

 23. september 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tolterodin "Stada", hårde depotkapsler**

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

 27882

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Tolterodin "Stada"

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 1 depotkapsel, hård indeholder tolterodintartrat 2 mg svarende til 1,37 mg tolterodin.

1 depotkapsel, hård indeholder tolterodintartrat 4 mg svarende til 2,74 mg tolterodin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 2 mg depotkapsel, hård indeholder op til 34,50 mg lactosemonohydrat.

 Hver 4 mg depotkapsel, hård indeholder op til 68,99 mg lactosemonohydrat.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Hårde depotkapsler

 2 mg hård depotkapsel: Uigennemsigtig, grøn-uigennemsigtig grøn, størrelse 1 hård gelatine kapsel, der indeholder to hvide, runde, bikonvekse, overtrukne tabletter.

 4 mg hård depotkapsel: Uigennemsigtig, lyseblå-uigennemsigtig lyseblå, størrelse 1 hård gelatine kapsel, der indeholder fire hvide, runde, bikonvekse, overtrukne tabletter.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

 Symptomatisk behandling af urgeinkontinens og/eller hyppig vandladning og imperiøs vandladning, som forekommer hos patienter med overaktiv blære.

* 1. **Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne (inklusiv ældre):*

Den anbefalede dosering er 4 mg 1 gang daglig undtagen til patienter med nedsat leverfunktion eller alvorligt nedsat nyrefunktion (GFR ≤ 30 ml/min), hvor den anbefalede dosis er 2 mg 1 gang daglig (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). I tilfælde af generende bivirkninger kan dosis reduceres fra 4 mg til 2 mg 1 gang daglig.

Behandlingseffekt bør revurderes efter 2-3 måneder (se pkt. 5.1).

*Pædiatrisk population*

Der er ikke vist effekt af Tolterodin "Stada" hos børn (se pkt. 5.1). Derfor kan Tolterodin "Stada" ikke anbefales til børn.

Administration

Depotkapslerne kan tages med eller uden mad, og skal sluges hele.

* 1. **Kontraindikationer**

 Tolterodin er kontraindiceret hos patienter med

* Kendt overfølsomhed over for tolterodin eller de anvendte hjælpestoffer
* Urinretention
* Ukontrolleret snævervinklet glaukom
* Myasthenia gravis
* Alvorlig colitis ulcerosa
* Toksisk megacolon
	1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Tolterodin skal anvendes med forsigtighed til patienter med:

* Signifikant blæreobstruktion med risiko for urinretention
* Gastrointestinale obstruktive lidelser, f.eks. pylorusstenose
* Nyreinsufficiens (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2)
* Leversygdom (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2)
* Autonom neuropati
* Hiatushernie
* Risiko for nedsat gastrointestinal motilitet

Gentagen total daglig dosis, givet som konventionel oral tabletbehandling, på 4 mg (terapeutisk dosis) og 8 mg (supraterapeutisk) tolterodintartrat har vist at forlænge QTc-intervallet (se pkt. 5.1). Den kliniske betydning af disse fund er uklar og afhænger af individuelle patientrisikofaktorer og påvirkelighed.

Tolterodin bør anvendes med forsigtighed til patienter med risiko for QT-forlængelse, herunder:

* medfødt eller senere opstået QT-forlængelse
* elektrolytforstyrrelser, herunder hypokaliæmi, hypomagnesæmi og hypokalcæmi
* bradykardi
* relevante forudgående hjertekarsygdomme (f.eks. kardiomyopati, myokardieiskæmi, arytmi og hjerteinsufficiens)
* samtidig anvendelse af lægemidler der forlænger QT-intervallet, herunder klasse IA (f.eks. quinidin, procainamid) og klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol) antiarytmika.

Dette gør sig især gældende ved brug af stærke CYP3A4 inhibitorer (se pkt. 5.1).

Samtidig behandling med stærke CYP3A4 inhibitorer bør undgås (se pkt. 4.5).

Som ved alle behandlinger for symptomer på imperiøs vandladning og urgeinkontinens bør organiske årsager til urgeinkontinens og hyppig vandladning overvejes, før behandling påbegyndes.

Hjælpestoffer

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

 Samtidig systemisk behandling med potente CYP3A4 hæmmere såsom makrolid­antibiotika (erythromycin og clarithromycin), svampemidler (f.eks. ketoconazol og itraconazol) og antiproteaser anbefales ikke på grund af forhøjede tolterodinserum­koncentrationer hos langsomme CYP2D6-omsættere og heraf følgende risiko for overdosering (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med andre lægemidler, der har antimuskarine egenskaber kan føre til mere udtalt terapeutisk virkning og bivirkninger. Omvendt kan tolterodins terapeutiske virkning nedsættes ved samtidig indgift af muskarine kolinerge receptoragonister. Reduktionen af den gastriske motilitet, forårsaget af antimuscarine stoffer, kan påvirke absorptionen af andre lægemidler.

