

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pletal 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 100 mg cilostazol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Vita, runda, platta tabletter märkta med "OG30" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pletal används för att förlänga den maximala och smärtfria gångsträckan för patienter med claudicatio intermittens (fönstertittarsjuka) vilka inte lider av smärta i vila och som inte uppvisar tecken på perifer vävnadsnekros (perifer artärsjukdom Fontaine stadium II).

4.2 Dosering och administreringsätt

Den rekommenderade dosen cilostazol är 100 mg två gånger dagligen. Cilostazol bör tas 30 minuter före, eller två timmar efter, frukost och middag. Intag av cilostazol tillsammans med måltid har visat sig öka de maximala plasmakoncentrationerna (C_{max}) av cilostazol, vilket kan leda till en ökad förekomst av biverkningar.

Behandling under 16-24 veckor kan resultera i en förbättring av gångsträckan. En viss effekt kan observeras efter 4-12 veckors behandling.

Om cilostazol inte visat effekt efter sex månaders behandling bör andra behandlingsalternativ övervägas.

Äldre personer

Det finns inga särskilda doseringsrekommendationer för äldre.

Barn

Det finns ingen erfarenhet från barn avseende säkerhet och effekt.

Nedsatt njurfunktion

Doseringen behöver inte justeras för patienter med kreatininclearance >25 ml/min. Cilostazol är kontraindicerat hos patienter med kreatininclearance ≤25 ml/min.

Nedsatt leverfunktion

Doseringen behöver inte justeras för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Det finns inga erfarenheter från patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion. Eftersom cilostazol i stor

utsträckning metaboliseras av leverenzymerna, är det kontraindicerat hos patienter med måttlig eller svår nedsättning av leverfunktionen.

4.3 Kontraindikationer

- Känd överkänslighet mot cilostazol eller mot något hjälpämne
- Svårt nedsatt njurfunktion: kreatininclearance \leq 25 ml/min
- Måttlig eller svår nedsättning av leverfunktionen
- Hjärtsvikt
- Graviditet
- Patienter med känd blödningsbenägenhet (t.ex. blödande magsår, nyligen (inom sex månader) inträffad hemorragisk stroke, proliferativ diabetisk retinopati, dåligt kontrollerat högt blodtryck)
- Patienter med ventrikeltakykardi, ventrikelflimmer eller multifokala VES, även om de behandlas framgångsrikt medikamentellt, samt hos patienter med förlängt QTc-intervall

4.4 Varningar och försiktighet

Patienten bör instrueras att rapportera ökad förekomst av blåmärken eller andra blödningar. I händelse av retinala blödningar skall cilostazolbehandlingen stoppas. Se även avsnitt 4.3 *Kontraindikationer* och 4.5 *Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner*.

Till följd av den trombocytagerationshämmande effekten av cilostazol är det möjligt att en ökad blödningsrisk kan förekomma i samband med kirurgiskt ingrepp (även vid mindre invasiva ingrepp som t.ex. tandextraktion). Om en patient skall genomgå elektiv kirurgi, och trombocythämmande behandling inte är nödvändig, skall cilostazol sättas ut 5 dagar före ingreppet.

Sällsynta eller mycket sällsynta fall har rapporterats av hematologiska abnormaliteter, inkl. trombocytopeni, leukopeni, agranulocytos, pancytopeni och aplastisk anemi (se avsnitt 4.8). De flesta patienterna återhämtade sig när cilostazol sattes ut. För vissa fall av pancytopeni och aplastisk anemi var utgången dödlig.

Patienterna bör instrueras att förutom blödningsbenägenhet och blåmärkesbildning omedelbart rapportera in andra tecken som kan tyda på tidig utveckling av bloddyskrasi, t.ex. feber och halsont. En fullständig blodräkning bör utföras vid misstanke om infektion eller om det finns andra kliniska tecken på bloddyskrasi. Cilostazol måste sättas ut omedelbart om det finns kliniska eller laboratoriebevis på hematologiska abnormaliteter.

Försiktighet rekommenderas när cilostazol ges tillsammans med hämmare eller inducerare av CYP3A4 och CYP2C19 samt CYP3A4-substrat. Se sektion 4.5 *Interaktioner* för ytterligare information.

Försiktighet rekommenderas vid förskrivning av cilostazol till patienter med supraventrikulära eller ventrikulära extrasystolier och förmaksflimmer eller förmaksfladder.

Försiktighet krävs vid samtidig administrering av cilostazol med något annat läkemedel som kan minska blodtrycket p.g.a. möjligheten av att det kan uppstå en additiv hypotensiv effekt med reflextakykardi. Se även avsnitt 4.8 *Biverkningar*.

Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av cilostazol med något annat läkemedel som inhiberar trombocytagereringen. Se avsnitt 4.5 *Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner*.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inhibitorer av trombocytagerering

Cilostazol är en PDE III-inhibitor med antitrombocytaktivitet. En klinisk studie av friska patienter som fick cilostazol 150 mg två gånger dagligen under fem dagar resulterade inte i någon förlängd blödningstid.

Acetylsalicylsyra

Kortvarig (≤ 4 dagar) samtidig administrering av acetylsalicylsyra med cilostazol gav en 23-25% ökning av inhiberingen av ADP-inducerad *ex vivo* trombocyttaggregering vid jämförelse med enbart acetylsalicylsyra. Det fanns ingen tydligt ökad blödningsbenägenhet hos patienter som fick cilostazol och acetylsalicylsyra jämfört med patienter som fick placebo och motsvarande doser acetylsalicylsyra.

Klopidogrel och andra trombocyttaggregationshämmare

Samtidig administrering av cilostazol och klopidogrel hade ingen effekt på trombocyträkningen, protrombintiden (PT) eller aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT). I en klinisk studie med friska deltagare förlängdes blödningstiden på grund av klopidogrel enbart och samtidig administrering med cilostazol resulterade inte i en signifikant tilläggs effekt på blödningstiden. Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av cilostazol med något annat läkemedel som inhiberar trombocyttaggregeringen. Blödningstiderna bör bevakas med jämna intervall. Särskild uppmärksamhet bör ägnas patienter som får multipla antitrombocytbehandlingar.

Oral antikoagulantia likt warfarin

I en klinisk studie med singeldoser observerades ingen inhibering av metabolismen av warfarin eller någon effekt på koaguleringsparametrarna (PT, aPTT, blödningstid). Emellertid rekommenderas försiktighet för patienter som ordinerar både cilostazol och antikoagulantia, och frekvent övervakning krävs för att reducera risken för blödningar.

Cytokrom P-450 (CYP) enzyminhibitorer

Cilostazol metaboliseras i hög grad av CYP-enzym, i synnerhet CYP3A4 och CYP2C19 samt i mindre utsträckning CYP1A2. Dehydro-metaboliten som är 4-7 gånger så potent som cilostazol i att inhibera trombocyttaggregeration förefaller huvudsakligen bildas via CYP3A4. 4'-trans-hydroxy-metaboliten som är 1/5 så potent som cilostazol förefaller bildas primärt via CYP2C19. Läkemedel som hämmar CYP3A4 (t.ex. vissa makrolider,azole anti-fungala läkemedel, proteas inhibitorer) eller CYP2C19 (som protonpumpshämmare) skulle kunna öka effekten av cilostazol och därmed även dess biverkningar. En dosreduktion till 50 mg två gånger dagligen bör övervägas.

Administrering av 100 mg cilostazol på dag 7 av dosering med erytromycin (en moderat hämmare av CYP3A4) 500 mg tre gånger dagligen resulterade i en ökning av AUC för cilostazol med 74%, följt av en minskning med 24% av AUC för dehydro-metaboliten samt märkbara öknningar av AUC för 4'-trans-hydroxy-metaboliten.

Samtidig administrering av en singeldos av ketoconazol (en kraftig hämmare av CYP3A4) 400 mg och cilostazol 100 mg resulterade i en ökning med 117 % av AUC för cilostazol, åtföljd av en minskning med 15% av AUC för dehydro-metaboliten och en ökning med 87 % av AUC för 4'-trans-hydroxy-metaboliten. Detta ökade slutligen den totala farmakologiska aktiviteten med 32% jämfört med enbart cilostazol.

Administration av 100 mg cilostazol 2 gånger dagligen tillsammans med diltiazem (en hämmare av CYP3A4) 180mg en gång dagligen resulterade i en ökning av AUC för cilostazol med 44%. Samtidig administrering påverkade inte exponeringen för dehydro-metaboliten men det förelåg en ökning med 40% av AUC för 4'-trans-hydroxy-metaboliten. Hos patienter i kliniska studier visade en samtidig användning av diltiazem en ökning av AUC för cilostazol med 53%.

Administrering av en singeldos på 100 mg cilostazol med 240 ml grapefruktjuice (en hämmare av intestinal CYP3A4) hade ingen märkbar effekt på farmakokinetiken hos cilostazol.

Administrering av en singeldos på 100 mg cilostazol på sjunde dagen av omeprazolbehandling (en hämmare av CYP2C19) 40 mg en gång om dagen ökade AUC för cilostazol med 26% åtföljd av en

ökning med 69% av AUC för dehydro- metaboliten och en minskning med 31% av AUC för 4'-trans hydroxy metaboliten. Detta ökade slutligen den totala farmakologiska aktiviteten med 42% jämfört med enbart cilostazol.

