

 7. january 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Spiron, tabletter**

1. **D.SP.NR.**

 27959

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Spiron

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder henholdsvis 25 mg, 50 mg og 100 mg spironolacton.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder lactosemonohydrat svarende til 57 mg lactose (25 mg tablet), 114 mg lactose (50 mg tablet) eller 228 mg lactose (100 mg tablet).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

 Tablet.

25 mg tablet: hvid eller råhvid, rund, flad tablet med skrå kanter og delekærv, Ø 7 mm, præget ORN85.

50 mg tablet: hvid eller råhvid, rund, flad tablet med skrå kanter og delekærv, Ø 9 mm, præget ORN213.

100 mg tablet: hvid eller råhvid, rund, let hvælvet tablet med skrå kanter og delekærv, Ø 11 mm, præget ORN352.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**
* behandling af kronisk systolisk hjertesvigt (NYHA klasse III-IV) som tillæg til standardbehandling
* behandling af ødemer forårsaget af nefrose, når anden behandling af ødemer ikke har nogen virkning og især, når der er mistanke om hyperaldosteronisme
* behandling af ascites og ødem associeret med dekompenseret levercirrose eller portal hypertension og andre leversygdomme, når anden behandling af ødemer ikke har nogen virkning og især, når der er mistanke om hyperaldosteronisme
* behandling af hypertension, som tillægsbehandling hos patienter, der ikke responderer tilstrækkeligt på andre antihypertensiva
* primær hyperaldosteronisme.

Børn bør kun behandles under vejledning af en pædiatrisk specialist. Der er begrænsede pædiatriske data (se pkt. 5.1 og 5.2).

* 1. **Dosering og administration**

Dosering

Den daglige dosis kan administreres som en enkelt dosis eller fordeles på 2 doser. Tabletterne bør tages sammen med et måltid (for bedre absorption). Serumelektrolytter og kreatininkoncentrationer skal monitoreres under behandlingen (se pkt. 4.4).

*Voksne:*

* kronisk hjertesvigt (NYHA klasse III til IV): Initialdosis hos patienter med alvorlig hjertesvigt (NYHA III til IV) er sædvanligvis 25 mg/dag, i kombination med standardbehandling hos patienter med serumkalium ≤ 5 mmol/L og serumkreatinin ≤ 220 mikromol/L. Hvis der opstår væskeophobning og denne stadig er til stede 8 uger efter initiering og hvis serumkalium forbliver < 5 mmol/L, kan spironolactondosis øges til 50 mg én gang dagligt. Kalium- og kreatininniveauer skal kontrolleres 1 uge senere. Hvis serumkalium stiger til 5,5 mmol/L eller serumkreatinin stiger til mere end 220 mikromol/L, skal spironolactondosis nedsættes til 25 mg hver anden dag eller seponeres. Se pkt. 4.4: ”Hyperkaliæmi hos patienter med kronisk hjertesvigt” for vejledning om kontrol af serumkalium og serumkreatinin.
* ødematøse tilstande: dosis er sædvanligvis 25-100 mg/dag. I alvorlige tilfælde kan dosis øges til 200 mg/dag. Ved alvorlige ødematøse tilstande f.eks. i forbindelse med levercirrose, kan korttidsadministration af daglige doser på 200-400 mg være indiceret.
* behandling af hypertension: den sædvanlige dosis er 50-100 mg/dag. Fuld terapeutisk virkning opnås sædvanligvis i løbet af ca. 2 uger, hvilket der bør tages højde for, når dosis justeres.
* behandling af primær hyperaldosteronisme: 100-400 mg/dag præoperativt. I non-kirurgiske tilfælde skal den terapeutiske dosis reduceres til den laveste effektive dosis.

*Ældre:*

* dosisjustering kræves sædvanligvis ikke, medmindre patienten lider af nyre- eller leversvigt.

*Pædiatrisk population:*

* ødem hos børn: Initial daglig dosis bør være 1-3 mg spironolacton pr. kg legemsvægt, givet i opdelte doser. Dosis skal justeres på baggrund af respons og tolerance (se pkt. 4.3 og 4.4).

Børn bør kun behandles under vejledning af en pædiatrisk specialist. Der er begrænset pædiatrisk data (se pkt. 5.1 og 5.2).

*Nyresvigt (se også pkt. 4.4):*

* forsigtighed tilrådes ved administration af spironolacton til patienter med moderat nyresvigt (kreatininclearance 30-50 ml/min)
* spironolacton bør ikke administreres til patienter med alvorligt nyresvigt (kreatininclearance mindre end 30 ml/min).

