesta valmistetta annettiin suun kautta (kerta- ja moniannostus) kerran päivässä, saavutettiin noin 2 ng/ml ja vastaavasti 1,9 ng/ml (C_{max}) maksimaaliset plasmapitoisuudet. 20 mg trospiumkloridin nopeavaikutteisen valmisteen kerta- ja moniannostuksen jälkeen vastaavat arvot osoittautuivat korkeammiksi, mikä tarkoittaa 2–4 ng/mL (C_{max}) plasmapitoisuuksia. Aika maksimipitoisuuteen (T_{max}) oli noin 5 tuntia kummallakin valmisteella, kun taas vakaan tilan pitoisuus erosi hieman päivänä 8 johtuen 60 mg:n pitkävaikutteisen valmisteen moniannostuksesta.

Spasmo-lyt Depot 60 mg -kapselin antaminen runsaasti (50 %) rasvaa sisältävän aterian yhteydessä tai yksi tunti ennen ateriaa vähensi trospiumkloridin oraalista biologista hyötyosuutta 35 %:lla tai 72 %:lla AUC_(0-Tlast)-arvon ja 60 %:lla tai 81 %:lla C_{max}-arvon osalta. Muut farmakokineettiset parametrit kuten T_{max} ja t_{1/2} pysyivät muuttumattomina ruoan nauttimisen yhteydessä. Antasidin samanaikaisella antamisella ei kuitenkaan ollut vaikutusta Spasmo-lyt Depot 60 mg -kapselin oraaliseen biologiseen hyötyosuuteen.

Ratkaisevaa näyttöä hyväksytyjen käyttöaiheiden tehosta ja turvallisuudesta saatiin antamalla yhdistelmää tyhjään mahaan tai vähintään yksi tunti ennen ateriaa. Tähän ratkaisevassa tehoa koskeneessa tutkimuksessa käytettyyn antotapaan perustuen Spasmo-lyt Depot 60 mg -kapseli tulee ottaa veden kanssa tyhjään mahaan vähintään yksi tunti ennen ateriaa (ks. kohta 4.2) ruoan vaikutuksesta huolimatta.

Jakautuminen

Proteiineihin sitoutuminen vaihteli välillä 48–78 %, riippuen käytetystä arviointimenetelmästä, kun trospiumkloridin (0,5–100 µg/L) eri pitoisuuksia inkuboitiin *in vitro* ihmisen seerumin kanssa. Plasmassa olevan 3H-trospiumkloridin suhde kokovereen oli 1,6:1. Tämä suhde osoittaa, että suurin osa 3H-trospiumkloridista jakaantuu plasmaan.

Trospiumkloridi jakaantuu hyvin muihin kuin keskushermostokudoksiin ja sen ilmeinen jakaantumistilavuus on > 600 l.

Biotransformaatio

Oraalisen annostelun jälkeen imeytyneessä trospiumkloridiannoksessa metaboliittien osuus eritetystä annoksesta on noin 40 %. Trospiumin pääasiallisen metaboliareitin oletetaan olevan esterihydrolyysi, minkä jälkeen bentsyylihappo konjugoituu glukuronihapon kanssa muodostaen atsoniaspironortropanolia. Sytokromi P450 ei vaikuta merkittävästi trospiumin eliminaatioon. Tiedot, jotka otettiin ihmisen maksan mikrosomin *in vitro* -tutkimuksista, joissa tutkittiin trospiumin inhibitorista vaikutusta seitsemällä sytokromi P450 -isoentsyymillä substraattilla (CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4), viittaavat inhibition puutteeseen kliinisesti relevanteilla pitoisuuksilla.

Eliminaatio

Terminaalisen eliminaation puoliintumisaika piteni sen jälkeen, kun trospiumkloridi 60 mg pitkävaikutteinen valmiste annettiin moniannostuksena, noin 38,5 tuntiin verrattuna nopeavaikutteisten valmisteiden jälkeiseen noin 20 tuntiin. Suurin osa systeemisesti hyväksikäytettävästä trospiumkloridista poistuu muuttumattomana pääasiassa glomerulusfiltraation ja tubulaarisen sekreetion avulla. Pieni osa (10 % munuaisten erittämästä määrästä) havaitaan spiro-alkoholina, esterihydrolyysissa muodostuneena metaboliittina, virtsassa.

