

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för patienter med en första episod av svår C.difficile-infektion (CDI) och för patienter med en första återkommande svår CDI.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

DIFICLIR 200 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg fidaxomicin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Kapselformad 14 mm tablett, vit till benvit färg, märkt med "FDX" på ena sidan och "200" på den andra sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

DIFICLIR filmdragerade tabletter är indicerade för behandling av *Clostridioides difficile*-infektion (CDI) även känd som *C. difficile*-associerad diarré (CDAD) hos vuxna och barn som väger minst 12,5 kg (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer rörande användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Standarddosering

Den rekommenderade dosen är 200 mg (1 tablett) 2 gånger dagligen (var 12:e timme) i 10 dagar (se avsnitt 5.1).

DIFICLIR 40 mg/ml granulat till oral suspension kan användas till vuxna patienter med svårigheter att svälja tabletter.

Förlängd pulsdosering

Fidaxomicin 200 mg tabletter administreras två gånger dagligen under dag 1-5 (inget tablettintag dag 6), sedan en gång dagligen varannan dag under dagarna 7-25 (se avsnitt 5.1).

Om en dos har glömts, ska den missade dosen tas så snart som möjligt eller, om det nästan är dags för nästa dos, ska tabletten hoppas över helt.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Dosjustering anses inte nödvändig (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering anses inte nödvändig. På grund av begränsade kliniska data för denna patientgrupp, bör fidaxomicin användas med försiktighet till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering anses inte nödvändig. På grund av begränsade kliniska data för denna patientgrupp, bör fidaxomicin användas med försiktighet till patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Den rekommenderade dosen för barn som väger minst 12,5 kg är 200 mg 2 gånger dagligen (var 12:e timme) i 10 dagar, med användning av filmdragerade tabletter eller granulat till oral suspension.

Reducerade doser rekommenderas för patienter med en kroppsvikt under 12,5 kg. Se produktresumé för DIFICLIR 40 mg/ml granulat till oral suspension.

Administreringsätt

DIFICLIR är avsedd för oral användning.

De filmdragerade tabletterna ska administreras hela tillsammans med vatten.

De kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner inklusive svår angioödem, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Om allvarlig allergisk reaktion uppstår under behandling med fidaxomicin, ska behandling med läkemedlet avbrytas och lämpliga åtgärder vidtagas.

Några av patienterna med överkänslighetsreaktioner har rapporterat en historik med allergi mot makrolider. Fidaxomicin ska användas med försiktighet hos patienter med känd allergi mot makrolider.

Nedsatt njur- och leverfunktion

På grund av begränsade kliniska data bör fidaxomicin användas med försiktighet till patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pseudomembranös kolit, fulminant eller livshotande CDI

På grund av begränsade kliniska data bör fidaxomicin användas med försiktighet till patienter med pseudomembranös kolit, fulminant eller livshotande CDI.

Samtidig administrering av potenta P-glykoproteinhämmare

Samtidig administrering av potenta P-glykoproteinhämmare, t.ex. ciklosporin, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, verapamil, dronedaron och amiodaron, rekommenderas inte (se avsnitt 4.5 och 5.2). Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av potenta P-glykoproteinhämmare.

Pediatrik population

Endast en pediatrik patient under 6 månader har exponerats för fidaxomicin i kliniska studier. Patienter under 6 månader bör därför behandlas med försiktighet.

Test för *C. difficile*-kolonisering eller -toxin rekommenderas inte till barn som är yngre än ett år på grund av hög asymtomatisk kolonisering, om inte svår diarré förekommer hos spädbarn med riskfaktorer för stasis som Hirschsprungs sjukdom, opererad analatresi eller andra allvarliga motilitetsstörningar. Alternativ etiologi bör alltid sökas och *C. difficile*-enterokolit bekräftas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av P-gp hämmare på fidaxomicin

Fidaxomicin är ett P-gp substrat. Samtidig administrering av engångsdoser av P-gp-hämmaren ciklosporin A och fidaxomicin till friska frivilliga gav en 4- respektive 2-faldig ökning av C_{max} respektive AUC för fidaxomicin och en 9,5- respektive 4-faldig ökning av C_{max} respektive AUC för den aktiva huvudmetaboliten OP-1118. Eftersom den kliniska relevansen av denna exponeringsökning är oklar, rekommenderas inte samtidig administrering av potenta P-gp-hämmare, såsom ciklosporin, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, verapamil, dronedaron och amiodaron (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Effekt av fidaxomicin på P-gp substrat

Fidaxomicin kan vara en mild till måttlig hämmare av intestinalt P-gp.