Cytokrom P-450 enzymsubstrat

Cilostazol har visats öka AUC för lovastatin (svag substrat för CYP3A4) och dess β -hydroxysyra med 70%. Försiktighet rekommenderas när cilostazol administreras tillsammans med CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt index (t.ex. cisaprid, halofantrin, pimoqid, ergot-derivat.) Försiktighet rekommenderas vid samtidig behandling med simvastatin.

Cytokrom P-450 enzym inducerare

Det har inte utvärderats hur farmakokinetiken för cilostazol påverkas av CYP3A4- och CYP2C19 inducerare (rifampicin, carbamazepin, fenobarbital, johannesört). Den trombocythämmande effekten kan teoretiskt vara förändrad och bör monitoreras när cilostazol administreras tillsammans med CYP3A4- och CYP2C19 inducerare. I kliniska studier ökade rökning (som inducerar CYP1A2) plasmakoncentrationen av cilostazol med 18 %.

4.6 Gravitet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data på användning av cilostazol hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd. Cilostazol skall inte användas under graviditet.

Amning

I djurstudier har cilostazol visat sig passera över till bröstmjolk. Utsöndringen av cilostazol i bröstmjolk hos människa är okänd. Till följd av den potentiellt negativa effekten hos nyfödda som ammas av en behandlad mamma rekommenderas inte behandling med cilostazol under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cilostazol kan förorsaka yrsel och patienten bör varnas för att framföra och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska studier var huvudvärk ($i > 30\%$), diarré och förändrad avföring ($i > 15\%$ vardera). Dessa reaktioner var vanligen av mild till måttlig intensitet och lindrades ibland genom en minskad dos.

Ogynnsamma reaktioner rapporterade i kliniska prövningar och erfarenheter efter marknadsföring är inkluderade i tabellen nedan.

Frekvenserna är indelade enligt följande:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$

Vanliga $\geq 1/100, < 1/10$

Mindre vanliga $\geq 1/1,000, < 1/100$

Sällsynta $\geq 1/10,000, < 1/1000$

Mycket sällsynta $< 1/10,000$, ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Okänd (kan inte uppskattas från tillgänglig data).

Frekvenserna av ogynnsamma reaktioner observerade efter marknadsföring betraktas som okända (kan inte uppskattas av tillgänglig data).

Blodet- och lymfsystemet	Vanliga	Ekymos
--------------------------	---------	--------

	Mindre vanliga Sällsynta Okänd	Anemi Ökad blödningstid, trombocytemi Blödningstendens, trombocytopeni, granulocytopeni, agranulocytos, leukopeni, pancytopeni, aplastisk anemi
Immunsystemet	Mindre vanliga	Allergiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Vanliga Mindre vanliga Okänd	Ödem (perifert, ansikte) Hyperglycemi, Diabetes Mellitus Anorexi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Oro
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga Okänd	Huvudvärk Yrsel Sömnlöshet, onormala drömmar Paresis, hypestesi
Ögon	Okänd	Konjunktivit
Öron och balansorgan	Okänd	Tinnitus
Hjärtat	Vanliga Mindre vanliga	Hjärtklappning, Takykardi, Kärlkramp, Ventrikulära extrasystolier Hjärtinfarkt, förmaksflimmer, hjärtsvikt, supraventrikulär takykardi, Ventrikulär takykardi, Syncope
Blodkärl	Mindre vanliga Okänd	Ögon blödningar, epistaxis, gastrintestinal blödning, ospecificerad blödning, ortostatisk hypotension Rodnad, hypertension, hypotension, Blödningar (cerebrala, andningsvägar, lungor, muskler och subkutana)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga Mindre vanliga Okänd	Rinit, faryngit Dyspné, pneumoni, hosta Interstitiell pneumoni
Mag- tarmkanalen	Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga	Diarré, onormal avföring Illamående och kräkning, dyspepsi, gaser, buksmärtor Gastrit
Lever och gallvägar	Okänd	Hepatit, försämrad leverfunktion, gulsot
Hud och subkutan vävnad	Vanliga Okänd	Utslag, klåda Eksem, hudruptioner, Stevens- Johnson syndrom, toxisk epidermal Nekrolys, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Myalgi
Njurar och urinvägar	Sällsynta Okänd	Njursvikt, Försämrad njurfunktion Hematuri, ökad vattenkastningsfrekvens
Allmänna symtom och/eller symtom från administreringsstället	Vanliga Mindre vanliga Okänd	Bröstsmärtor, asteni Frossa Feber, illamående, smärta
Undersökningar	Okänd	Ökade urinsyrenivå,

En ökning av förekomsten av hjärtklappning och perifert ödem observerades när cilostazol kombinerades med andra vasodilatorer som förorsakar reflex takyardi, t.ex. dihydropyridin och kalciumkanalblockerare.