Erityiset potilasryhmät

Trospiumkloridin farmakokinetiikan ei oleteta poikkeavan merkittävästi iäkkäillä ihmisillä. Myöskään sukupuolten välisiä eroja ei ole.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta voi merkittävästi muuttaa Spasmo-lyt Depot 60 mg -kapselien dispositiota. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 8–32 ml/min) sairastavilla potilailla suoritettussa tutkimuksessa sen jälkeen, kun trospiumkloridia oli annettu 20 mg:n nopeavaikutteisena valmisteena, olivat AUC:n keskiarvot neljä kertaa korkeampia, C_{max}-arvot kaksi kertaa korkeampia ja puoliintumisajan keskiarvo kaksi kertaa pitempi kuin terveillä vapaaehtoisilla. Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla trospiumkloridin pitkävaikutteista valmistetta käyttäen.

Siksi Spasmo-lyt Depot 60 mg -kapseleita ei suositella potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Sen jälkeen, kun lievää (Child-Pugh 5–6) tai kohtalaista tai vaikeaa (Child-Pugh 7–12) maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettiin trospiumkloridin nopeavaikutteista valmistetta 40 mg:n kerta-annos, C_{max} nousi 12 % ja vastaavasti 63 % verrattuna terveisiin verrokkeihin. AUC kuitenkin

laski 5 %:lla ja vastaavasti 15 %:lla. Keskimääräinen oraalinen puhdistuma oli 5 % ja keskimääräinen munuaispuhdistuma 7 % korkeampi potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, ja 17 % ja 51 % korkeampi potilailla, joilla oli keskivaikea/vaikea maksan vajaatoiminta. Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla tropsiumkloridin pitkävaikutteista valmistetta käyttäen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Perinteisistä farmakologisista turvallisuustutkimuksista, toistuvan annoksen toksisuustutkimuksista, genotoksisuustutkimuksista, karsiogeenisuustutkimuksista ja lisääntymistoksisuustutkimuksista saadut tropsiumkloridia koskevat prekliiniset tiedot eivät ole tuoneet esille mitään erityisiä ihmiseen kohdistuvia riskejä.

Rotilla on havaittu, että tropsiumkloridi siirtyy istukkaan ja kulkeutuu äidinmaitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Sakkaroosi

Maissitärkkelys

Metyyliakrylaatti-metyylimetakrylaatti-metakryylihapo-kopolymeeri

Natriumlauryylisulfaatti

Ammoniumhydroksidi

Triglyseridit, keskipitkäketjuiset

Öljyhappo

Etyyliselluloosa

Titaanidioksidi (E171)

Hypromelloosi

Makrogoli 400

Polysorbaatti 80

Trietyylisitraatti

Talkki

Kapselin kuori:

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Rautaoksidi, keltainen (E172)

Rautaoksidi, punainen (E172)

Painomuste:

Shellakka (20 % esteröity)

Rautaoksidi, musta (E172)

Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta pakattuna polyvinyylikloridi (PVC)/aclar -kelmulla päällystettyyn alumiiniseen läpipainopakkaukseen tai polyvinyylikloridi (PVC) -kelmulla päällystettyyn alumiiniseen läpipainopakkaukseen.

4 vuotta pakattuna polyvinyylidikloridi/polyvinyylidenkloridi (PVC/PVDC) -kelmulla päällystettyyn alumiiniseen läpipainopakkaukseen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyvinyylidikloridi (PVC) -kelmulla päällystetty alumiininen läpipainopakkaus, polyvinyylidikloridi/polyvinyylidenkloridi (PVC/PVDC) -kelmulla päällystetty alumiininen läpipainopakkaus tai PVC/aclar® -kelmulla päällystetty alumiininen läpipainopakkaus.

4, 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100 ja 10x28 kapselin pakkaukset.

4 kapselin näytepakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Meda Oy
Vaisalantie 4
02130 Espoo
info@mylan.fi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.12.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.10.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.9.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spasmo-lyt Depot 60 mg depotkapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depotkapsel, hård innehåller 60 mg trospiumklorid.

Hjälpämne med känd effekt

En depotkapsel, hård innehåller 154,5 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Depotkapsel, hård

Spasmo-lyt Depot 60 mg depotkapsel, hård har en vit ogenomskinlig kropp och orange ogenomskinlig mössa, tryckt med SAN 60. Innehåller vita till naturvita pellets.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För symptomatisk behandling av ansträngningsinkontinens och/eller ökad urineringsfrekvens och urinträngningar, till exempel hos patienter med en överaktiv blåsa.