Virkningen af prokinetiske midler som metoclopramid og cisaprid kan nedsættes af tolterodin.

Samtidig behandling med fluoxetin (en potent CYP2D6 hæmmer) fører ikke til en klinisk signifikant interaktion, idet tolterodin og dets CYP2D6-afhængige metabolit, 5-hydroxymethyltolterodin, er ækvipotente.

Lægemiddelinteraktionsforsøg har ikke vist interaktioner med warfarin eller orale kombinationskontraceptiva (ethinylestradiol/levonorgestrel).

Et klinisk forsøg har vist, at tolterodin ikke er en metabolisk hæmmer af CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 eller 1A2. Øgede plasmaniveauer af lægemidler, som metaboliseres af disse isoenzymer, forventes derfor ikke, hvis de gives sammen med tolterodin.

* 1. **Graviditet og amning**

*Graviditet*

 Der er ikke tilstrækkelige data tilgængelige vedrørende brugen af tolterodin til gravide kvinder.

Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Tolterodin kan derfor ikke anbefales under graviditet

 *Amning*

Der er ingen data tilgængelige vedrørende udskillelse af tolterodin i modermælk hos mennesker. Tolterodin bør derfor undgås under amning.

 *Fertilitet*

Der er ingen data tilgængelige fra fertilitetsstudier.

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ingen mærkning.

Da tolterodin kan forårsage akkomodationsforstyrrelser og påvirke reaktionstiden, kan evnen til at køre bil og betjene maskiner påvirkes negativt.

* 1. **Bivirkninger**

 Som følge af den farmakologiske effekt kan tolterodin forårsage milde til moderate antimuskarine virkninger, såsom mundtørhed, dyspepsi og tørre øjne.

Bivirkningerne ses nedenfor, listet efter system organklasse og frekvens. Frekvenserne er defineret som: 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) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Nedenstående tabel inkluderer data fra kliniske forsøg med tolterodin og fra erfaringer efter markedsføringen. Den hyppigst rapporterede bivirkning var mundtørhed, som forekom hos 23,4 % af patienterne behandlet med tolterodin depotkapsler og hos 7,7 % af patienterne behandlet med placebo.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **System organklasse** | **Meget****alminde­lig (≥1/10)** | **Almindelig****(≥1/100 og <1/10)** | **Ikke almindelig****(≥1/1000 og <1/100)** | **Ikke kendt**(kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |
| **Infektioner og parasitære syg­domme** |  | Sinuitis |  |  |
| **Immunsystemet** |  |  | Hypersensitivitet | Anafylaktoide reaktioner |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  | Nervøsitet  | Konfusion, hallucinationer, desorientering |
| **Nervesystemet** |  | Svimmelhed, søvnighed, hovedpine | Paræstesi, hukommelses-svækkelse |  |
| **Øjne** |  | Tørre øjne, unormalt syn (inklusiv unormal akkommo-dation) |  |  |
| **Øre og labyrint** |  |  | Vertigo |  |
| **Hjerte** |  |  | Palpitationer, hjertesvigt, arytmi | Tachykardi |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  |  | Hudrødmen |
| **Mave-tarm-kanalen** | Mundtørhed | Dyspepsi, obstipation, abdominal smerter, flatulens, diarré |  | Gastroesofageal refluks, opkastning |
| **Hud og subkutane væv**  |  |  |  | Angioødem, tør hud |
| **Nyrer og urinveje** |  | Dysuri | Urinretention |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet** |  | Træthed, perifære ødemer | Brystsmerter |  |

Der er rapporteret om tilfælde af forværring af demens (f.eks. konfusion, desorientering og vrangforestillinger) efter påbegyndt tolterodinbehandling hos patienter, der fik kolinesterasehæmmere til behandling af demens.

*Pædiatriske patienter*

Der er blevet udført 2 pædiatriske fase III, randomiserede, placebokontrollerede, dobbeltblindede kliniske forsøg over 12 uger, på i alt 710 børn. Andelen af patienter med urinvejsinfektioner, diarré og abnorm adfærd var større i tolterodingruppen end i placebogruppen (urinvejsinfektion: tolterodin 6,8 %, placebo 3,6 %; diarré: tolterodin 3,3 %, placebo 0,9 %; abnorm adfærd: tolterodin 1,6 %, placebo 0,4 %). (Se pkt. 5.1.)

