

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Valium 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoff: diazepam 5 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

Valium 5 mg tabletter er sylindriske, biplane tabletter med lysegul farge med '5 V' på den ene siden og har delestrekpå den andre siden for å bryte tablettene i to.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nevroser og psykosomatiske tilstander preget av angst, fobier, uro, spenning, aggresjon. Søvnvansker. I kombinasjon med trisykliske antidepressiva de første 2-3 uker ved depresjoner med angst og agitasjon. Forsøksvis ved cerebralt og perifert betingede muskelspasmer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kortest mulig behandlingstid. Pasienten bør vurderes regelmessig om nødvendigheten av videre behandling. Voksne krever dosering relativt lavere enn barn. Pasienter med nedsatt allmenntilstand krever lavere dosering. Eldre bør bruke så lav dose som mulig.

Dosering

Nervøse tilstander og muskelspasmer

Voksne: Initialt små doser, f.eks. 2,5 mg 1-3 ganger daglig. Ved behov økende til 5 mg 1-3 ganger daglig. Ved stor angst og uro, ev. alvorlige spastiske tilstander 30-60 mg daglig ved behandling i sykehus.

Barn (med kroppsvekt ≥ 25 kg): 2,5 mg-7,5 mg fordelt på 1-3 doser (se også pkt. 4.4).

Ved *nervøse tilstander* initialt små doser, økes gradvis etter behov. Hvis ikke bedring i løpet av en uke, overveies annen terapi. Maksimal effekt etter senest 4-6 uker. Seponering bør skje gradvis over 2-3 uker.

Søvnløshet

5-10 mg like før sengetid.

Eldre pasienter

Distribusjon og eliminasjon endres hos eldre pasienter, hvilket forlenger halveringstiden. Dosen skal derfor reduseres til lavest mulig nivå.

Eldre pasienter skal undersøkes jevnlig i startfasen av behandlingen for å minimere dosering og/eller administrasjonsfrekvens, hvilket forhindrer overdosering som følge av akkumulasjon.

- Anbefalt initialdose: 2 mg til 2,5 mg én eller to ganger daglig. Økes gradvis etter behov og toleranse.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Alvorlig nedsatt respirasjonfunksjon, alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4), søvnapné, myasthenia gravis.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Fare for tilvenning og avhengighet

Risiko for fysisk og psykisk avhengighet øker med dose og behandlingsvarighet, og er større hos pasienter med tidligere alkohol- og/eller medikamentmisbruk. Bør derfor brukes i et begrenset tidsrom og fortrinnsvis i lave doser. Forskrives med stor forsiktighet til tidligere alkohol- og medikamentmisbrukere,

CNS-dempende stoffer og alkohol

Samtidig bruk av diazepam og alkohol og/eller legemidler med CNS-depressive egenskaper bør unngås. Slik samtidig bruk kan øke klinisk effekt av diazepam, og inkludere alvorlig sedasjon som kan resultere i koma eller død, økt respiratorisk og/eller kardiovaskulær depresjon (se pkt. 4.5 og 4.9). Gir nedsatt toleranse overfor alkohol.

Abstinenssymptomer

Ved brå seponering etter lengre tids bruk av doser over 15-30 mg daglig kan abstinenssymptomer oppstå etter 2-5 dager, av og til mer, ev. med kramper. Abstinenssymptomer kan også oppstå ved bytte til et annet benzodiazepin med vesentlig kortere halveringstid.

Reboundsymptomer

Ved avslutning av behandling kan det oppstå rebound-symptomer, hvor symptomene som var årsak til behandling med diazepam kommer tilbake i forsterket grad. Det kan også følges av andre reaksjoner, som humørforandringer, angst, søvnforstyrrelser og rastløshet.

Amnesi

Anterograd amnesi kan oppstå ved normal dosering, og risikoen er økende ved høyere dosering.

Nedsatt leverfunksjon

Ved alvorlig nedsatt leverfunksjon kan benzodiazepiner bidra til å utløse hepatisk encefalopati.. Diazepam er derfor kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Hos pasienter med kronisk leversykdom kan dosereduksjon være nødvendig.

Organsvikt

Forsiktighet utvises ved dosering til pasienter med kronisk nyre- sykdom, kardiorespiratorisk svikt og hjerneskade.

På grunn av risiko for respirasjonsdepresjon anbefales en lavere dose hos pasienter med kronisk respirasjonssvikt.

Psykisk sykdom

Benzodiazepiner er ikke anbefalt for primær behandling ved mistanke om psykose.

