

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

TALOXIA 600 mg tabletter

2. KVANTITATIV OG KVALITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder: felbamat 600 mg.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver Taloxia 600 mg tablett inneholder 60 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Taloxia er indisert som tilleggsmedikasjon ved Lennox-Gastaut syndrom hos voksne og barn over 4 år og til behandlingsresistent partiell epilepsi, med og uten sekundær generalisering, hos voksne og barn over 14 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med felbamat skal institueres av spesialist i neurologi eller pediatri. Oppfølging bør skje under oppsyn av en spesialist i neurologi eller pediatri.

Dosering

Voksne og barn over 14 år:

Dosering sammen med andre antiepileptika: Anbefalt initial dose er 600-1200 mg/dag fordelt på 2-3 doser. Samtidig som behandling med felbamat startes, reduseres dosen av karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og/eller valproat med 20-30 %. Med intervaller på ca. 1 uke kan dosen økes med 600-1200 mg/dag, uten å overstige 3600 mg/dag fordelt på 3-4 doser. Dosejustering av karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og/eller valproat bør vurderes etter hvert som felbamat-dosen økes. Imidlertid er interaksjoner doseavhengige og påvirkes også av individuelle pasientvariabler. Derfor bør all dosejustering av karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og/eller valproat baseres på kliniske observasjoner og «steady state»-plasmakonsentrasjoner.

Barn mellom 4-14 år:

Dosering sammen med andre antiepileptika: Anbefalt initial dose er 7,5-15 mg/kg/dag fordelt på 2-3 doser. Samtidig som behandling med felbamat startes, reduseres dosen av karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og/eller valproat med 20-30 %. Med intervaller på minst 1 uke kan dosen økes med 7,5-15 mg/kg til maksimum 45 mg/kg/dag (uten å overstige 3600 mg/dag) fordelt på 3-4 doser. Dosejustering av karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og/eller valproat bør vurderes etter hvert som felbamat-dosen økes. Imidlertid er interaksjoner doseavhengige og påvirkes også av individuelle pasientvariabler. Derfor bør all dosejustering av karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og/eller valproat baseres på kliniske observasjoner og «steady state»-plasmakonsentrasjoner.

Plasmakonsentrasjoner: Klinisk effekt er påvist i konsentrasjonsområdet 18-82 mikrogram/ml. Felbamatkonsentrasjoner på opp til 137 mikrogram/ml har blitt observert hos noen pasienter som fikk doser innenfor det anbefalte doseringsområdet, og dette ble godt tolerert.

Sikkerhet og effekt av felbamat hos barn under 4 år har ikke blitt fastslått.

Eldre:

Begrensede kliniske data for pasienter over 65 år behandlet med felbamat antyder ingen nødvendige restriksjoner ved bruk til eldre, men forsiktig dosetitrering anbefales.

Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Hos pasienter med kreatininclearance <50 ml/min anbefales en halvering av initial dose, forsiktig titrering og nøye oppfølging.

Dosering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Felbamat skal ikke brukes hos pasienter med nåværende eller tidligere nedsatt leverfunksjon på grunn av risiko for levertoksisitet (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor felbamat eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Tidligere sykehistorie med bloddyskrasi eller nedsatt leverfunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Den potensielle risikoen ved bruk av felbamat må vurderes i forhold til risikoen ved fravær av alternativ behandling.

Informasjon til pasienten: Før oppstart av behandling bør pasienten informeres om at bruk av felbamat har blitt assosiert med aplastisk anemi og leversvikt som begge er potensielt fatale tilstander.

Bloddyskrasi:

En rekke alvorlige hematologiske bivirkninger, inkludert trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni, anemi og aplastisk anemi, har blitt rapportert i forbindelse med bruk av felbamat.

Den mest alvorlige av disse er aplastisk anemi som var fatal i 30 % av tilfellene. Forekomsten er estimert til omtrent ett tilfelle per 4000 behandlede pasienter, noe som representerer en stor økning (100 ganger større) enn den forventede raten (2 til 5 per million personer per år). Den økte forekomsten observert med felbamat er høyere enn forekomsten rapportert for andre antiepileptika.

Tilfellene av aplastisk anemi ble oppdaget 2 til 12 måneder etter oppstart med felbamat. Imidlertid kan benmargssuppresjon, som er hovedårsaken til aplasien, oppstå uker til måneder tidligere. Dette innebærer at pasienter som har seponert felbamat kan utvikle aplastisk anemi i opp til flere måneder etter nedtrapping. Det er ikke kjent om risikoen for å utvikle aplastisk anemi endres med eksponeringstid. Følgelig kan det ikke antas at pasienter som har brukt felbamat over lengre perioder, og som ikke har utviklet tegn på hematologiske anomalier, er uten risiko.