4.2 Dosering och administreringsätt

En kapsel en gång om dagen (motsvarande 60 mg trospiumklorid per dag). Spasmo-lyt Depot ska tas med vatten på tom mage minst en timme före måltid.

Njurinsufficiens:

Inga data finns tillgängliga om användning av Spasmo-lyt Depot-kapslar hos patienter med njurinsufficiens. Trospiumklorid elimineras i huvudsak i oförändrad form via njurarna. Dokumenterad ökning av plasmakoncentrationer har observerats vid användning av snabbverkande trospiumklorid. Korrekt dositering av långverkande formulering för patienter med njurinsufficiens är inte känd, varför produkten inte rekommenderas för patienter med njurinsufficiens (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Leverinsufficiens:

Data för patienter med lindrig till måttlig leverinsufficiens är endast tillgängliga för snabbverkande trospiumklorid, inte för långverkande formulering. Försiktighet ska iakttas vid behandling av dessa patienter. Spasmo-lyt Depot rekommenderas inte till patienter med allvarlig leverinsufficiens (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Behovet av fortsatt behandling skall omprövas regelbundet var 3–6:e månad.

Spasmo-lyt Depot rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 år då data om säkerhet och effekt saknas.

4.3 Kontraindikationer

Trospiumklorid är kontraindicerat för patienter med urinretention, en allvarlig gastrointestinal sjukdom (inklusive megakolon), myastenia gravis, trångvinkelglaukom och takyarytmi. Trospiumklorid är också kontraindicerat för patienter med känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Trospiumklorid skall användas med försiktighet för patienter:

- med gastrointestinal obstruktion såsom pylorusstenos
- med blockering av urinvägarna med tillhörande risk för urinretention
- med autonom neuropati
- med diafragmabräck förknippad med refluxesofagit
- som behöver undvika ökad hjärtfrekvens, t.ex. patienter med hypertyreos, kranskärlssjukdom och kongestiv hjärtsvikt.

Inga data finns tillgängliga om användning av långverkande trospiumklorid hos patienter med leverinsufficiens. Baserat på tillgängliga data för snabbverkande trospiumklorid rekommenderas Spasmo-lyt Depot inte till patienter med allvarlig leverinsufficiens, och försiktighet ska iakttas med patienter med lindrig till måttlig leverinsufficiens (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Trospiumklorid elimineras huvudsakligen via njurarna. Betydande förändringar i plasmakoncentrationer har observerats med snabbverkande trospiumklorid hos patienter med allvarlig njurinsufficiens. Detta leder till dositering.

Korrekt nivå för dositering för depotkapslar är inte känd. Därför rekommenderas det att patienter med njurinsufficiens inte behandlas med Spasmo-lyt Depot (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Kontrollera innan behandlingen påbörjas att etiologin bakom tät urineringsfrekvens, urinträngningar och inkontinens inte är fysisk, t.ex. hjärtsjukdom, njursjukdom, högt vätskeintag, urogenital inflammation eller tumör.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

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

Farmakodynamiska interaktioner:

Följande potentiella farmakodynamiska interaktioner kan förekomma: Ökade effekter antikolinergika (t.ex. amantadin, tricykliska antidepressiva), ökad takykardisk effekt av β -sympatomimetika, försämring av effekten av prokinetika (t.ex. metoklopramid).

Eftersom trospiumklorid kan påverka gastrointestinal motilitet och utsöndring, kan det inte uteslutas att det kan påverka absorptionen av andra samtidigt administrerade läkemedel.

Farmakokinetiska interaktioner:

Trospiumklorid rekommenderas inte med aktiva substanser såsom guar gummi, kolestyramin och kolestipol, eftersom det finns en risk för att de försämrar absorptionen av trospiumklorid.

Även om det har visats att trospiumklorid inte påverkar farmakokinetiken för digoxin, kan en interaktion med andra aktiva komponenter som elimineras via aktiv tubulär sekretion inte helt uteslutas.

De metaboliska interaktionerna med trospiumklorid har studerats *in vitro* med cytokrom P450-enzym (P450 1A2, -2A6, -2C9, -2C19, -2D6, -2E1, -3A4) involverade i metabolismen av de aktiva

substanserna. Inga förändringar i deras metaboliska aktivitet observerades. Metaboliska interaktioner är osannolika eftersom trospiumklorid endast metaboliseras i ringa omfattning och eftersom esterhydrolys är den enda signifikanta metaboliska vägen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Djurstudier indikerar inga direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller utvecklingen hos nyfödda (se avsnitt 5.3). Hos råttor passerar trospiumklorid moderkakan och utsöndras i bröstmjölk.