*Leversvigt (se også pkt. 4.4):*

* spironolactons biotransformation og elimination er forsinket ved leversvigt. Hos patienter med leversvigt er initial dosisjustering ikke nødvendig.

Administration

Oral anvendelse.

* 1. **Kontraindikationer**

Spironolacton er kontraindiceret hos voksne og børn i følgende tilfælde:

* overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* hyperkaliæmi
* hyponatriæmi
* addisons krise
* akut og kronisk nyreinsufficiens, kreatininclearance under 30 ml/min.
* anuri
* porfyri.

Spironolacton er kontraindiceret hos børn med moderat til svært nedsat nyrefunktion.

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Serumelektrolytkoncentrationer og nyrefunktion bør monitoreres regelmæssigt under behandling med Spiron.

 Samtidig anvendelse af lægemidler, der vides at forårsage hyperkaliæmi, og spironolacton kan føre til svær hyperkaliæmi.

Risikoen for hyperkaliæmi er højere hos ældre patienter og hos patienter med nyre- eller leversvigt samt ved samtidig anvendelse af spironolacton og ACE-hæmmere eller angiotensin II-receptorantagonister (ARB’ere) eller andre diuretika. Hos disse patienter bør kaliumkoncentrationen monitoreres omhyggeligt (se også pkt. 4.5).

Hyperkaliæmi kan være dødeligt. Det er kritisk at monitorere og justere serumkalium hos patienter med kronisk hjertesvigt, som behandles med spironolacton. Undgå anvendelse af andre kaliumbesparende diuretika. Undgå anvendelse af orale kaliumtilskud hos patienter med serumkalium > 3,5 mmol/L. Den anbefalede monitorering af kalium og kreatinin er 1 uge efter initiering eller øgning af spironolactondosis, 1 gang månedligt i de første 3 måneder, herefter hver 3. måned i et år og derefter hver 6. måned. Ved serumkalium > 5 mmol/L eller serumkreatinin > 220 mikromol/L seponeres eller afbrydes behandlingen.

Kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller kaliumrig diæt frarådes som følge af risiko for hyperkaliæmi (se også pkt. 4.5).

Hos patienter med levercirrose er hypochloræmisk metabolisk acidose med hyperkaliæmi blevet rapporteret under behandling med spironolacton trods normal nyrefunktion. Patienter med levercirrose samt andre patienter med risiko for acidose skal monitoreres omhyggeligt.

Særlig forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter med diabetes med nedsat nyrefunktion.

Forsigtighed tilrådes ved behandling af ascites således at patientens legemsvægt ikke reduceres mere end 1 kg/dag (på grund af øget diurese).

Hos patienter med mavesår kan spironolacton nedsætte ophelingen af såret og bør derfor kun anvendes efter omhyggelig vurdering.

Spironolacton har medført eller stimuleret tumorvækst hos forsøgsdyr. Dette skal tages i betragtning når produktet anvendes. Virkningen kan skyldes hormonændringer af samme karakter, som spironolacton medfører hos mennesker (se pkt. 5.3).

Pædiatrisk population

Kaliumbesparende diuretika bør anvendes med forsigtighed hos hypertensive pædiatriske patienter med mild nyreinsufficiens på grund af risikoen for hyperkaliæmi. (Spironolacton er kontraindiceret til brug hos pædiatriske patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion; se pkt. 4.3).

Hjælpestoffer

 Spiron indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactose­intolerans, total lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactose­malabsorption.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Spironolacton reducerer risikoen for hypokaliæmi forårsaget af andre diuretika og om nødvendigt, kan det således kombineres med en anden diuretisk behandling.

Forsigtighed tilrådes ved anæstesi af patienter, som anvender spironolacton. Spironolacton nedsætter noradrenalins vaskulære virkning. Virkningen af ikke-depolariserende muskelafslappende lægemidler kan forstærkes.

Spironolacton har en synergistisk virkning med andre antihypertensiva.

Samtidig anvendelse af kaliumtilskud (produkter med kaliumholdige mineraler, kaliumrig diæt eller bordsalterstatninger), andre kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere, ARB’ere, aldosteronblokkere, heparin, eller lav-molekylær heparin kan medføre alvorlig hyperkaliæmi (se pkt. 4.4).

Hos patienter med hjertesvigt NYHA klasse III til IV er en kombinationen af spironolacton og ACE-hæmmer mulig, hvis denne kombination har vist sig at være effektiv og hvis serumkalium og serumkreatinin monitoreres tæt.

Acetylsalicylsyre (dog ikke i antitrombotiske doser) og antiinflammatoriske lægemidler (NSAID’ere) kan ved en kombineret anvendelse forsinke eliminationen af spironolactons metabolitter, svække den diuretiske virkning af spironolacton og forårsage hyperkaliæmi.