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**

 Den højeste dosis tolterodintartrat, der er givet til frivillige forsøgspersoner, er 12,8 mg som engangsdosis af tabletformuleringen. De mest alvorlige bivirkninger, der blev set, var akkommodationsforstyrrelser og vandladningsbesvær.

I tilfælde af overdosering med tolterodin skal patienten behandles med maveskylning og indgift af aktivt kul. Symptomer behandles som følger:

* alvorlige centrale antikolinerge virkninger (f.eks. hallucinationer og alvorlig ekscitation) behandles med physostigmin
* kramper eller udtalt ekscitation behandles med benzodiazepiner
* respirationsinsufficiens behandles med kunstigt åndedræt
* tachykardi behandles med beta-blokkere
* urinretention behandles med kateterisation
* mydriasis behandles med pilocarpin øjendråber og/eller patienten placeres i et mørkt rum

En stigning i QT-intervallet blev set ved en total daglig dosis på 8 mg tolterodintartrat givet som konventionel oral tabletbehandling (dobbelt dosis af anbefalet daglig dosis af den konventionelle tabletformulering, svarende til 3 gange den maximale plasmakoncentration for depotkapselformuleringen) givet over 4 dage. I tilfælde af overdosering af tolterodin bør der foretages standard understøttende behandling som til behandling af QT-forlængelse.

* 1. **Udlevering**

 B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: G04B D07 - Urogenitalsystem og kønshormoner, urologiske antispasmodica.

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Tolterodin er en kompetitiv, specifik muskarin receptorantagonist med selektivitet for urinblæren frem for spytkirtler *in vivo*. En af tolterodins metabolitter (5-hydroxymethyl derivat) har en farmakologisk profil, der ligner modersubstansens. Denne metabolit bidrager signifikant til tolterodins terapeutiske virkning hos hurtige omsættere (se pkt. 5.2).

 Effekt af behandlingen kan forventes indenfor 4 uger.

 I fase III forsøg var det primære endepunkt reduktion af inkontinensepisoder pr. uge og det sekundære endepunkt var reduktion i antallet af vandladninger pr. 24 timer samt øgning af gennemsnitsvolumen pr. vandladning. Disse parametre er angivet i nedenstående tabel.

Effekt af behandling med 4 mg tolterodin depotkapsler 1 gang daglig efter 12 uger sammenlignet med placebo. Absolut ændring og procentvis ændring i forhold til baseline. Behandlingsforskel tolterodin vs. placebo: Least squares estimeret gennemsnitsændring og 95 % konfidensinterval.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|   | Tolterodin depotkapsler 4 mg 1 gang daglig(n=507) | Placebo(n=508) | Behandlingsforskel vs. placebo: Gennemsnitlig ændring og 95 % konfidensinterval | Statistisk signifikans vs. placebo (p-værdi) |
| Antal inkontinensepisoder pr. uge | -11,8(-54 %) | -6,9(-28 %) | -4,8(-7,2; -2,5)\* | <0,001 |
| Antal vandladninger pr. 24 timer | -1,8(-13 %) | -1,2(-8 %) | -0,6(-1,0; -0,2) | 0,005 |
| Gennemsnitsvolumen pr. vandladning (ml) | +34(+27 %) | +14(+12 %) | +20(14; 26) | <0,001 |

\*) 97,5 % konfidensinterval ifølge Bonferroni

Efter 12 ugers behandling rapporterede 23,8 % (121 patienter af i alt 507 patienter) i tolterodin gruppen og 15,7 % (80 patienter af i alt 508 patienter) i placebogruppen subjektivt, at de ikke havde nogen eller havde minimale blæreproblemer.

Effekten af tolterodin blev vurderet hos patienter, der blev undersøgt med urodynamisk måling ved baseline og afhængigt af det urodynamiske resultat, blev de allokerede til en urodynamisk positiv (motorisk imperiøs vandladning) eller en urodynamisk negativ (sensorisk imperiøs vandladning) gruppe. Inden for hver gruppe blev patienterne randomiserede til enten at få tolterodin eller placebo. Det kliniske forsøg kunne ikke bevise nogen forskel i tolterodin overfor placebo hos patienter med sensorisk imperiøs vandladning.

 Den kliniske effekt af tolterodin på QT-intervallet stammer fra studier af ekg’er fra over 600 behandlede patienter, inklusiv ældre og patienter med forudgående hjertekarsygdom. Der blev ikke set en signifikant afvigelse i QT-intervallet mellem placebo- og behandlingsgrupperne.

