****

30. juni 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tolterodine ”Sandoz”, hårde depotkapsler**

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

27579

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Tolterodine ”Sandoz”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver hård depotkapsel indeholder 2 mg tolterodintartrat.

Hver hård depotkapsel indeholder 4 mg tolterodintartrat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 2 mg hård depotkapsel indeholder op til 32,8 mg lactose (som monohydrat).

Hver 4 mg hård depotkapsel indeholder op til 65,6 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Hårde depotkapsler.

*2 mg hårde depotkapsler:*

Uigennemsigtigt grøn-uigennemsigtigt grøn hård gelatinekapsel indeholdende to hvide, runde, bikonvekse tabletter.

*4 mg hårde depotkapsler:*

Uigennemsigtigt lyseblå-uigennemsigtigt lyseblå hård gelatinekapsel indeholdende fire hvide, runde, bikonvekse tabletter.

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

Tolterodine ”Sandoz” er indiceret til symptomatisk behandling af trang-inkontinens og/eller øget urineringsfrekvens og -trang, som kan opstå hos patienter med overaktiv blæresyndrom.

* 1. **Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne (inklusive ældre patienter)*

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

De hårde depotkapsler kan tages sammen med eller uden føde og skal synkes hele.

Effekten af behandlingen skal revurderes efter 2-3 måneder (se pkt. 5.1).

*Pædiatrisk population*

Der er ikke påvist effekt af Tolterodine ”Sandoz” depotkapsler hos børn (se pkt. 5.1). Derfor er Tolterodine ”Sandoz” depotkapsler ikke anbefalet til brug hos børn.

* 1. **Kontraindikationer**

Tolterodin er kontraindiceret hos patienter med:

* Overfølsomhed over det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Urinretention
* Ukontrolleret snævervinklet glaukom
* Myasthenia gravis
* Svær colitis ulcerosa
* Toksisk megacolon.
  1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Tolterodin skal anvendes med forsigtighed hos patienter med:

* Signifikant infravesikal obstruktion med risiko for urinretention
* Gastrointestinale obstruktive forstyrrelser, f.eks. stenosis pylori
* Nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 5.2)
* Leversygdom (se pkt. 4.2 og 5.2)
* Autonom neuropati
* Hernia hiatus
* Risiko for nedsat gastrointestinal motilitet.

Det har vist sig, at multiple orale totale doser af øjeblikkeligt frigivet tolterodin 4 mg (terapeutisk) og 8 mg (supraterapeutisk) forlænger QTc-intervallet (se pkt. 5.1). Den kliniske relevans af disse fund er uklar og afhænger af den enkelte patients risikofaktorer og følsomhed.

Tolterodin skal anvendes med forsigtighed hos patienter med risikofaktorer for QT-forlængelse, inklusive:

* Medfødt eller dokumenteret erhvervet QT-forlængelse
* Elektrolytforstyrrelser, såsom hypokaliæmi, hypomagnesiæmi og hypokalcæmi
* Bradykardi
* Relevante eksisterende hjertesygdomme (f.eks. kardiomyopati, myokardieiskæmi, arytmier, kongestivt hjertesvigt)
* Samtidig administration af lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet, herunder antiarytmika i klasse IA (f.eks. quinidin, procainamid) og klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol).

Dette gør sig særligt gældende ved brug af potente CYP3A4-hæmmere (se pkt. 5.1).

Samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere skal undgås (se pkt. 4.5).

Som det gør sig gældende for alle behandlinger af symptomer på imperiøs vandladning og trang-inkontinens, skal det overvejes, om der er organiske årsager til trang og hyppighed inden behandling.

Tolterodine ”Sandoz” indeholder lactose og natrium

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

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. depotkapsel, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

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

Samtidig systemisk medicinering med potente CYP3A4-hæmmere, såsom makrolidantibiotika (erythromycin og clarithromycin), antimykotika (f.eks. ketoconazol og itraconazol) og proteasehæmmere er ikke anbefalet på grund af øgede serumkoncentrationer af tolterodin hos personer med ringe CYP2D6-metabolisering og (deraf følgende) risiko for overdosering (se pkt. 4.4).

Samtidig brug af andre lægemidler med antimuskarine egenskaber kan medføre mere udtalte terapeutiske effekter og bivirkninger. På modsat vis kan den terapeutiske effekt af tolterodin være nedsat ved samtidig administration af muskarine kolinerge receptoragonister. Reduceret gastrisk motilitet, der er forårsaget af antimuskarine lægemidler, kan påvirke absorptionen af andre lægemidler.

Tolterodin kan nedsætte effekten af prokinetika, såsom metoclopramid og cisaprid.