Virkningen af warfarin kan svækkes under behandling med spironolacton.

Digoxinclearance nedsættes og halveringstiden øges under behandling med spironolacton. Forsigtighed tilrådes ved kombineret anvendelse af digoxin og spironolacton, da spironolacton til en vis grad kan forfalske resultater fra målinger af serumdigoxin.

Elimination af lithium kan ændres under anvendelse af spironolacton, og målinger af lægemiddelkoncentrationer anbefales.

Tacrolimus kan medføre hyperkaliæmi, som spironolacton kan forværre. Ved kombineret behandling, bør serumkaliumkoncentrationen monitoreres omhyggeligt.

Ud over andre lægemidler, der er kendt for at forårsage hyperkaliæmi, kan samtidig anvendelse af trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol) og spironolacton føre til klinisk relevant hyperkaliæmi.

Spironolactons metabolitter fluorescerer, så fluorometriske målinger (f.eks. målinger af cortisol) kan give forkerte resultater.

Spironolacton har antagoniseret mitotans antineoplastiske virkning.

Spironolacton binder sig til androgenreceptoren og kan øge niveauerne af prostataspecifikt antigen (PSA) hos abirateron-behandlede prostatacancerpatienter. Anvendelse sammen med abirateron frarådes.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der findes ingen kliniske data for spironolactons virkning på fertiliteten. Dyreforsøg har vist nedsat fertilitet hos hunner (se pkt. 5.3), mens der ikke findes data fra dyr vedrørende fertiliteten hos hanner.

Graviditet

Data for anvendelse og sikkerhed af spironolacton under graviditet er ikke tilstrækkelige. I dyrestudier med rotter, viste det sig, at spironolacton forårsager en feminisering af afkom af hankøn. Anvendelsen af spironolacton under graviditet bør undgås.

Amning

Spironolactons aktive metabolit, kanrenon, udskilles i modermælken i lave koncentrationer.

Virkningen af Spiron hos nyfødte/småbørn er ukendt. Der skal træffes en afgørelse om amningen skal afsluttes eller behandling med Spiron seponeres/stoppes, under hensyntagen til barnets fordel ved amning og behandlingens fordel for moderen.

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Svimmelhed eller træthed, som kan svække evnen til at føre motorkøretøj og/eller betjene maskiner, kan især vise sig i begyndelsen af behandlingen og efter dosisjustering.

* 1. **Bivirkninger**

Der bør tages højde for risikoen for alvorlig hyperkaliæmi især ved langtidsbehandling. Hos patienter med levercirrose er der forekommet hypochloræmisk metabolisk acidose. En behandling med høje spironolactondoser kan medføre hyponatriæmi og dehydrering. Hos patienter med nyresvigt kan spironolacton nedsætte nyrefunktionen yderligere. Urinsyrekoncentrationen kan nedsættes til en vis grad under behandling med spironolacton. Neurologiske bivirkninger såsom forvirring, hovedpine og apati, forekommer hovedsageligt hos patienter med levercirrose.

Hyppighedsfrekvenser defineres som følgende:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100)

Sjælden ((≥ 1/10 000 til < 1/1 000)

Meget sjælden (< 1/10 000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Almindelig | Ikke almindelig | Sjælden | Meget sjælden | Ikke kendt |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) |  |  |  | Godartede bryst­tumorer |  |
| Blod og lymfesystem |  |  | Trombocyto­peni, leukopeni (også agranulo­cytose) |  |  |
| Metabolisme og ernæring |  | Elektrolytfor­styrrelser som hyper­kaliæmi og hypo­natriæmi | Dehydrering |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Forvirring | Apati, libido­forandringer |  |  |
| Nervesystemet | Hovedpine | Paræstesier | Svimmelhed |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Gastrointesti­nale forstyrrelser,kvalme,diarré, opkastning |  |  |  |  |
| Lever og galdeveje |  |  |  | Hepatisk dysfunktion |  |
| Hud og subkutane væv | Tør hud | Hududslæt, pruritus, urtikaria |  | Alopeci, hypertrikose | Toksisk epidermal nekrolyse (TEN), Stevens-Johnsons syndrom, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), pemfigoid |
| Knogler, led muskler og bindevæv |  | Kramper i benene |  |  |  |
| Nyrer og urinveje |  | Forhøjet serum­kreatinin-koncentra­­tion | Akut nyresvigt |  |  |
| Det reproduktive system og mammae | Gynækomasti, brystømhed, menstruations-forstyrrelser, impotens |  |  |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet | Somnolens |  |  |  |  |
| Undersøgelser |  | Forhøjet reninkoncen­tration |  |  |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Akut overdosering af spironolaction kan medføre træthed, forvirring, opkastning, ataksi, svimmelhed, hududslæt og diarré. Kronisk overdosering kan medføre hyperkaliæmi og hyponatriæmi. En enkelt dosis på 625 mg har medført let intoksikation efter mavetømning. Nødbehandling af overdosering består af administration af aktivt kul, om nødvendigt flere gange. Hvis overdosering er sket kort tid inden og den indtagne mængde spironolacton er stor, kan mavetømning ved hjælp af maveskylning overvejes. Behandling af overdosering er hovedsageligt symptomatisk: monitorering af hjertefunktion, elektrolytbalance og nyrefunktion er indiceret. Der kendes intet specifikt antidot mod spironolacton.