- Total blodcelleverdi bør kontrolleres før behandling med felbamat startes og hver annen uke mens behandlingen pågår.
- Ved nøytropeni (nøytrofile $<1,5 \times 10^9$ celler/liter) og/eller trombocytopeni (plater $<150 \times 10^9$ celler/liter) skal behandlingen avsluttes og pasienten utredes med tanke på mulig aplastisk anemi.
- Kliniske tegn som ekkymose, petekkier, blødning eller tegn på infeksjon og/eller anemi (tretthet, svakhet, etc.) bør utredes. Ved tegn på slike symptomer skal blodcelletelling gjøres umiddelbart.

Levertoksisitet

Postmarketing erfaring har rapportert tilfeller av alvorlig levertoksisitet. Hovedsakelig var disse tilfellene sekundære til eller assosiert med andre bivirkninger som overømfintlighetsreaksjoner, multi-organ svikt etter status epilepticus eller hepatitt forårsaket av virus. Alvorlig primær levertoksisitet eller tilfeller med forhøyede leverenzymverdier som ikke er assosiert med kliniske tegn på levertoksisitet, har blitt rapportert mer sjeldent. Forekomsten av primær levertoksisitet med fatale følger ble estimert til å være mellom 1:24000 - 1:34000.

- Leverfunksjonstester (ASAT, ALAT, bilirubin) bør utføres før initiering av felbamat. Pasienter med unormal leverfunksjon bør ikke behandles med felbamat.
- Under behandling med felbamat bør det utføres leverfunksjonstester hver andre uke. Pasienter som utvikler klinisk signifikant unormal leverfunksjon bør tas av behandlingen.
- Ved kliniske tegn og symptomer som ikterus, anoreksi, kvalme, oppkast eller magesmerter skal behandlingen avsluttes og leverfunksjonsprøver tas umiddelbart.

Selv mordstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte forsøk med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med felbamat.

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

Hypersensitivitet:

- Felbamat bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent hypersensitivetsreaksjoner for andre karbamater.
- Alvorlige hypersensitivetsreaksjoner som anafylaktisk sjokk, Stevens-Johnsons syndrom, bulløs erupsjon og epidermal nekrolyse har blitt rapportert i forbindelse med bruk av felbamat. Disse reaksjonene oppstod 2-3 uker etter behandlingsstart. Symptomene inkluderte utslett, feber, oppsvulmede slimhinner og anafylaksi, leukopeni, trombocytopeni, forhøyede leverfunksjonsprøver, leddsmerter, muskelsmerter og faryngitt. I tilfeller med hypersensitivetsreaksjoner må felbamat seponeres og symptomatisk behandling startes.

Seponering av felbamat:

Antiepileptisk behandling (inkludert felbamat) bør vanligvis ikke plutselig avbrytes p.g.a. mulighet for økt anfallsfrekvens. Dersom alvorlighetsgraden av bivirkningen likevel tilsier at behandlingen må avbrytes uten nedtrapping, må dette gjøres under nøye medisinsk overvåkning. Pasienter som har avbrutt behandlingen med felbamat p.g.a. alvorlig(e) bivirkning(er) antatt å være relatert til legemidlet, bør ikke bruke felbamat senere.

Annet

Felbamat tabletter inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

Pasienter som tar felbamat skal være godt hydrert for å redusere risikoen for krystalluri.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Felbamat endrer plasmakonsentrasjonen av karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og valproat og/eller deres metabolitter. Basert på kliniske observasjoner og «steady state» plasmakonsentrasjoner, bør dosen av karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og valproat reduseres ved behov for å redusere sannsynligheten for mulige bivirkninger forårsaket av legemiddelinteraksjoner. (se pkt. 4.2).

Felbamats innvirkning på andre antiepileptika:

Karbamazepin: «Steady state»-plasmakonsentrasjonen av karbamazepin senkes med ca. 25 %, mens konsentrasjonen av den aktive metabolitten epoksid økes med ca. 50 %.

Fenytoin: Plasmakonsentrasjonen av fenytoin øker p.g.a. en doseavhengig hemming av fenytoins clearance. Plasmakonsentrasjonen av fenytoin kan øke med 20-60 %.

Fenobarbital: En felbamatdose på 1200 mg gitt to ganger daglig økte fenobarbitals AUC med ca. 25 %.