Benzodiazepiner bør ikke brukes som monoterapi til behandling av depresjon eller angst assosiert med depresjon (selvmord kan utløses hos slike pasienter).

Bruk hos eldre

Eldre og svekkede pasienter bør ha lavere dosering (se pkt 4.2). De farmakologiske effektene av benzodiazepiner synes å være kraftigere hos eldre enn hos yngre pasienter, selv ved samme plasmakonsentrasjon.

Pediatrisk populasjon

Benzodiazepiner bør ikke gis til barn uten nøye vurdering av indikasjonen. Behandlingsvarigheten skal være så kort som mulig. Diazepam bør ikke gis til barn under 6 måneder, fordi sikkerhet og effekt ikke er avklart. Eventuell bruk til barn i denne aldersgruppen må foregå med stor forsiktighet, og kun når andre behandlingsalternativer ikke er tilgjengelig.

Laktoseintoleranse

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktosemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Potenserte effekter kan forekomme dersom diazepam gis samtidig med alkohol eller andre legemidler med CNS-depressive egenskaper (for eksempel antipsykotika, anxiolytika, bedøvende midler, analgetika, antidepressiva, hypnotika, antiepileptika, sedative antihistaminer).

Samtidig bruk ikke anbefalt

Alkohol

Pasienter som får diazepam bør unngå alkohol (se pkt. 4.4).

Spesiell forsiktighet med samtidig bruk

Levodopa

Ved kombinasjon av levodopa og diazepam er det sett reduserte effekter av levodopa ved kontroll over Parkinsons sykdom i et lite antall kasuistikker.

Teofyllin og koffein motvirker delvis de sedative og eventuelt de angstdempende effektene av diazepam ved å blokkere adenosinreseptorer.

Ketamin

Diazepam påvirker farmakodynamikken og farmakokinetikken til ketamin, slik at ketaminkonsentrasjonen som er nødvendig for å oppnå tilstrekkelig anestesi er redusert når diazepam er til stede.

Farmakokinetiske interaksjoner

Metabolismen av diazepam og hovedmetabolitten er mediert via CYP3A4 og CYP2C19. Samtidig bruk av legemidler som hemmer disse enzymene kan medføre økt konsentrasjon av diazepam og økt/forlenget sedasjon. Samtidig bruk av legemidler som induserer disse enzymene kan øke metabolismen av diazepam og dermed føre til lavere konsentrasjon og redusert eller manglende effekt av diazepam. Dosejustering kan være nødvendig.

Samtidig bruk ikke anbefalt

Fenytoin

Mekanisme – effekt på fenytoin: Metabolismen av fenytoin kan endres på en uforutsigbar måte, resulterende i økt, redusert eller uendret serumkonsentrasjon av fenytoin. Fenytoinkonsentrasjoner skal overvåkes nøyer når diazepam tilføres eller seponeres.

Spesiell forsiktighet med samtidig bruk

Enzymhemmere

Eksempler på hemmere av CYP3A4 og CYP2C19 av klinisk betydning er azoler (flukonazol og vorikonazol), fluvoksamin, omeprazol og cimetidin. Andre legemidler som hemmer metabolismen av

diazepam er disulfiram, isoniazid og hovedmetabolitten til idelalisib. Grapefruktjuice inneholder også kraftige hemmere av CYP3A4.

Enzyminduktorer

Eksempler på induktorer av CYP3A4 og/eller CYP2C19 er rifampicin og karbamazepin.

Andre interaksjoner

Mat og antacida som inneholder magnesiumhydroksid og/eller aluminiumhydroksid kan senke raten, men ikke graden, av absorpsjon av diazepam. Dette kan redusere effekten av en enkeltdose, men vil ikke påvirke steady-state-konsentrasjoner.

Legemidler som øker gastrointestinal motilitet øker absorpsjonsraten av diazepam (for metoklopramid gjelder dette intravenøs bruk, men ikke perorale formuleringer).

Morfin og petidin senker absorpsjonsraten og gir lavere makskonsentrasjoner av diazepam.

Ved samtidig inntak av kurareliggende muskelrelaksantia kan en økt og forlenget muskelrelakserende effekt ses.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Preparatet skal bare brukes ved graviditet (inkludert fødsel) hvis fordelen oppveier en mulig risiko.