* 1. **Udlevering**

 B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
	1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Diuretika, aldosteronantagonister ATC-kode: C03DA01.

Spironolacton er en kompetitiv aldosteron receptor antagonist: den binder sig kompetitivt til receptorerne i de distale renale tubuli og forhindrer derved proteinsyntesen, der er afgørende for transporten af K+ og Na+ ioner.

Spironolacton har en diuretisk og kaliumbesparende virkning. Det øger udskillelse af natrium og vand, mens kalium og magnesium tilbageholdes. Spironolacton hæmmer ligeledes binyrebarkens biosyntese af aldosteron hos patienter med primær hyperaldosteronisme. Spironolactons virkning afhænger af aldosteron: jo højere aldosteronkoncentration i kroppen, desto mere effektivt er responset på spironolacton.

Spironolactons virkninger baseres både på det oprindelige lægemiddel og de aktive metabolitter, som f.eks. kanrenon. Når udskillelsen af aldosteron er usædvanlig stor, f.eks. på grund af levercirrose eller brug af diuretika, øger spironolacton udskillelsen af natrium og vand, mens det nedsætter den for kalium. Når udskillelse af aldosteron er normal, er aldosterons diuretiske og kaliumbesparende virkning svag. Blodsukker, kolesterol- og triglyceridkoncentrationer forandrer sig ikke. Spironolacton har endda en androgen-hæmmende virkning: det hæmmer androgener i at binde sig til deres receptorer en smule og det hæmmer 17-α-hydroxylase, der er afgørende for androgensyntesen

Kronisk hjertesvigt: The Randomized Aldactone Evalution Studie (RALES) var et multinationalt dobbeltblindt studie med 1663 patienter med en uddrivningsfraktion på ≤ 35 %, og i anamnesen New York Heart Association (NYHA) klasse IV hjertesvigt indenfor 6 måneder og klasse III-IV hjertesvigt på tidspunktet for randomiseringen. Det var et krav, at alle patienter blev behandlet med et loop diuretikum og, hvis de tålte det, en ACE-hæmmer. Patienter med en baseline serumkreatinin på > 220 mikromol/L eller en nylig stigning på 25 % eller med en basis serumkalium på > 5,0 mmol/L blev udelukket. Patienterne blev randomiseret 1:1 til peroral spironolacton 25 mg dagligt eller tilsvarende placebo. Patienter, som tålte 25 mg én gang dagligt, fik deres dosis øget til 50 mg én gang dagligt, som klinisk indiceret. Patienter, som ikke tålte 25 mg én gang dagligt fik deres dosis nedsat til 25 mg hver anden dag. Effektmål for RALES var tiden til død af alle årsager. RALES blev afsluttet tidligt efter en gennemsnitlig opfølgning på 24 måneder, på grund af en signifikant nedsat dødelighed, som blev konstateret ved en planlagt foreløbig analyse.

Spironolacton reducerede risikoen for død med 30 % sammenlignet med placebo (p < 0,001, 95 % konfidensinterval 18 % til 40 %). Spironolacton reducerede risikoen for kardiel død, primært pludselig død og død som følge af progressivt hjertesvigt med 31 % sammenlignet med placebo (p < 0,001, 95 % konfidensinterval 18 % til 42 %).

Spironolacton reducerede ligeledes risiko for indlæggelse på grund af kardielle årsager (defineret som forværring af hjertesvigt, angina, ventrikulære arytmier eller myokardieinfarkt) med 30 % (p < 0,001 95 % konfidensinterval 18 % til 41 %). I spironolactongruppen forbedredes NYHA klasse hos 41 % af patienterne ved slutningen af studiet og forværredes hos 38 % sammenlignet med placebogruppen, hvor der fandtes forbedring hos 33 % og forværring hos 48 % i placebogruppen (p < 0,001).