Valproat: Felbamatdoser på 600 mg eller 1200 mg gitt to ganger daglig viser en doseavhengig og lineær økning av «steady state»-plasmakonsentrasjonen for valproat. Ved laveste felbamatdose økte valproats AUC og minimumskonsentrasjon med henholdsvis 28 % og 18 %; disse verdiene økte tilsvarende ved den høyeste felbamatdosen.

Klonazepam, okskarbazepin, vigabatrin og lamotrigin: Selv om felbamat gitt i doser på 1200 mg hver 12. time ga statistisk signifikante forandringer i farmakokinetikken til klonazepam og vigabatrin, var disse forandringene minimale og uten klinisk relevans. Ingen forandringer ble observert i farmakokinetikken til den aktive monohydroksymetabolitten til okskarbazepin eller lamotrigin. Siden en farmakodynamisk interaksjon mellom felbamat og disse legemidlene ikke kan utelukkes, bør dosejustering alltid baseres på klinisk respons og toleranse.

Innvirkning av andre antiepileptika på felbamat:

Karbamazepin/fenytoin/fenobarbital: Når karbamazepin eller fenytoin administreres sammen med felbamat, kan «steady state»-plasmakonsentrasjon av felbamat reduseres med opp til 20 %. Gis felbamat sammen med fenobarbital, vil minimumskonsentrasjonen av felbamat i plasma reduseres med ca. 35 %.

Valproat: Valproat synes å ha minimal effekt på felbamat-clearance. En enkelt studie har imidlertid vist at minimumskonsentrasjonen for felbamat var 50 % høyere enn når felbamat ble gitt alene.

Interaksjoner mellom felbamat og non-antiepileptika:

P-piller: Felbamat reduserte gestagen AUC med 42 % og etinyløstradiol AUC med 13 % hos kvinner behandlet med et lavdosekombinasjons-preparat. Farmakokinetikken av felbamat kan derfor innvirke på effekten av lavdosekombinasjons-preparater.

Antacida: Absorpsjonen av felbamat ble ikke påvirket av samtidig administrering av antacida inneholdende 200 mg magnesiumhydroksid, 200 mg aluminiumhydroksid og 25 mg simetikon.

Felbamats innvirkning på cytokrom P-450:

Det er vist at felbamat er et substrat for CYP3A4 og CYP2E1, men inhibering av disse mindre reaksjonsveiene har ingen forventede farmakokinetiske konsekvenser.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandlingen og opptil 1 måned etter avsluttet behandling (se pkt. 4.5).

Graviditet

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptika generelt:

Kvinner i fertil alder bør vurderes av spesialist. Behovet for behandling med antiepileptika bør revurderes når en kvinne planlegger graviditet. For kvinner behandlet for epilepsi bør plutselig seponering av antiepileptikum unngås, da dette kan føre til utløsning av anfall som kan ha alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet.

Monoterapi med lavest effektive dose bør foretrekkes når dette lar seg gjøre fordi behandling med flere antiepileptika kan forbindes med høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, avhengig av antiepileptikum.

Det er fare for benmargssuppresjon og levertoksisitet hos fosteret ved bruk av felbamat under graviditet. Dyrestudier viser reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Ved bruk av antiepileptika generelt under graviditet er det vist en overhyppighet av misdannelser på 2-3 ganger hos barn sammenlignet med ikke-epileptikere. Et bredt spekter av misdannelser er rapportert, hvorav de hyppigst forekommende er defekter i sentralnervesystemet (anencefali, hydrocefali, mikrocefali, spina bifida), hjerte- og skjelettmisdannelser, hypospadi og leppe/ganespalte. Varig mental hemming og/eller forsinket mental og motorisk utvikling hos barnet kan oppstå. Hvis forebyggelse av anfall svekkes eller opphører, kan dette føre til betydelig risiko for både mor og det ufødte barn, og denne risikoen kan være alvorligere enn risikoen for misdannelser. Generelt gjelder det at risiko for fosterskader er minst når monoterapi benyttes, når lavest mulig dose velges og folattilskudd gis før og under graviditeten. Felbamat bør ikke brukes hos kvinner i fertil alder som ikke bruker sikker prevensjon, og hos gravide kvinner, med mindre det er helt nødvendig.

Amming

Felbamat går over i morsmelk. Det er fare for levertoksisitet og benmargssuppresjon hos barn som ammes. Preparatet skal derfor ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og betjene maskiner. Pasienter bør imidlertid informeres om at preparatet kan gi svimmelhet og tretthet som gjør at reaksjonsevnen kan nedsettes.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ved monoterapi er hodepine (25 %) og kvalme (18 %). Bivirkningsmønsteret er det samme hos voksne og barn.