Det finns inte tillgängliga kliniska data om exponering för Spasmo-lyt Depot under graviditet eller amning.

Försiktighet ska iaktas vid förskrivning till gravida och ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Främst ackommodationsstörningar kan försämra uppmärksamheten i trafiken och vid användandet av maskiner.

Trospiumklorid har emellertid inte visat sig ha någon observerad effekt i studier av andra förmågor som krävs i trafiken (visuell orientering, allmän reaktionsförmåga, stressreaktion, koncentration och motorisk koordination).

4.8 Biverkningar

Biverkningar som observerats under behandling med trospiumklorid beror huvudsakligen på typiska antikolinerga effekter såsom muntorrhet, dyspepsi och förstoppning.

I två placebokontrollerade, dubbelblinda kliniska fas 3-studier behandlades 1 165 patienter under 12 veckor med antingen Spasmo-lyt Depot eller placebo. Följande tabell visar de potentiella biverkningar som rapporterats hos patienter som behandlats med Spasmo-lyt Depot.

	Mycket vanliga ($> 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer					urinvägsinfektion	
Centrala och perifera nervsystemet					huvudvärk	hallucination* förvirring* agitation*
Ögon		ögontorrhet		synstörningar		
Hjärtat				takykardi.		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		nästorrhet				
Magtarmkanalen	muntorrhet	dyspepsi förstoppning förvärrad förstoppning magsmärta magsvullnad illamående	flatulens			
Hud och subkutan vävnad				hudutslag		

	Mycket vanliga ($> 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Njuror och urinvägar				urineringsbesvär urinretention		
Allmänna symptom och/eller symptom vid administrationsstället				asteni		

*Dessa biverkningar förekom främst hos äldre, och neurologiska störningar och/eller samtidig användning av andra antikolinergika (se avsnitt 4.5) kan bidra till förekomsten av dem.

Under de öppna behandlingsperioderna efter dessa två kliniska fas-3-studier rapporterades de vanligaste biverkningarna, förstoppning (6,8 %) och muntorrhet (6,5 %) mer sällan.

Följande biverkningar av snabbverkande trospiumklorid har observerats under uppföljning efter marknadsföring:

Hjärtat: takyarytmi. Magtarmkanalen: diarré. Allmänna symptom och/eller symptom vid administrationsstället: bröstsmärta. Immunsystemet: anafylaxi; Undersökningar: lindrig till måttlig höjning av serumtransaminaserna. Muskuloskeletala systemet och bindväv: muskelsmärta, ledvärk. Centrala och perifera nervsystemet: yrsel. Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: dyspné. Hud och subkutan vävnad: angioödem, Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN).

Frekvensen av biverkningar med Spasmo-lyt Depot 60 mg kapslar är inte känd.

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:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Ökning av muntorrhet, takykardi och urineringsbesvär har observerats då en högsta engångsdos på 360 mg snabbverkande trospiumklorid givits till friska försökspersoner. Inga allvarliga fall av överdosering eller förgiftning har hittills rapporterats hos människor. Ett förväntat tecken på intoxication är en alltför stor förekomst av antikolinergiska symptom efter administrering av trospiumklorid även i långverkande formulering.

Vid intoxication ska följande åtgärder vidtas:

- magsköljning och minskad absorption (t.ex. aktivt kol)
- lokal behandling med pilokarpin av patienter med glaukom
- kateterisering av patienter med urinretention
- i fall med svåra symptom, behandling med parasymptomimetika (t.ex. neostigmin)
- vid avsaknad av tillräckligt terapivar, mycket uppenbar takykardi och/eller cirkulationsstörningar, behandling med betablockerare (t.ex. en initial intravenös dos på 1 mg propranolol med samtidig kontroll av EKG- och blodtryck).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska spasmolytika, ATC-kod: G04BD09

Trospiumklorid är ett kvartärt derivat av nortropan och tillhör gruppen parasympatolytika eller antikolinergika, eftersom det beroende på koncentration konkurrerar med acetylkolin som neurotransmittor vid det parasympatiska nervsystemets postsynaptiska bindningsställen.

Trospiumklorid har hög affinitet för muskarinreceptorer av subtyperna M_1 , M_2 och M_3 och uppvisar endast låg affinitet för nikotinreceptorer.