Pædiatrisk population

Der er mangel på væsentlige oplysninger fra kliniske studier af brugen af spironolacton hos børn. Dette er et resultat af flere faktorer: de få studier, der er blevet udført i den pædiatriske population, brug af spironolacton i kombination med andre midler, det begrænsede antal patienter evalueret i hvert studie og de forskellige undersøgte indikationer. Doseringsanbefalingerne for pædiatri er baseret på klinisk erfaring og casestudier dokumenteret i den videnskabelige litteratur.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Spironolacton absorberes godt (70 til 80 %) fra mave-tarm-kanalen. Dets biotilgængelighed er større efter fødeindtagelse end i fastende tilstand og strækker sig fra 25 til 70 %. Den maksimale koncentration opnås gennemsnitligt 1-2 timer efter administration. Distributionsvolumenet er 14,4 L/kg. Graden for proteinbinding er over 90 % og clearance 100 ml/kg/min. Spironolactons eliminationshalveringstid er 1,3-2 timer.

Spironolacton undergår en udtalt første-passage metabolisme. Spironolacton metaboliseres til kanrenon, 7α-thiomethyl-spironolacton og andre delvist aktive metabolitter. Eliminationshalveringstiden af disse metabolitter er cirka 15 timer, som signifikant forlænger lægemidlets virkningsvarighed.

Spironolacton udskilles hovedsageligt med urinen og til en vis grad med galden i fæces, hovedsageligt som metabolitter.

Spironolactons fulde diuretiske virkning opnås sædvanligvis inden for 2 til 3 dage fra start af behandlingen. Diuresen vedvarer i yderligere 2-3 dage efter, at behandlingen er afsluttet. Hos ældre kan spironolactonclearance være nedsat og halveringstiden øget.

Pædiatrisk population

Der er ingen farmakokinetiske data vedrørende brug i pædiatrisk population. Doseringsanbefalingerne for pædiatri er baseret på klinisk erfaring og casestudier dokumenteret i den videnskabelige litteratur.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Spironolacton og dets metabolitter kan krydse placentabarrieren. Administration af spironolacton til hunrotter under drægtighed medførte feminisering af afkom af hankøn.

I et reproduktionsstudie med 3-kuld, hvor hunrotter fik doser på 15 og 50 mg spironolacton/kg/dag i foderet var der ingen virkning på parring eller fertilitet, men der var en lille øgning i forekomsten af dødfødte unger ved 50 mg/kg/dag. Ved indsprøjtning hos hunrotter (100 mg/kg/dag i 7 dage i.p) viste det sig, at spironolacton øgede østrogencyklus ved at forlænge diøstrus under behandlingen og medførte konstant diøstrus i en 2-ugers observationsperiode efter behandling. Disse virkninger var associeret med forsinket udvikling af ovariefollikler og en reduktion af cirkulerende østrogen, som kan forventes at hæmme parring, fertilitet og fekunditet. Spironolacton (100 mg/kg/dag) administreret i.p hos hunmus i en 2-ugers kohabitations-periode med ubehandlede hanner, nedsatte antallet af parrede mus, som blev befrugtet (virkning som viste sig at være forårsaget af hæmmet ægløsning) og nedsatte antallet af implanterede embryoer hos dem, der blev drægtige (virkning forårsaget af implantationshæmning) og 200 mg/kg øgede desuden latenstiden for parring.

Resultaterne af studier af genotoksicitet og mutagenicitet var let inkonsistente. Ved tilstedeværelse af metabolisk aktivering har spironolacton været rapporteret negativ i nogle studier af mutagenicitet hos pattedyr *in vitro*, og inkonklusiv (men let positiv) for mutagenicitet i andre studier hos pattedyr *in vitro*. Ved tilstedeværelse af metabolisk aktivering har kaliumkanrenoat været rapporteret positiv for mutagenicitet i nogle studier hos pattedyr *in vitro*, inkonklusiv i andre og negativ i andre igen.

Det har vist sig, at spironolacton danner tumorer hos rotter, når det administreres i høje doser over en lang tidsperiode. Signifikansen af disse resultater med hensyn til klinisk anvendelse er usikker.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Povidon

Polysorbat 80

Pebermynteolie

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

 3 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

 HDPE-plastbeholder og -låg

 25 mg: 30, 50, 100 og 250 tabletter

 50 mg og 100 mg: 30, 50 og 100 tabletter

Blisterpakninger af PVC/AL

25 mg: 30 tabletter

50 mg og 100 mg: 30 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI–02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 25 mg: 49256

50 mg: 49257

100 mg: 49258

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 17. januar 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

7. january 2025