Levertoksisitet: Alvorlige tilfeller av leversvikt (som var fatale i 30 % av tilfellene) er rapportert hos pasienter behandlet med felbamat.

Bivirkninger	
Svært vanlige (>1/10), Vanlige (>1/100, <1/10), Mindre vanlige (>1/1.000, <1/100), Sjeldne (>1/10000, <1/1000), Svært sjeldne (<1/10000), Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer Sjeldne:	Leukopeni, trombocytopeni, aplastisk anemi
Førstyrrelser i immunsystemet Ikke kjent:	Lupus-erythematosus-lignende syndrom

Psykiatriske lidelser Vanlige: Sjeldne:	Uro Depresjon, stupor, angst
Nevrologiske sykdommer Vanlige: Sjeldne:	Ataksi Unormal gange, taleforstyrrelse, økt anfallsfrekvens
Øyesykdommer: Vanlige:	Dobbeltsyn/synsforstyrrelse
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Vanlige:	Rhinitt
Gastrointestinale sykdommer Vanlige: Ikke kjent:	Kvalme, oppkast, dyspepsi, magesmerter, anoreksi, vektreduksjon, diaré Forstoppelse, tarmslyng, obstruksjonsileus
Hud- og underhudssykdommer Sjeldne:	Utslett, Stevens-Johnsons-syndrom
Sykdommer i nyre og urinveier Ikke kjent:	Krystalluri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Vanlige: Sjeldne:	Hodepine, nedsatt appetitt, søvnløshet, svimmelhet, søvnighet Allergiske reaksjoner (feber, hovne slimhinner, anafylaksi, leddsmerter).
Endokrine sykdommer Sjeldne:	Hypofosfatemi
Sykdommer i lever og galleveier Sjeldne:	Forhøyede leverfunksjonsverdier, leversvikt

Pediatrisk populasjon

I tillegg har infeksjoner i de øvre luftveier ofte blitt observert hos barn, men sammenheng med behandlingen er ikke sannsynlig.

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

I et klinisk program opplevde pasienter med utilsiktet overdosering av felbamat (doser fra 4000 til 12000 mg/dag) gitt som en del av tilleggsterapi eller som monoterapi, bivirkninger som var milde til moderate i alvorlighetsgrad. Disse inkluderte svimmelhet, forstoppelse, purpura, hodepine, kvalme, brekninger, vektreduksjon, feber, mellomørebetennelse, søvnighet og mild takykardi (100 slag pr. min.).

Overdose opp til 40 gram felbamat har blitt rapportert. De aller fleste av pasientene ble fullstendig restituert. Bivirkninger inkluderte ataksi, nystagmus, diplopi, agitasjon, krystalluri eller koma. Dødsfall har blitt rapportert hos pasienter som tok overdoser av flere midler, inkludert felbamat.

Ved overdosering, skal generelle støttetiltak igangsettes. Det er ikke kjent om felbamat er dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, ATC kode: N03A X10

Farmakodynamisk effekt: Antikonvulsiva.

Felbamat er et kjemisk og farmakologisk nytt antiepileptikum. Det er et dikarbat som er strukturelt forskjellig fra andre kjente karbamater.

Virkningsmekanisme

Felbamats nøyaktige virkningsmekanisme er ikke kjent. Påvist effekt i dyremodeller med induerte kramper tyder på at glutamatreseptoren er involvert. Disse studiene indikerer at felbamat utøver sin effekt ved at krampeterskelen økes og at spredning av krampene forhindres. Antikonvulsiv effekt av felbamat motvirkes signifikant av α_1 -antagonister, hvilket tyder på interaksjon med det noradrenerge systemet.

Reseptorbindingsstudier *in vitro* indikerer at felbamat har svak eller ingen hemmende effekt på GABA-reseptorbinding og benzodiazepinreseptorbinding. I tillegg hadde felbamat ingen eksitotoksiske effekter og motvirket ikke de neurotoksiske effekter av NMDA, kainat eller quisqualat *in vitro*, noe som indikerer at felbamat ikke er en NMDA antagonist.

I prekliniske farmakologiske studier ble den antikonvulsive aktiviteten til felbamat vist ved hjelp av flere ulike anfallsmodeller. Felbamat er effektivt i både "mouse maximal electroshock" og subkutane petylentetrazol anfallstester. Felbamat er også effektiv mot både pikrotoksin- og bicucullininduserte anfall. Felbamats effekt i kjemiske og "maximal electroshock"-induserte anfallsmodeller tyder på at legemidlet virker antiepileptisk ved å heve anfallsterskelen og ved å forhindre anfallsspredning.