Samtidig behandling med fluoxetin (en potent CYP2D6-hæmmer) medfører ikke klinisk signifikante interaktioner, idet tolterodin og dets CYP2D6-afhængige metabolit, 5-hydroxymethyl-tolterodin, er ækvipotente.

Der er ikke påvist nogen interaktioner med warfarin eller kombinerede orale kontraceptiva (ethinylestradiol/levonorgestrel) i interaktionsforsøg.

I et klinisk forsøg er der set tegn på, at tolterodin ikke er en metabolisk hæmmer af CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 eller 1A2. Der forventes derfor ingen stigning i plasmaniveauerne af lægemidler, der metaboliseres af disse isoenzymer, i kombination med tolterodin.

* 1. **Graviditet og amning**

*Fertilitet*

Der foreligger ingen data fra fertilitetsforsøg.

*Graviditet*

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af tolterodin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Derfor er tolterodin ikke anbefalet under graviditet.

*Amning*

Der foreligger ingen data vedrørende udskillelsen af tolterodin i modermælk. Tolterodin skal undgås under amning.

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

Ikke mærkning.

Da denne medicin kan forårsage akkommodationsforstyrrelser og påvirke reaktionstiden, kan evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner være negativt påvirket.

* 1. **Bivirkninger**

Tolterodin kan på grund af sine farmakologiske effekter forårsage milde til moderate antimuskarine effekter, såsom mundtørhed, dyspepsi og tørre øjne.

Bivirkninger er angivet nedenfor efter systemorganklasse 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 afspejler de data, der er indhentet under kliniske forsøg med tolterodin og efter markedsføring. De mest almindeligt indberettede bivirkninger var mundtørhed, som forekom hos 23,4 % af de patienter, der blev behandlet med langsomt frigivet tolterodin, og hos 7,7 % af de patienter, der blev behandlet med placebo.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse** | **Meget**  **almindelig**  (**≥** 1/10) | **Almindelig**  (≥ 1/100 til <1/10) | **Ikke almindelig**  (≥ 1/1.000 til <1/100) | **Ikke kendt**  (kan ikke  estimeres ud fra forhånden-  værende data) |
| **Infektioner og  parasitære  sygdomme** |  | Sinuitis |  |  |
| **Immunsystemet** |  |  | Overfølsomhed, der ikke er specificeret på anden vis | Anafylaktoide reaktioner |
| **Psykiske  forstyrrelser** |  |  | Nervøsitet | Forvirring, hallucinationer, desorientering |
| **Nervesystemet** |  | Svimmelhed, døsighed, hovedpine | Paræstesi,  hukommelses- svækkelse |  |
| **Øjne** |  | Tørre øjne, unormalt syn (inklusiv akkommoda‑ tionsforstyrrelser) |  |  |
| **Øre og labyrint** |  |  | Vertigo |  |
| **Hjerte** |  |  | Palpitationer,  hjertesvigt, arytmier | Takykardi |
| **Vaskulære  sygdomme** |  |  |  | Blussen |
| **Mave-tarm- kanalen** | Mundtørhed | Dyspepsi, obstipation, mavesmerter, flatulens, diarré |  | Gastroøsofageal refluks,  opkastning |
| **Hud og subkutane væv** |  |  |  | Angioødem, tør hud |
| **Nyrer og urinveje** |  | Dysuri | Urinretention |  |
| **Almene  symptomer og  reaktioner på  administrationsstedet** |  | Træthed, perifert ødem | Smerter i brystkassen |  |

Der er rapporteret om tilfælde af forværring af symptomer på demens (f.eks. forvirring, desorientering, vrangforestillinger) efter indledning af tolterodinbehandling hos patienter, der tog kolinesterasehæmmere til behandling af demens.

*Pædiatrisk population*

I to randomiserede, placebokontrollerede, dobbeltblinde fase III-forsøg med pædiatriske patienter udført over 12 uger, til hvilke der blev rekrutteret i alt 710 pædiatriske patienter, var andelen af patienter med urinvejsinfektioner, diarré og abnorm adfærd højere hos de patienter, der blev behandlet med tolterodin, end hos de patienter, der fik placebo (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. Læger og sundhedspersonale 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, der er givet til frivillige forsøgsdeltagere, er 12,8 mg tolterodintartrat som en enkelt dosis i en formulering med øjeblikkelig frigivelse. De sværeste bivirkninger, der blev set, var akkommodationsforstyrrelser og miktionsforstyrrelser.