Fidaxomicin (200 mg två gånger dagligen) hade en liten men ingen klinisk relevant effekt på digoxinexponering. Däremot kan en större effekt på P-gp-substrat som har en lägre biotillgänglighet och är mer känsliga för hämning av intestinalt P-gp, såsom dabigatranetexilat, inte uteslutas.

Effekt av fidaxomicin på andra transportörer

Fidaxomicin har ingen klinisk signifikant effekt vid exponeringen av rosuvastatin, ett substrat för transportörerna OATP2B1 och BCRP. Samtidig administrering av 200 mg fidaxomicin två gånger dagligen med en engångsdos av 10 mg rosuvastatin till friska försökspersoner, hade ingen klinisk signifikant effekt på AUC_{inf} för rosuvastatin.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data från användning av fidaxomicin hos gravida kvinnor. Djurstudier visade inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av fidaxomicin under graviditet.

Amning

Det är okänt om fidaxomicin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Även om inga effekter på ammade nyfödda /spädbarn förväntas, eftersom fidaxomicins systemiska exponering är låg, kan risker för barnen inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om att antingen avbryta amningen eller avbryta/avstå från fidaxomicin-behandlingen, med hänsyn tagen till nyttan av amningen för barnet och nyttan av behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Fidaxomicin hade inga effekter på fertilitet, när detta utvärderades i råttstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

DIFICLIR har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är kräkning (1,2 %), illamående (2,7 %) och förstoppning (1,2 %).

Tabell över biverkningar

Tabell 1 visar biverkningar i samband med administrering av fidaxomicin 2 gånger dagligen för behandling av *C. difficile*-infektion, rapporterade hos minst två patienter, presenterat enligt klassificering av organsystem.

Biverkningsfrekvenserna definieras på följande sätt: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningar efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar

| Klassificering av organsystem enligt MedDRA | Vanliga | Mindre vanliga | Ingen känd frekvens |
|---|---------|------------------|--|
| Immunsystemet | | hudutslag, klåda | allergiska reaktioner (angi oödem, dyspné) |

| | | | |
|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|--|
| Metabolism och nutrition | | minskad aptit | |
| Centrala och perifera nervsystemet | | yrsel, huvudvärk, dysgeusi | |
| Magtarmkanalen | kräkning, illamående, förstoppning | bukspänningar, flatulens, muntorrhet | |

Beskrivning av utvalda biverkningar

Akuta överkänslighetsreaktioner såsom angioödem och dyspné, har rapporterats efter marknadsintroduktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av fidaxomicin har utvärderats hos 136 patienter i åldrarna nyfödda till < 18 år. Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningarna hos barn förväntas vara desamma som hos vuxna. Utöver de biverkningar som är presenterade i tabell 1 så rapporterades två fall av urtikaria.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Inga biverkningar för akut överdosering har rapporterats under kliniska studier eller efter marknadsintroduktion. Dock kan potentiella biverkningar inte uteslutas och allmänna stödåtgärder rekommenderas.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidiarroika, medel vid intestinala infektioner och inflammationer, antibiotika, ATC-kod: A07AA12

Verkningsmekanism

Fidaxomicin är ett antibiotikum som tillhör klassen makrocycliska antibakteriella medel. Fidaxomicin är en baktericid substans som hämmar RNA-syntesen genom bakteriellt RNA-polymeras. Det interfererar med RNA-polymeras på ett annat bindningsställe än rifamycins. Hämning av RNA-polymeras hos *Clostridium* sker vid en 20-faldigt lägre koncentration än för *E. coli* (1 µM jämfört med 20 µM), vilket delvis förklarar den betydande specificitet som fidaxomicins aktivitet har.