Klinisk effekt og sikkerhet

Felbamat var effektiv i fem kontrollerte studier på pasienter med partiell epilepsi med og uten sekundær generalisering, og i en studie på Lennox-Gastaut syndrom. Den sistnevnte studien inkluderte pasienter med atoniske anfall, atypiske absensanfall og generaliserte tonisk-kloniske anfall. Resultater fra studien, som prøvde ut doser på opp til 45 mg/kg/dag eller 3600 mg/dag, viste en sammenheng mellom plasmakonsentrasjon og anfallskontroll.

Felbamat ble administrert som enkeltdoser på opp til 1200 mg eller flerdoser på 200 til 600 mg to ganger daglig i inntil 28 dager til friske, frivillige. Til personer med epilepsi (partielle anfall) ble det gitt flerdoser på 800 og 1200 mg to ganger daglig i inntil henholdsvis 28 dager og 6 uker. Disse studiene viste ingen klinisk signifikante bivirkninger på noen av de store kroppssystemene, inkludert CNS, kardiovaskulært, hematopoetisk, renalt, hepatisk eller respiratorisk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Felbamat absorberes nesten fullstendig (minst 90 %). Måltider påvirker ikke absorpsjonen i vesentlig grad.

Biotransformasjon

Basert på AUC-beregninger ble mer enn 85 % av plasmaradioaktiviteten assosiert med uendret felbamat. I tillegg til uendret felbamat, ble følgende metabolitter identifisert i human urin: p-hydroksyfelbamat, 2-hydroksyfelbamat, monokarbatderivater av felbamat og polare metabolitter av felbamat (inkludert felbamatkonjugater).

I enkelt- og flerdosestudier på friske individer og epileptiske pasienter, varierte tiden til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) fra 2 til 6 timer etter dosering. Den terminale eliminasjonshalveringstiden av felbamat var fra 15 til 23 timer.

Peroralt inntak av enkelt- eller flerdoser felbamat hos friske menn og pasienter med epilepsi, viste lineær farmakokinetikk ved doser opp til 3600 mg per dag, med doselineære økninger i AUC og C_{max} .

Distribusjon

Felbamat og dets metabolitter krysser blod-hjerne-barrieren. Felbamat er 22 % til 25 % reversibelt bundet til humane plasmaproteiner, primært albumin.

Eliminasjon

Etter oral administrering av ^{14}C felbamat til friske menn, ble cirka 90 % av hver dose gjenfunnet i urinen og mindre enn 5 % i feces.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

En farmakokinetisk enkeltdosestudie viste at clearance og ekskresjon av felbamat sank og halveringstiden økte med graden av nedsatt nyrefunksjon. Felbamateksponeringen (som AUC) økte med cirka 100 % hos pasienter med en kreatininclearance < 50 ml/min sammenlignet med kontrollgruppen (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Felbamat gir nedsatt vekt og overlevelse hos foster og den nyfødte som vist ved postimplantasjonstap eller neonatal dødelighet. Teratogenitet ble ikke vist i dyrestudier på rotter og kaniner.

Undersøkelser på akutt toksisitet ble utført på mus (p.o.; i.p.), rotter (p.o.; i.p.) og hunder (p.o.). Den orale LD_{50} var på mer enn 5 g/kg for mus og rotter og mer enn 2 g/kg for hunder. Toksisitetsmønsteret var hovedsakelig karakterisert ved ptosis, ataksi, tremor, redusert aktivitet og redusert muskeltonus.

I dyrestudier med opp til ett års varighet for å kartlegge sikkerhet, ble det observert forandringer i rottelever pga. induksjon av legemiddelmetaboliserende enzymer. I to-årige studier på rotter og mus var det ingen økning i benigne, maligne eller total forekomst av tumorer. En økt forekomst av interstitiale tumorer i testiklene hos hannrotter etter høydosering ble observert. Forekomsten av denne typen tumor hos rotter er ikke uvanlig, men interstitiale celletumorer i testiklene forekommer sjeldent hos mennesker. Relevansen av disse funnene med hensyn til risikovurdering for mennesker, er usikker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pregelatinisert stivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat, magnesiumstearat.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning á 100 tabletter

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENUMMER

8224

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. august 1996
Dato for siste fornyelse: 23. august 2001

10. OPPDATERINGSDATO

02.09.2021