I tilfælde af overdosering af tolterodin behandles der med ventrikeltømning og aktivt kul. Symptomer behandles som følger:

* Svære centrale antikolinerge effekter (f.eks. hallucinationer, svær ekscitation): Behandles med physostigmin
* Krampeanfald eller udtalt ekscitation: Behandles med benzodiazepiner
* Respirationsinsufficiens: Behandles med kunstig respiration
* Takykardi: Behandles med betablokkere
* Urinretention: Behandles med kateterisering
* Mydriasis: Behandles med pilocarpin øjendråber og/eller placering af patienten i mørkekammer.

Der blev set en stigning i QT-intervallet ved en total daglig dosis på 8 mg øjeblikkeligt frigivet tolterodin (to gange højere end den anbefalede daglige dosis af formuleringen med øjeblikkelig frigivelse og svarende til tre gange den maksimale eksponering for depotkapselformuleringen) administreret over fire dage. I tilfælde af overdosering af tolterodin skal der anvendes almene understøttende tiltag til behandling af QT-forlængelse.

* 1. **Udlevering**

B

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

**ATC-kode:** G04B D07, Urogenital system og kønshormoner, Urologiske antispasmodika

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Tolterodin er en kompetitiv, specifik muskarinreceptorantagonist med selektivitet til urinblæren frem for spytkirtlerne in vivo. En af tolterodinmetabolitterne (5-hydroxymethyl-derivat) udviser en farmakologisk profil, der ligner moderstoffets. Hos patienter med omfattende metabolisering medvirker denne metabolit i signifikant grad til den terapeutiske effekt (se pkt. 5.2).

Der kan forventes effekt af behandlingen inden for 4 uger.

Klinisk virkning og sikkerhed

I fase III-programmet var det primære effektmål reduktion af inkontinente episoder per uge, og de sekundære effektmål var reduktion af vandladninger per 24 timer og øgning af udledt middelvolumen per vandladning. Disse parametre er vist i nedenstående tabel.

Effekten af behandling med langsomt frigivet tolterodin 4 mg én gang dagligt kontra placebo efter 12 uger. Absolut ændring og procentvis ændring i forhold til baseline. Behandlingsforskel med tolterodin kontra placebo: Vurdering af middel ændring i mindste kvadrater og 95 % konfidensinterval.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Langsomt frigivet tolterodin 4 mg én gang dagligt**  **(n=507)** | **Placebo**  **(n=508)** | **Behandlingsforskel i forhold til placebo: Middel ændring og 95 % CI** | **Statistisk signifikans kontra placebo**  **(p-værdi)** |
| Antal episoder med inkontinens per uge | -11,8  (-54 %) | -6,9  (-28 %) | -4,8  (-7,2; -2,5)\* | < 0,001 |
| Antal vandladninger per 24 timer | -1,8  (-13 %) | -1,2  (-8 %) | -0,6  (-1,0; -0,2) | 0,005 |
| Middelvolumen udledt per vandladning (ml) | +34 (+27 %) | +14 (+12 %) | +20  (14; 26) | < 0,001 |

\*) 97,5 % konfidensinterval i henhold til Bonferroni.

Efter 12 ugers behandling rapporterede 23,8 % (121/507) af patienterne i gruppen med langsomt frigivet tolterodin 4 mg og 15,7 % (80/508) af patienterne i placebogruppen, at de subjektivt set ingen blæreproblemer havde eller kun minimale blæreproblemer.

Effekten af tolterodin blev undersøgt hos patienter, der fik foretaget en urodynamisk vurdering ved baseline, og som på baggrund af de urodynamiske resultater blev allokeret til en urodynamisk positiv gruppe (motorisk trang) eller en urodynamisk negativ gruppe (sensorisk trang). Inden for hver gruppe blev patienterne randomiseret til at få enten tolterodin eller placebo. Under forsøget kunne der ikke fremskaffes overbevisende evidens for en bedre effekt af tolterodin end placebo hos patienter med sensorisk trang.

De kliniske effekter af tolterodin på QT-intervallet blev studeret på EKG’er, der blev indhentet fra mere end 600 behandlede patienter inklusive ældre patienter og patienter med eksisterende kardiovaskulær sygdom. Ændringerne i QT-intervallet var ikke signifikant forskellige imellem de grupper, der fik placebo og behandling.