Tolterodins virkning på QT-forlængelse blev undersøgt yderligere i 48 raske mandlige og kvindelige frivillige forsøgspersoner i alderen 18-55 år. Forsøgspersonerne fik 2 mg 2 gange dagligt og 4 mg 2 gange dagligt som tolterodintartrat som konventionelle tabletter. Resultaterne (korrigeret for Fridericia) ved maximal tolterodinkoncentration (1 time) viste en gennemsnitlig stigning i QTc-interval på 5,0 og 11,8 msek. for tolterodintartratdoser på hhv. 2 mg 2 gange dagligt og 4 mg 2 gange dagligt og 19,3 msek. for moxifloxacin (400 mg), der blev anvendt som aktiv, intern kontrol. En farmakokinetisk og –dynamisk model estimerede, at QTc intervallet øges hos langsomme omsættere (manglende CYP2D6) behandlet med tolterodintartrat 2 mg 2 gange dagligt er sammenligneligt med det, der er set hos hurtige omsættere, der modtager 4 mg tolterodintartrat 2 gange dagligt. Ved begge tolterodintartratdoser var der ingen forsøgspersoner, der oversteg 500 msek for absolut QTcF eller 60 msek for ændringen fra udgangsværdi der regnes for grænseværdier, hvor særlig opmærksomhed er påkrævet. Dosis på 4 mg 2 gange dagligt svarer til en maksimal plasmakoncentration (Cmax) 3 gange større end den der opnås ved den højeste terapeutiske dosis af tolterodintartrat 4 mg depotkapsler.

Pædiatrisk population:

Der er ikke vist effekt hos børn. Der blev udført 2 pædiatriske fase III, randomiserede, placebokontrollerede, dobbeltblindede kliniske forsøg over 12 uger på børn med tolterodin depotkapsler. I alt 710 børn (486 fik tolterodin og 224 fik placebo) i alderen 5-10 år med øget vandladningsfrekvens og urgeinkontinens deltog. Der var ingen signifikant forskel mellem de to grupper i nogen af studierne med hensyn til ændring fra baseline af det samlede antal episoder pr. uge (se pkt. 4.8).

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Farmakokinetisk karakteristika specifikke for denne formulering

Tolterodin hårde depotkapsler giver en langsommere tolterodinabsorption sammenlignet med konventionelle tolterodin tabletter. Som følge heraf ses maksimal serumkoncentration 4 (2-6) timer efter indtagelse af kapslerne. Halveringstiden for tolterodin som kapsler er ca. 6 timer hos hurtige omsættere og ca. 10 timer hos langsomme omsættere (som mangler CYP2D6). Steady state-koncentrationer nås indenfor 4 dage efter indtagelse af kapslerne.

Kapslernes biotilgængelighed påvirkes ikke af fødeindtagelse.

Absorption

Efter oral indgift undergår tolterodin firstpass metabolisme i leveren katalyseret af CYP2D6, hvorved der dannes et 5-hydroxymethylderivat, som er en væsentlig farmakologisk ekvipotent metabolit.

Tolterodins absolutte biotilgængelighed er 17 % hos hurtige omsættere (størstedelen af patienterne) og 65 % hos langsomme omsættere (som mangler CYP2D6).

Fordeling

Tolterodin og 5-hydroxymethylmetabolitten bindes primært til orosomucoid. De ubundne fraktioner er hhv. 3,7 % og 36 %. Tolterodins fordelingsvolumen er 113 l.

Elimination

Efter oral indgift metaboliseres tolterodin hovedsagligt i leveren. Den primære metaboliske proces medieres af det polymorfe enzym CYP2D6, hvorved 5-hydroxymethylmetabolitten dannes. Yderligere metabolisme fører til dannelsen af 5-carboxylsyre- og N-dealkyleret-5-carboxylsyremetabolitter, som udgør hhv. 51 % og 29 % af de genfundne metabolitter i urinen. En undergruppe (ca. 7 %) af befolkningen mangler CYP2D6 aktivitet. Metabolismen af tolterodin hos disse personer (langsomme omsættere) sker som dealkylering via CYP3A4, hvorved N-dealkyleret tolterodin dannes. N-dealkyleret tolterodin bidrager ikke til den kliniske effekt. Den resterende del af befolkningen benævnes hurtige omsættere. Tolterodins systemiske clearance hos hurtige omsættere er ca. 30 l/t. Hos langsomme omsættere fører den nedsatte clearance til signifikant højere tolterodinserumkoncentrationer (ca. 7 gange) og ubetydelige koncentrationer af 5-hydroxymethylmetabolitten ses.