Följaktligen manifesteras den antikolinerga effekten av trospiumklorid genom relaxation av glatt muskelvävnad och i vitala funktioner som medieras via muskarinreceptorer. I både prekliniska och kliniska studier har trospiumklorid visat sig minska den glatta muskulaturens kontraktilitet i mag-tarmkanalen och urogenitalområdet.

Det kan också förhindra utsöndring av saliv, svett och bronkialslem samt ögats

ackommodationsförmåga. Inga effekter har hittills observerats i det centrala nervsystemet.

I två specifika säkerhetsstudier på friska frivilliga har det konstaterats att trospiumklorid inte påverkar hjärtrepolarisering, men det har visat sig ha en konsekvent och dosberoende accelererande effekt på hjärtfrekvensen.

I en långtidsstudie av snabbverkande trospiumklorid medförde två dagliga doser på 20 mg en förlängd QT-tid på > 60 ms hos 1,5 % (3 av 197) av de medverkande patienterna. Den kliniska relevansen av dessa fynd har inte fastställts. Rutinmässig säkerhetsövervakning i två andra placebokontrollerade kliniska studier på tre månader visade inget stöd för denna effekt av snabbverkande trospiumklorid: I den första studien observerades $QTcF \geq 60$ ms hos 4 av 258 (1,6 %) av de trospiumbehandlade patienterna och hos 9 av 256 (3,5 %) av de placebobehandlade patienterna. Motsvarande siffror i den andra studien var 8 av 326 (2,5 %) i trospiumgruppen och 8 av 325 (2,5 %) i placebogruppen. En ökning av hjärtfrekvensen mätt med EKG med cirka 6 slag per minut observerades i två fas-3-studier (IP631-018, IP631-022) hos patienter som behandlades med långverkande trospiumklorid (totalt exponerade patienter $n = 948$, studiens varaktighet = 9 månader). Ingen annan signifikant avvikelse sågs på EKG.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten av en enskild oral dos på 20 mg av snabbverkande trospiumklorid är $9,6 \% \pm 4,5 \%$ (medelvärde \pm standardavvikelse).

Jämfört med snabbverkande trospiumklorid minskade Spasmo-lyt Depot 60 mg i flera orala doser den maximala koncentrationen (C_{max}) och den relativa totala systemiska exponeringen (AUC) med ytterligare cirka 28 % respektive 33 %.

När 60 mg långverkande trospiumklorid gavs peroralt en gång om dagen (engångsdos och flera doser) uppnåddes maximala plasmakoncentrationer på ca 2 ng/ml respektive 1,9 ng/ml (C_{max}). Efter enstaka och flera doser av 20 mg snabbverkande trospiumklorid befanns motsvarande värden vara högre, dvs. plasmakoncentrationer på 2–4 ng/ml (C_{max}). Tid till maximal koncentration (T_{max}) var cirka 5 timmar för båda formuleringarna, medan koncentrationen vid steady-state skilde sig en aning på dag 8 på grund av de multipla doserna av 60 mg långverkande trospiumklorid.

Administrering av Spasmo-lyt Depot 60 mg depotkapsel i samband med en måltid med hög fetthalt (50 %) eller en timme före måltiden minskade den orala biotillgängligheten av trospiumklorid med 35 % eller 72 % med avseende på $AUC_{(0-Tlast)}$ och 60 % eller 81 % med avseende på C_{max} . Andra farmakokinetiska parametrar såsom T_{max} och $t_{1/2}$ påverkades inte av måltiden. Samtidig administrering av antacida hade emellertid ingen effekt på den orala biotillgängligheten av Spasmo-lyt Depot 60 mg depotkapslar.

Avgörande bevis för effekten och säkerheten för de godkända indikationerna erhöles genom att administrera kombinationen på tom mage eller minst en timme före måltid. Baserat på administrerings sättet som användes i denna avgörande effektstudie ska Spasmo-lyt Depot 60 mg depotkapsel tas med vatten på tom mage minst en timme före måltid (se avsnitt 4.2), oavsett matens effekt.

Distribution

Proteinbindningen varierade från 48 % till 78 %, beroende på den utvärderingsmetod som användes, när olika koncentrationer av trospiumklorid (0,5–100 µg/l) inkuberades *in vitro* med humant serum. Förhållandet 3H-trospiumklorid i plasma till helblod var 1,6:1. Detta förhållande indikerar att merparten av 3H-trospiumklorid distribueras i plasma.