Data fra et begrenset antall kvinner som har brukt benzodiazepiner under graviditet har vist økt risiko for misdannelser som ganespalte, og mental retardasjon hos barnet. Kontinuerlig tilførsel av diazepam gjennom lengre tid kan fremkalle hypotoni, åndedrettsbesvær, hypotermi, sløvhets, diebesvær (floppy infant syndrome) og uregelmessig hjerterytme hos det nyfødte barnet. Enkelte tilfelle av dysmorfier og nevrologisk dysfunksjon har vært rapportert som følge av høye doser benzodiazepiner under graviditeten. Enkelte tilfelle av abstinenssymptomer hos barnet har vært rapportert. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Amming

Diazepam går over i morsmelk. Hos nyfødte er halveringstiden betydelig lenger enn hos voksne. Det er mulig at barn som ammes kan påvirkes. Preparatet bør derfor ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er doseavhengige, og eldre pasienter er mest følsomme. Vanligste bivirkning er døsighet som rapporteres i en frekvens 4-11 %. Døsigheten avtar vanligvis ved fortsatt bruk eller ved dosereduksjon.

Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: Døsighet, tretthet
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett: Muskelsvakhet.

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):

Nevrologiske sykdommer: Hodepine, svimmelhet, ataksi.
Psykiatriske lidelser: Konsentrasjonsvansker.

Sjeldne ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$):

Psykiatriske lidelser: Paradoksale reaksjoner (for eksempel rastløshet, eksitasjon, irritabilitet,

forvirringstilstand, aggressivitet, nervøsitet, angst, mareritt og hallusinasjoner; vanligst hos barn og eldre).

Hud- og underhudssykdommer: Hudreaksjoner.

Sykdommer i lever og galleveier: Gulsott.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: Respirasjonshemming, inkludert respiratorisk svikt.

Karsykdommer: Hypotensjon, sirkulatorisk depresjon.

Hjertesykdommer: Hjertesvikt, inkludert hjertestans.

Nevrologiske sykdommer: Anterograd amnesi.

Gastrointestinale sykdommer: Kvalme, munntørrhet, obstipasjon.

Sykdommer i nyre og urinveier: Inkontinens, urinretensjon.

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data:

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett: Dysartri, sløret tale, skjelvinger.

Psykiatriske lidelser: Emosjonell nummenhet, depresjon, endringer i libido.

Gastrointestinale sykdommer: Økt spyttsekresjon.

Øyesykdommer: Diplopi, tåkesyn.

Hjertesykdommer: Uregelmessig hjerterytme.

Sykdommer i lever og galleveier: Økt transaminaser, økt alkalisk fosfatase i blod.

Det er rapportert om fall og frakturer hos benzodiazepinbrukere. Det er økt risiko hos de som samtidig bruker beroligende midler (inkludert alkohol) og hos eldre.

Kronisk bruk (selv i terapeutiske doser) kan medføre fysisk avhengighet, seponering kan medføre abstinenssymptomer eller rebound-effekter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Benzodiazepiner forårsaker vanligvis døsighet, ataksi, dysartri og nystagmus. Overdosering av diazepam er sjelden livstruende hvis det er tatt alene, men kan medføre, apné, hypotensjon, kardiorespiratorisk depresjon og koma. Koma, dersom det oppstår, varer vanligvis noen få timer, men kan forlenges og være syklisk, spesielt hos eldre. Den respirasjonshemmende effekten er mer alvorlig hos pasienter med respiratorisk sykdom. Benzodiazepiner øker effekten av andre CNS-depressive midler, inkludert alkohol.

Behandling

Overvåking av pasientens vitale kjennetegn. Initier støttebehandling i henhold til pasientens kliniske tilstand. Pasienter kan i visse tilfeller ha behov for symptomatisk behandling for kardiorespiratorisk effekt eller effekt på sentralnervesystemet. Videre absorpsjon bør forebygges ved bruk av egnet metode, f.eks. behandling innen 1-2 timer med medisinsk kull. Dersom medisinsk kull brukes til døsig pasienter anbefales det å bruke luftveisbeskyttelse. Mageskylning er ikke anbefalt rutinemessig, men kan vurderes etter inntak av flere ulike midler.

Bruk av flumazenil (Anexate®), en benzodiazepin-antagonist, bør vurderes dersom CNS-hemmingen er alvorlig. Dette skal kun administreres under nøye overvåkning. Flumazenil har en kort halveringstid (ca. en time), derfor må pasienten monitoreres nøye. Flumazenil må brukes med ekstrem forsiktighet sammen med legemidler som reduserer krampeterskelen (f.eks. trisykliske antidepressiva).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Benzodiazepinderivat, ATC-kode: N05B A01

Virkningsmekanisme

Binder seg spesifikt til benzodiazepinreseptorer i CNS. Dette medfører en positiv allosterisk modulering, som gjør at gamma-aminosmørsyre (GABA)-reseptorene i de inhibitoriske synapsene får økt affinitet for nevrotransmitteren GABA. Dermed blir den hemmende virkning av GABA på postsynaptisk transmembran-kloridinfluks forsterket.