Effekten af tolterodin på QT-forlængelse blev yderligere undersøgt hos 48 raske mandlige og kvindelige frivillige i alderen 18-55 år. Forsøgsdeltagerne fik tolterodin 2 mg to gange dagligt og 4 mg to gange dagligt i formuleringer med øjeblikkelig frigivelse. Resultaterne (Fridericia-korrigeret) ved de maksimale tolterodinkoncentrationer (1 time) viste middelstigninger i QTc-intervallet på 5,0 og 11,8 msek ved tolterodindoser på hhv. 2 mg to gange dagligt og 4 mg to gange dagligt og 19,3 msek ved moxifloxacin (400 mg), som blev anvendt som aktiv intern kontrol. Det blev vurderet ud fra en farmakokinetisk/farmakodynamisk model, at stigninger i QTc-intervallet hos patienter med ringe metabolisering (uden CYP2D6), som blev behandlet med tolterodin 2 mg to gange dagligt, var sammenlignelige med de stigninger, der blev set hos patienter med omfattende metabolisering, som fik 4 mg to gange dagligt. Ved begge doser af tolterodin var der ingen forsøgsdeltagere, uanset deres metaboliske profil, der havde et absolut QTcF, der oversteg 500 msek., eller ændringer i forhold til baseline over 60 msek, hvilket anses for tærskler, der giver anledning til særlig bekymring. Doseringen med 4 mg to gange dagligt svarer til en maksimal eksponering (Cmax), der er tre gange højere end den eksponering, der opnås med den højeste terapeutiske dosis af tolterodin 4 mg depotkapsler.

Pædiatrisk population

Der er ikke påvist nogen effekt i den pædiatriske population. Der er udført to randomiserede, placebokontrollerede, dobbeltblinde fase III-forsøg med børn, hvor der blev anvendt tolterodin depotkapsler over 12 uger. Der blev undersøgt i alt 710 pædiatriske patienter (468 på tolterodin og 224 på placebo) i alderen 5-10 år med øget urineringsfrekvens og trang-inkontinens. Der blev ikke set nogen signifikante forskelle mellem de to grupper i nogen af forsøgene, hvad angik ændringer i det totale antal af inkontinensepisoder/uge i forhold til baseline (se pkt. 4.8).

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Farmakokinetiske karakteristika, der er specifikke for denne formulering

Tolterodin hårde depotkapsler giver en langsommere absorption af tolterodin end tabletterne med øjeblikkelig frigivelse. Som følge deraf ses de maksimale serumkoncentrationer 4 (2-6) timer efter administration af kapslerne.Den tilsyneladende halveringstid af tolterodin i form af kapsler er ca. 6 timer hos patienter med omfattende metabolisering og ca. 10 timer hos patienter med ringe metabolisering (uden CYP2D6).Steady state-koncentrationerne opnås inden for 4 dage efter administration af kapslerne.

Biotilgængeligheden af kapslerne påvirkes ikke af føde.

Absorption

Efter oral administration undergår tolterodin CYP2D6-katalyseret first-pass-metabolisme i leveren, hvilket fører til dannelsen af 5-hydroxymethyl-derivatet, som er en farmakologisk ækvipotent hovedmetabolit.

Den absolutte biotilgængelighed af tolterodin er 17 % hos patienter med omfattende metabolisering, altså størstedelen af patienter, og 65 % hos patienter med ringe metabolisering (uden CYP2D6).

Fordeling

Tolterodin og 5-hydroxymethyl-metabolitten bindes primært til orosomucoid. De ubundne fraktioner er hhv. 3,7 % og 36 %. Fordelingsvolumenet af tolterodin er 113 l.

Elimination

Tolterodin metaboliseres i høj grad af leveren efter oral dosering. Metaboliseringen foregår primært via det polymorfe enzym CYP2D6 og medfører dannelsen af 5-hydroxymethyl-metabolitten. Yderligere metabolisering medfører dannelsen af 5-carboxylsyre- og N-dealkyleret-5-carboxysyre-metabolitter, som repræsenterer hhv. 51 % og 29 % af de metabolitter, der genfindes i urinen. En undergruppe (ca. 7 %) af befolkningen har ingen CYP2D6-aktivitet. Den metabolisering, der er identificeret hos disse individer (med ringe metabolisering), foregår ved dealkylering via CYP3A4 til N-dealkyleret tolterodin, som ikke medvirker til den kliniske effekt. Resten af befolkningen har såkaldt omfattende metabolisering. Den systemiske clearance af tolterodin hos patienter med omfattende metabolisering er ca. 30 l/t. Hos patienter med ringe metabolisering medfører den reducerede clearance signifikant højere serumkoncentrationer af tolterodin (ca. 7-doblet), og hos disse patienter ses der ubetydelige koncentrationer af 5-hydroxymethyl-metabolitten.