Trospiumklorid distribueras väl till andra vävnader än det centrala nervsystemet med en uppenbar distributionsvolym på > 600 l.

Metabolism

I den absorberade dosen trospiumklorid efter oral administrering är andelen metaboliter ca 40 % av den utsöndrade dosen. Den huvudsakliga metabola vägen för trospium antas vara esterhydrolys, varefter bensylsyra konjugeras med glukuronsyra för att bilda azonaspironortropanol. Cytokrom P450 påverkar inte signifikant elimineringen av trospium. Data från *in vitro*-studier på mänskliga levermikrosomer som undersökte den hämmande effekten av trospium på sju substrat av cytokrom P450-isoenzym (CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4) tyder på brist på hämning med kliniskt relevant varaktighet.

Eliminering

Den terminala eliminationshalveringstiden förlängdes efter administration av flera doser av 60 mg långverkande trospiumklorid, till cirka 38,5 timmar jämfört med cirka 20 timmar efter snabbverkande trospiumklorid. Det mesta av systemiskt tillgängligt trospiumklorid utsöndras i oförändrad form, huvudsakligen genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. En liten andel (10 % av det som utsöndras av njurarna) upptäcks i urinen som spiroalkohol, en metabolit som bildas under esterhydrolys.

Särskilda patientgrupper

Farmakokinetiken för trospiumklorid förväntas inte skilja sig signifikant hos äldre. Det finns inte heller några könsskillnader.

Allvarlig njurinsufficiens kan i signifikant mån förändra hur Spasmo-lyt Depot 60 mg depotkapslar uppför sig. I en studie på patienter med allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance 8–32 ml/min) var genomsnittlig AUC fyra gånger högre efter administrering av snabbverkande trospiumklorid 20 mg, C_{max} var två gånger högre och den genomsnittliga halveringstiden var två gånger så lång som hos friska frivilliga.

Inga farmakokinetiska studier med långverkande trospiumklorid har utförts på patienter med njurinsufficiens.

Därför rekommenderas inte Spasmo-lyt Depot 60 mg depotkapslar till patienter med njurinsufficiens (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Efter administrering av en enskild dos på 40 mg av snabbverkande trospiumklorid till patienter med lindrig (Child-Pugh 5–6) eller måttlig eller allvarlig (Child-Pugh 7–12) leverinsufficiens ökade C_{max} med 12 % respektive 63 % jämfört med friska kontrollpersoner. AUC minskade dock med 5 % respektive 15 %. Genomsnittligt oralt clearance var 5 % och genomsnittligt njurclearance var 7 % högre hos patienter med lindrig leverinsufficiens samt 17 % och 51 % högre hos patienter med måttlig/allvarlig leverinsufficiens. Inga farmakokinetiska studier med långverkande trospiumklorid har utförts på patienter med leverinsufficiens.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling av trospiumklorid visade inte några särskilda risker för människa.

Trospiumklorid har hos rått observerats passera moderkakan och utsöndras i bröstmjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Sackaros

Majsstärkelse

Sampolymer av metakrylsyra, metylmetakrylat och metylakrylat

Natriumlaurilsulfat

Ammoniumhydroxid

Triglycerider, medellånga

Oljesyra

Etylcellulosa

Titandioxid (E171)

Hypromellos

Makrogol 400

Polysorbat 80

Trietylцитrat

Talk

Kapselskal:

Gelatin

Titandioxid (E171)

Järnoxid, gul (E172)

Järnoxid, röd (E172)

Tryckfärg:

Shellac (20 % förestrad)

Järnoxid, svart (E172)

Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år i aluminiumblister täckt med polyvinylklorid- (PVC)/aclearfilm eller aluminiumblister täckt med PVC-film.

4 år i aluminiumblister täckt med polyvinylklorid-/vinylidenkloridfilm (PVC/PVDC).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumblister täckt med polyvinylkloridfilm (PVC), aluminiumblister täckt med polyvinylklorid-/vinylidenkloridfilm (PVC/PVDC) eller aluminiumblister täckt med PVC/aclearfilm®.

Förpackningar med 4, 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100 och 10x28 kapslar.
Provförpackningar med 4 kapslar.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.
Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Meda Oy
Vaisalavägen 4
02130 Esbo
info@mylan.fi

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.12.2008
Datum för den senaste förnyelsen: 22.10.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.9.2020