Fidaxomicin har visats hämma *C. difficile* sporulering *in vitro*.

Farmakokinetiskt/Farmakodynamiskt (PK/PD) förhållande

Fidaxomicin är ett lokalt verkande läkemedel. I och med att fidaxomicin verkar lokalt i tarmen, kan systemiska farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden inte fastställas. *In vitro*-data visar dock att fidaxomicin har tidsberoende baktericid aktivitet och tyder på att tid över MIC skulle vara den parameter som bäst predicerar klinisk effekt.

Brytpunkter

Fidaxomicin är ett lokalt verkande läkemedel, som inte kan användas för att behandla systemiska infektioner. Det är därför inte relevant att fastställa kliniska brytpunkter. Den epidemiologiska brytpunkten för fidaxomicin och *C. difficile*, som skiljer vildtypspopulationen från isolat med förvärvade resistensgenskaper, är $\geq 1,0$ mg/l.

Antimikrobiellt spektrum

Fidaxomicin är ett antimikrobiellt läkemedel med smalt spektrum, som har baktericid aktivitet mot *C. difficile*. Fidaxomicin har ett MIC₉₀ på 0,25 mg/l med avseende på *C. difficile* och dess huvudmetabolit, OP-1118, har ett MIC₉₀ på 8 mg/l. Gramnegativa organismer är väsentligen inte känsliga för fidaxomicin.

Effekt på tarmfloran

Studier har visat att fidaxomicinbehandling inte påverkade koncentrationerna av *Bacteroides* eller andra viktiga komponenter i den mikrobiologiska floran i faeces hos CDI-patienter.

Resistensmekanism

Det finns inga kända mobila genetiska element för överföring av fidaxomycinresistens. Någon korsresistens mot andra antibiotikaklasser, inklusive β -laktamer, makrolider, metronidazol, kinoloner, rifampicin och vankomycin, har inte heller upptäckts. Specifika mutationer av RNA-polymeras har associerats med minskad känslighet för fidaxomicin.

Klinisk effekt hos vuxna

Effekten av fidaxomicin utvärderades i två pivotala, randomiserade, dubbelblindade fas 3 studier (studie 003 och 004). Fidaxomicin jämfördes med oralt administrerat vankomycin. Det primära effektmåttet var klinisk bot utvärderat efter 12 dagar.

Non-inferiority av fidaxomicin som jämfördes med vankomycin visades i båda studierna (se tabell 2).

Tabell 2: Kombinerade resultat av studie 003 och 004

| Per Protokoll (PP) | Fidaxomicin (200 mg två gånger dagligen i 10 dagar) | Vankomycin (125 mg fyra gånger dagligen i 10 dagar) | 95 % Konfidens-intervall |
|-----------------------------------|---|---|--------------------------|
| Klinisk bot | 91,9 % (442/481 patienter) | 90,2 % (467/518 patienter) | (-1,8, 5,3) |
| modifierad Intent-to-Treat (mITT) | Fidaxomicin (200 mg två gånger dagligen) | Vankomycin (125 mg fyra gånger dagligen) | 95 % Konfidens-intervall |
| Klinisk bot | 87,9 % (474/539 patienter) | 86,2% (488/566 patienter) | (-2,3, 5,7) |

*för behandlingsskillnad

Frekvensen av återfall under 30 dagar efter behandling bedömdes som sekundärt effektmått. Återfallsfrekvensen (inklusive recidiv) var signifikant lägre med fidaxomicin (14,1 % gentemot 26,0 % med ett 95 % KI på [-16,8 %, -6,8 %]). Dessa studier hade dock inte en prospektiv design för att kunna bevisa prevention av ny infektion med en ny stam.

Beskrivning av patientpopulationer under de pivotala kliniska prövningarna hos vuxna

I de två pivotala kliniska studierna på patienter med CDI, var 47,9 % (479/999) av patienterna (per protokoll population) ≥ 65 år och 27,5 % (275/999) av patienterna behandlades samtidigt med antibiotika under studieperioden. Tjugofyra procent av patienterna uppfyllde minst ett av följande tre kriterier vid baseline för allvarlighetsgrad: kroppstemperatur > 38.5 °C, leukocytantal $> 15\,000$ eller kreatininvärde $\geq 1,5$ mg/dl. Patienter med fulminant kolit och patienter med multipla episoder (definierat som mer än en tidigare episod under de senaste 3 månaderna) av CDI, uteslöts ur studierna.