5-hydroxymethylmetabolitten er farmakologisk aktiv og ækvipotent med tolterodin. På grund af tolterodins og 5-hydroxymethylmetabolittens forskellige proteinbindings­karakteristika, vil eksponeringen (AUC) af ubundet tolterodin hos langsomme omsættere være lig med den kombinerede eksponering af ubundet tolterodin og 5-hydroxymethyl­metabolitten hos patienter med CYP2D6 aktivitet, når de to patientgrupper får den samme dosis. Sikkerhed, tolerance og klinisk respons er den samme uafhængig af fænotype.

Udskillelsen af radioaktivitet efter administration af [14C]-tolterodin er ca. 77 % i urin og 17 % i fæces. Mindre end 1 % af dosis udskilles uomdannet og ca. 4 % som 5-hydroxy-methylmetabolitten. Den carboxylerede metabolit og den tilsvarende dealkylerede metabolit udgør hhv. 51 % og 29 % af den genfundne mængde i urinen.

Farmakokinetikken er lineær i det terapeutiske doseringsområde.

Specifikke patientgrupper

Patienter med nedsat leverfunktion:

Omtrent dobbelt så høj eksponering af ubundet tolterodin og 5-hydroxymethylmetabolitten ses hos patienter med levercirrhose (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Den gennemsnitlige eksponering af ubundet tolterodin og 5-hydroxymethylmetabolitten er fordoblet hos patienter med svær nyreinsufficiens (insulin clearance GFR ≤ 30 ml/min). Plasmakoncentrationen af de andre metabolitter er tydeligt forøget (op til 12 gange) hos disse patienter. Den kliniske relevans af den forøgede eksponering af disse metabolitter er ukendt. Der er ingen data for patienter med mild til moderat nyreinsufficiens (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Voksne og unge eksponeres i samme grad for det aktive stof. Den gennemsnitlige eksponering for det aktive stof er cirka dobbelt så stor hos børn mellem 5 til10 år end hos voksne (se pkt. 4.2 og 5.1).

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

 I toksicitets-, genotoksicitets-, karcinogenicitets- og sikkerhedsfarmakologiske forsøg er der ikke observeret klinisk relevante virkninger udover dem, som har relation til lægemidlets farmakologiske virkning.

Reproduktionsforsøg er udført på mus og kaniner.

Tolterodin har ingen effekt på fertiliteten eller på reproduktionsevnen hos mus. Tolterodin forårsagede fosterdød og misdannelser ved plasmaeksponeringer (Cmax eller AUC) 20 eller 7 gange højere end hos behandlede mennesker.

Der er ikke set misdannelser hos kaniner ved 20 eller 3 gange højere plasmaeksponeringer (Cmax eller AUC) end dem, der var forventet hos behandlede mennesker.

Tolterodin, samt dets aktive humane metabolitter, forlænger aktionspotentialets varighed (90 % repolarisation) i Purkinjes tråde fra hunde (14-75 gange det terapeutiske niveau) og blokerer K+-strømmen i klonede humane ether-a-go-go-related gener (hERG) kannaler (0,5- 26,1 gange det terapeutiske niveau). Hos hunde er der set forlænget QT-interval efter indgift af tolterodin og dets humane metabolitter (3,1-61,0 gange det terapeutiske niveau). Den kliniske relevans af disse fund kendes ikke.

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

Lactosemonohydrat

Cellulose mikrokrystallinsk

Polyvinylacetat

Povidon

Silica

Natriumlaurilsulfat

Docusatnatrium

Magnesiumstearat (E470b)

Hydroxypropylmethylcellulose.

Kapsel

Indigo carmin (E132)

Titandioxid (E171)

Gelatine

Quinolin gult (E104)

Overtræk

Ethylcellulose

Triethylcitrat

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer

1,2 – Propylenglycol

* 1. **Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

 2 år.

 HDPE flaske: Holdbarhed efter åbning er 200 dage.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Æske indeholdende de relevante antal transparente PVC/PE/PVDC-aluminiumsfolie blisterpakninger samt en indlægsseddel.

Eller æske indeholdende en hvid uigennemsigtig HDPE-flaske med skruelåg indeholdende det relevante antal kapsler samt en indlægsseddel.

Pakningsstørrelser for 2 mg:

Blisterpakninger indeholdende: 28, 30 og 100 depotkapsler.

Plastbeholdere indeholdende: 30 og 100 kapsler.

Pakningsstørrelser for 4 mg:

Blisterpakninger indeholdende: 7, 14, 28, 30, 49, 56, 84, 98, 100, 112 og 126 depotkapsler.

Plastbeholdere indeholdende: 30 og 100 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

 Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

D-61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

PharmaCoDane ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

2 mg: 48930

4 mg: 48931

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 8. august 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 23. september 2020