5-hydroxymethyl-metabolitten er farmakologisk aktiv og ækvipotent med tolterodin. På grund af forskellene i de proteinbindende egenskaber af tolterodin og 5-hydroxymethyl-metabolitten er eksponeringen (AUC) for ubunden tolterodin hos patienter med ringe metabolisering sammenlignelig med den kombinerede eksponering for ubunden tolterodin og 5-hydroxymethyl-metabolitten hos patienter med CYP2D6-aktivitet ved samme doseringsregimen. Der er lignende sikkerhed, tolerance og klinisk respons uafhængigt af fænotype.

Udskillelsen af radioaktivitet efter administration af [14C]-tolterodin er ca. 77 % i urin og 17 % i fæces. Under 1 % af dosis genfindes som uomdannet stof og ca. 4 % som 5-hydroxymethyl-metabolitten. Den carboxylerede metabolit og den tilsvarende dealkylerede metabolit tegner sig for hhv. ca. 51 % og 29 % af genfundet stof i urinen.

Farmakokinetikken er lineær inden for det terapeutiske doseringsområde.

Særlige patientgrupper

Patienter med nedsat leverfunktion:

Eksponeringen for ubunden tolterodin og 5-hydroxymethyl-metabolitten er ca. 2 gange højere hos patienter med levercirrose (se pkt. 4.2 og 4.4).

Patienter med nedsat nyrefunktion:

Middeleksponeringen for ubunden tolterodin og 5-hydroxymethyl-metabolitten er fordoblet hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (inulin-clearance GFR ≤ 30 ml/min). Plasmaniveauerne af andre metabolitter var markant (op til 12 gange) højere hos disse patienter. Den kliniske relevans af den øgede eksponering for disse metabolitter er ukendt. Der foreligger ingen data vedrørende mild til moderat nyreinsufficiens (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pædiatrisk population

Eksponeringen for den aktive del pr. mg dosis er ensartet hos voksne og unge. Middeleksponeringen for den aktive del pr. mg dosis er ca. to gange højere hos børn på 5-10 år end hos voksne (se pkt. 4.2 og 5.1).

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

I farmakologiske forsøg vedrørende toksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og sikkerhed blev der ikke set nogen klinisk relevante effekter udover de effekter, der er relateret til stoffets farmakologiske effekter.

Der er udført reproduktionstoksicitetsforsøg i mus og kaniner.

I mus havde tolterodin ingen effekt på fertiliteten eller reproduktionsfunktionen. Tolterodin medførte embryodød og misdannelser ved plasmaeksponeringer (Cmax eller AUC), der var 20 eller 7 gange højere end dem, der ses hos mennesker i behandling.

I kaniner blev der ikke set nogen misdannelser ved plasmaeksponeringer (Cmax eller AUC), der var 20 eller 3 gange højere end dem, der forventes hos mennesker.

Tolterodin og dets aktive humane metabolitter forlænger varigheden af aktionspotentialet (90 % repolarisering) i purkinjefibre fra hunde (14-75 gange højere end de terapeutiske niveauer) og blokerer K+-strømmen i klonede humane ether-a-go-go-gen-(hERG)-kanaler (0,5-26,1 gange højere end de terapeutiske niveauer). I hunde er der set forlængelse af QT-intervallet efter anvendelse af tolterodin og dets humane metabolitter (3,1-61,0 gange højere end de terapeutiske niveauer). Den kliniske relevans af disse fund kendes ikke.

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

*2 mg hårde depotkapsler:*

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Poly(vinylacetat)

Povidon

Silica, kolloid vandfri

Natriumlaurilsulfat

Docusatnatrium

Magnesiumstearat (E 470b)

Hydroxypropylmethylcellulose

Indigocarmin (E 132)

Quinolingult (E104)

Titandioxid (E 171)

Gelatine

Ethylcellulose

Triethylcitrat

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer

1,2-Propylenglycol

*4 mg hårde depotkapsler:*

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Poly(vinylacetat)

Povidon

Silica, kolloid vandfri

Natriumlaurilsulfat

Docusatnatrium

Magnesiumstearat (E 470b)

Hydroxypropylmethylcellulose

Indigocarmin (E 132)

Titandioxid (E 171)

Gelatine

Ethylcellulose

Triethylcitrat

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer

1,2-Propylenglycol

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

2 år.

Holdbarhed efter første åbning:

HDPE-beholder: 200 dage.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

De hårde depotkapsler er enten pakket i Alu/PVC/PE/PVDC blister, eller pakket i en HDPE-beholder med anbrudssikret lukning og placeret i en æske.

Pakningsstørrelser:

Blister: 7,14, 28, 30, 49, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 112, 160, 280, 320 depotkapsler, hårde.

HDPE-beholder: 30, 60, 100 og 200 depotkapsler, hårde.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

Danmark

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

2 mg: 47886

4 mg: 47887

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

26. juni 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

30. juni 2020