Studier med förlängd puls-fidaxomicin-dosering (EXTEND)

EXTEND var en randomiserad, oblindad studie som jämförde förlängd puls fidaxomicin dos med oralt administrerad vankomycin. Det primära effektmåttet bibehållen klinisk bot 30 dagar efter avslutad behandling (dag 55 för fidaxomicin, dag 40 för vankomycin). Den bibehållna kliniska boten 30 dagar efter avslutad behandling var signifikant högre för fidaxomicin jämfört med vankomycin (se tabell 3).

Tabell 3: Resultat av EXTEND studien

| modifierad Intent-to-Treat (mITT) | Fidaxomicin (200 mg två gånger dagligen i 5 dagar därefter 200 mg varannan dag) | Vankomycin (125 mg fyra gånger dagligen i 10 dagar) | 95 % Konfidens-intervall* |
|--|---|---|---------------------------|
| Klinisk bot 30 dagar efter avslutad behandling | 70,1 % (124/177 patienter) | 59,2 % (106/179 patienter) | (1,0, 20,7) |

*för behandlingsskillnad

Beskrivning av patientpopulationen i studien med förlängd puls-fidaxomicin-dosering

Studien genomfördes med vuxna i åldern 60 år och äldre. Medianåldern för patienterna var 75. 72 % (257/356) fick andra antibiotika under de senaste 90 dagarna. 36,5 % hade en allvarlig infektion.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av fidaxomicin hos pediatrika patienter i åldrarna nyfödda till < 18 år utvärderades i en multicenter, prövarblindad, randomiserad, parallellgrupps-studie där 148 patienter randomiserades till antingen fidaxomicin eller vankomycin i förhållandet 2:1. Totalt randomiserades 30, 49, 40 och 29 patienter i åldersgrupperna nyfödda till < 2 år, 2 till < 6 år, 6 till < 12 år respektive 12 till < 18 år. Andelen med bekräftad klinisk respons 2 dagar efter avslutad behandling var jämförbar mellan grupperna (77,6 % i fidaxomicingruppen och 70,5 % i vankomycingruppen, med en justerad skillnad mellan grupperna på 7,5 procentenheter och 95 % KI för skillnaden på [-7,4, 23,9]). Antalet återfall 30 dagar efter avslutad behandling var numeriskt räknat lägre med fidamoxicin (11,8 % jämfört med 29,0 %), men skillnaden är inte statistiskt signifikant (justerad skillnad på -15,8 procentenheter och 95 % KI för skillnaden på [-34,5, 0,5]). Båda behandlingarna hade liknande säkerhetsprofil.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biotillgängligheten hos människa är inte känd. Hos friska vuxna är C_{\max} cirka 9,88 ng/ml och AUC_{0-t} är 69,5 ng-h/ml efter administrering av 200 mg fidaxomicin, med ett T_{\max} på 1,75 timmar. Hos CDI-patienter brukar de genomsnittliga maximala plasmanivåerna av fidaxomicin och dess huvudmetabolit OP-1118 vara 2 till 6 gånger högre än hos friska vuxna. Det förekom endast mycket begränsad ackumulering av fidaxomicin och OP-1118 i plasma efter administrering av 200 mg fidaxomicin var 12:e timme i 10 dagar.

C_{\max} för fidaxomicin och OP-1118 i plasma var 22 % respektive 33 % lägre efter en fettrik måltid, jämfört med vid fasta, men exponeringsgraden (AUC_{0-t}) var likvärdig.

Fidaxomicin och metaboliten OP-1118 är P-gp substrat.

In vitro studier har visat att fidaxomicin och metaboliten OP-1118 är hämmare av transportörerna BCRP, MRP2 och OATP2B1, men de har inte påvisats vara substrat. Under klinisk användning, har fidaxomicin ingen klinisk relevant effekt på exponeringen av rosuvastatin, ett substrat för QATP2B1 och BCRP (se avsnitt 4.5). Den kliniska relevansen av MRP2-inhibition är ännu inte känd.