Farmakodynamiske effekter

Angstdempende, spenningsløsende, sedativ-hypnotisk, antikonvulsiv og muskelrelakserende effekt. Virkningen forsterkes på grunn av aktive metabolitter (hovedsakelig desmetyldiazepam).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Peroral: Raskt. Maks. serumkonsentrasjon etter 30-60 minutter med store individuelle forskjeller.

Distribusjon

Lipidløselig. Distribueres i stor grad til vev, til tross for høy proteinbinding, som er ca. 85 % hos nyfødte og 98-99 % hos voksne. Distribusjonsvolum ved steady-state er i gjennomsnitt mellom 0,88 og 1,1 l/kg. Proteinbinding og distribusjonsvolum for desmetyldiazepam er lignende. Proteinbindingen begrenser omfanget av diazepam som tas opp i cerebrospinalvæsken (CSF). CSF-nivåene er omtrent lik den frie plasmakonsentrasjonen av legemidlet. Desmetyldiazepam kan akkumulere i CSF ved gjentatte doseringer. Diazepam har svært raskt opptak i hjernevev og når raskt likevekt, med konsentrasjoner høyere enn i plasma. Det totale tidsforløpet for okkuperte reseptorer samsvarer med tidsforløpet for summen av konsentrasjoner av diazepam og metabolitter i hjernen. Terapeutisk serumkonsentrasjon: Ingen sikker relasjon mellom serumkonsentrasjon og klinisk effekt. Store individuelle forskjeller. Antatt effektiv antiepileptisk virkning ved serumkonsentrasjon 700-1400 nmol/liter (200-400 ng/ml).

Biotransformasjon

Diazepam metaboliseres i leveren. Hovedmetabolitt desmetyldiazepam er farmakologisk aktiv og har samme virkningsspektrum som diazepam, men dobbelt så lang halveringstid. Denne metabolismeveien står for 50-60 % av total clearance av diazepam. I tillegg står 3-hydroksylering for 27 % av clearance, med en sakte omgjøring til de farmakologisk aktive metabolittene temazepam og oksazepam. Disse metabolittene får lave plasmanivåer og konjugeres videre til glukuronider. Etter flere doser med diazepam var plasmakonsentrasjonsratioene for desmetyldiazepam/diazepam $1,1 \pm 0,2$, temazepam/diazepam $0,11 \pm 0,05$ og oksazepam/diazepam $0,09 \pm 0,03$. Oksidering av diazepam er mediert av cytokrom P450-isoenzymer. Desmetyldiazepam dannes hovedsakelig via CYP2C19 og CYP3A, og 3-hydroksydiazepam (temazepam) og oksazepam via CYP3A. Ettersom CYP2C19 utviser polymorfisme, kan det skilles mellom raske omsettere og langsomme omsettere. Langsomme omsettere har vist betydelig lavere clearance (12 vs 26 ml/min) og lengre halveringstid (88 vs 41 timer) for diazepam enn raske omsettere etter en peroral enkeltdose. Langsomme omsettere hadde i tillegg lavere clearance, høyere AUC og lengre eliminasjonshalveringstid for desmetyldiazepam. Det ser ut til å være forskjeller i denne polymorfismen mellom ulike etnisiteter. Halveringstiden kan under behandling øke med 50 % på grunn av reduksjon i hepatisk clearance. Studieresultater varierer med hensyn til diazepamnivåer under langtidsbehandling. Det er sett kraftig økning ved langtidsbruk, muligens på grunn av metabolsk autoinduksjon, men andre studier viser ingen forskjell i plasmakonsentrasjonene uavhengig av behandlingens lengde.

Eliminasjon

Halveringstid: Voksne: 24-48 timer for diazepam, 40-100 timer for desmetyldiazepam. Eldre og leversviktspasienter: 70-100 timer for diazepam. Barn: Premature 40-110 timer, nyfødte fullbårne ca.

30 timer, inntil 1 år ca. 10 timer, over 1 år ca. 20 timer. Clearance for diazepam er på 20-40 ml/min. Kun ubetydelige mengder diazepam elimineres. Dette indikerer at legemidlet er nesten fullstendig metabolisert før det forlater kroppen. I urin er oksazepamglukuronid hovedsubstansen med opphav fra legemiddelet.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Det var høyere andel ubundet diazepam hos eldre enn hos yngre. Alder nedsetter leverens kapasitet til N-demetylering og 3-hydroksylering av diazepam. Det er en aldersavhengig nedsatt clearance av ubundet legemiddel som er ansvarlig for den observerte 2-4 ganger økningen i halveringstid hos eldre, med en kraftigere effekt hos menn enn hos kvinner. Det vil være større grad av akkumulering av ubundet farmakologisk aktiv diazepam hos eldre enn hos yngre ved flere doser.