Distribution

Distributionsvolymen hos människa är inte känd, beroende på den mycket begränsade absorptionen av fidaxomicin.

Metabolism

Någon omfattande analys av metaboliter i plasma har inte utförts, på grund av den låga systemiska absorptionen av fidaxomicin. En huvudmetabolit, OP-1118, bildas genom hydrolys av isobutyrylestern. *In vitro*-metabolismstudier har visat att bildningen av OP-1118 inte är beroende av CYP450-enzymerna. Metaboliten uppvisar också antimikrobiell aktivitet (se avsnitt 5.1).

Fidaxomicin varken inducerar eller hämmar CYP450-enzymerna *in vitro*.

Eliminering

Efter en engångsdos om 200 mg fidaxomicin återfanns huvuddelen av den administrerade dosen (över 92 %) i faeces som fidaxomicin eller dess metabolit OP-1118 (66 %). De huvudsakliga elimineringsvägarna för systemiskt tillgängligt fidaxomicin har inte karaktäriserats. Eliminering via urinen är försumbar (< 1 %). Endast mycket låga halter av OP-1118 och inget fidaxomicin kunde detekteras i urin hos människa. Fidaxomicins halveringstid är cirka 8–10 timmar.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Plasmanivåerna verkar vara förhöjda hos äldre (ålder ≥ 65 år). Nivåerna av fidaxomicin och OP-1118 var ungefär två gånger högre hos patienter ≥ 65 år jämfört med patienter < 65 år. Denna skillnad anses inte vara kliniskt relevant.

Pediatrik population

Vid 1 till 5 timmar efter administrering av filmdragerade tabletter var de skattade plasmanivåerna (medelvärde [standardavvikelse]) hos de pediatrika patienterna från 6 till < 18 år 48,53 (69,85) ng/ml respektive 143,63 (286,31) ng/ml för fidaxomicin och dess huvudmetabolit OP-1118.

Inflammatorisk tarmsjukdom

Data från en oblandad, enarmad studie på vuxna CDI patienter med samtidig inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), indikerade inga större skillnader i plasmakoncentrationer av fidaxomicin eller av dess huvudmetabolit OP-1118, hos patienter med IBD jämfört med patienter utan IBD i andra studier. Den maximala plasmanivån för fidaxomicin och OP-1118 hos CDI patienter med samtidig IBD, var inom intervallet av de nivåer funna hos CDI patienter utan IBD.

Leversjukdom

Begränsade data från vuxna patienter med kronisk aktiv levercirros i anamnesen i fas 3-studierna, visade att medianplasmanivåerna för fidaxomicin och OP-1118 kan vara cirka två respektive tre gånger högre hos dessa patienter jämfört med icke-cirrotiska patienter.

Njursjukdom

Begränsade data från vuxna patienter tyder på att det inte föreligger någon större skillnad i plasmakoncentration för fidaxomicin eller OP-1118 mellan patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) och patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance ≥ 50 ml/min).

Kön, vikt och etnisk härkomst

Begränsade data tyder på att kön, vikt och etnisk härkomst inte har något större inflytande på plasmakoncentrationen av fidaxomicin eller OP-1118.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktions- och fertilitetsparametrar visade inga statistiskt signifikanta skillnader hos råttor som behandlats med fidaxomicin i doser upp till 6,3 mg/kg/dag (intravenös).

Inga målorgan för toxicitet identifierades i studier på juvenila djur, och inga viktiga potentiella risker har identifierats i de icke-kliniska studierna som kan vara relevanta för barn.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin
Pregelatiniserad majsstärkelse
Hydroxipropylcellulosa
Butylhydroxitoluen
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat

Dragering:

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)

Talk
Polyetylenglykol
Lecitin (soja)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 x 1 filmdragerade tabletter i perforerade alu/alu-endosblister.

20 x 1 filmdragerade tabletter i perforerade alu/alu-endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfeldern
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/733/003-004

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 05 december 2011

Förnyat godkännande: 22 augusti 2016

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12/2023