Eliminasjonen av desmetyldiazepam er saktere hos eldre menn, men ikke hos kvinner.

Nedsatt leverfunksjon

Halveringstiden for diazepam doubles ved akutt viral hepatitt, men går sakte tilbake til normal halveringstid ved bedring. Ved alkoholisk levercirrhose observeres en 2-5 ganger økning av halveringstiden. Disse endringene skyldes hovedsakelig nedsatt metabolisme i lever. Redusert clearance av diazepam og desmetyldiazepam medfører økt akkumulering ved langtidsbruk. Dette er forbundet med økt sedasjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Ut fra clearance av ubundet legemiddel var eliminasjonen av diazepam lik ved kronisk nyresvikt og hos friske frivillige. Dermed skal steady-state-konsentrasjoner av ubundet diazepam ved enhver daglige dose i gjennomsnitt ikke være forskjellig mellom pasienter med nedsatt nyrefunksjon og friske personer. På grunn av endringer i plasmaproteinbinding og vevsfordeling av diazepam var halveringstiden for eliminasjon forkortet ved nyresykdom, fra (gjennomsnitt $\pm$ SE) 92 ± 23 timer til 37 ± 7 timer hos pasienter med nyresvikt.

Graviditet

Diazepam og desmetyldiazepam passerer placenta. Fosteret kan også gjennomføre N-demetylering av diazepam. Langtidsbehandling fører til akkumulering av begge substanser hos fosteret, med høye nivåer i det føtale hjertet, lungene og hjernen.

Plasmaproteinbinding av diazepam er nedsatt under graviditet, spesielt i tredje trimester og delvis på grunn av fall i konsentrasjonen av serumalbumin. Akutt dosering kan gi økt farmakologisk effekt.

Barn

Frie fraksjoner av diazepam og desmetyldiazepam hadde i løpet av første dag av livet en bratt økning til det dobbelte av verdiene ved fødsel, med en påfølgende reduksjon til nær kontrollverdier ved en ukes alder. Disse endringene er parallelle til endringene i konsentrasjoner av frie fettsyrer.

Nyfødte og premature spedbarn metaboliserer diazepam langsommere enn eldre barn og voksne, og halveringstiden er dermed forlenget (svært uttalt hos premature nyfødte), unntatt ved eksponering for induserende midler før eller umiddelbart etter fødsel. Nyfødtes kapasitet til å utføre metabolske prosesser som er involvert i biotransformasjonen av diazepam, inkludert hydroksylering, demetylering og glukuronidering, forblir begrenset frem til 5 måneders alder. Da utvikles de hepatiske enzymene slik at kapasiteten blir tilsvarende eller større enn hos voksne.

Amming

Diazepam og metabolittene skilles ut i morsmelk. Konsentrasjonen av diazepam i melk er ca. 10 % av konsentrasjonen i mors blod. Etter administrering av flere doser på 10 mg daglig kan mengdene som overføres være store nok til at virkninger på barnet kan sees.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Teratogenitet

Diazepam er funnet å være teratogent hos mus og hos hamstere. I kontrast til dette, viste legemidlet å ikke være teratogent hos rotter og hos kanin.

Karsinogenitet

Karsinogent potensiale er studert hos flere gnagere. Det ble funnet en økning i insidens av hepatocellulære svulster hos mus av hankjønn, mens ingen signifikant økning av svulster ble observert hos mus av hunnkjønn, rotter, hamstere eller ørkenrotter.

Mutagenitet

En mengde studier har framskaffet svake beviser for mutagent potensiale ved høye konsentrasjoner, imidlertid høyt over terapeutiske doser hos mennesker.

Fertilitetssvekkelse

Reproduksjonsstudier utført på rotter har vist reduksjon i antall svangerskap og i antall overlevende avkom etter administrasjon av doser med 100 mg/kg/dag før og under parring, og under drektighetsperiode og diegiving.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat (100 mg pr. tablett), maisstivelse, gul jernoksid (E 172), magnesiumstearat.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares over 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

25 stk.: Blister

100 stk.: Blister

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

4697

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. september 1963

Dato for siste fornyelse: 17. september 2008

10. OPPDATERINGSDATO

03.01.2022