Den enda biverkan som resulterade i avbrott av behandlingen hos $\geq 3\%$ av de patienter som behandlades med cilostazol var huvudvärk. Andra orsaker till avbrott var hjärtklappning och diarré (båda 1,1%).

Cilostazol kan medföra en ökad risk för blödning, särskilt vid samtidig administrering av andra läkemedel med sådana effekter.

Risken för intraokulära blödningar kan vara högre hos patienter med diabetes.

4.9 Överdoser

Informationen om akut överdosering hos människa är begränsad. Tecken och symptom kan förväntas vara svår huvudvärk, diarré, takyardi och möjligen hjärtarrytmi. Patienterna bör observeras och få symptomatisk behandling. Mag-tarmkanalen bör tömmas genom framkallad kräkning eller lavemang, vilket som bedöms lämpligast.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antitrombotiska läkemedel, trombocyttaggregeringsinhibitor exkl. heparin. ATC-kod: B01A C

I de samlade resultaten från nio placebokontrollerade studier (där 1634 patienter exponerades för cilostazol), har det visats att cilostazol förbättrar gångsträckan. Bedömningarna baserades på förändringar av Absolute Claudication Distance (ACD, eller maximal gångsträcka) och Initial Claudication Distance (ICD, eller gångsträcka utan smärtor) vid test på löpband. Efter 24 veckors behandling med cilostazol 100 mg 2 gånger dagligen var den genomsnittliga ökningen i ACD mellan 60,4-129,1 meter, medan den genomsnittliga ökningen av ICD var mellan 47,3-93,6 meter.

En meta-analys baserad på viktade genomsnittliga skillnader över de nio studierna indikerade att det förelåg en signifikant, absolut och generell förbättring av den maximala gångsträckan (ACD) med 42 meter för cilostazol 100 mg 2 gånger dagligen utöver förbättring som sågs med placebo. Förändringen motsvarar en relativ förbättring med 100% jämfört mot placebo. Denna effekt syntes vara lägre hos diabetiker än hos icke-diabetiker.

Djurstudier har visat att cilostazol har vasodilaterande effekter och detta har demonstrerats i mindre studier på människa där blodflödet i anklarna mättes med pletysmografi med s.k. strain gauge. Cilostazol inhiberar också proliferationen i den glatta muskelcellen hos råttor och hos de glatta muskelcellerna hos människa *in vitro*, och inhiberar trombocytfrisläppningsreaktionen för trombocytdriverad tillväxtfaktor och PF-4 hos humantrombocyter.

Studier på djur och människa (*in vivo* och *ex vivo*) har visat att cilostazol förorsakar reversibel inhibering av trombocyttaggregeringen. Inhiberingen är verksamt mot ett spektrum av aggreganter (inkl. stress, arakidonsyra, kollagen, ADP och adrenalin). Hos människa föreligger inhiberingen i upp till 12 timmar och vid avbruten administrering av cilostazol inträffade återhämtning av aggregeringen inom 48-96 timmar, utan efterföljande hyperaggregabilitet. Effekter på cirkulerande plasmalipider har undersökts hos patienter som tog cilostazol. Efter 12 veckor, jämfört med placebo, gav cilostazol 100

mg två gånger dagligen upphov till en reduktion av triglycerider med 0,33 mmol/L (15%) och en ökning av HDL-kolesterol med 0,10 mmol/L (10%).

En randomiserad, dubbel-blind och placebokontrollerad fas IV- studie med fokus på mortalitet och säkerhet genomfördes för att utvärdera långtidseffekter av cilostazol. Totalt 1439 patienter, med claudicatio intermittens och utan hjärtsvikt, behandlades med cilostazol eller placebo i upp till tre år. Den observerade 36-månaders Kaplan Meier- analysen avseende mortalitet visade 5,6% (95% CI 2,8 till 8,4%) för cilostazol och 6,8% (95% CI 1,9- 11,5) för placebo. Mediantiden på studieläkemedlet uppgick till 18 månader. Långtidsbehandling med cilostazol väckte inte några säkerhetsfrågor.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vid upprepade doser av cilostazol 100 mg två gånger dagligen hos patienter med perifer vaskulär sjukdom uppnås steady state inom 4 dagar.

C_{max} för cilostazol och dess primära metaboliter ökar mindre än proportionellt med ökande doser. Emellertid ökar AUC för cilostazol och dess metaboliter ungefär proportionellt med dosen.

Halveringstiden för eliminering av cilostazol är 10,5 timmar. Det finns två huvudsakliga metaboliter, dehydrocilostazol och 4'-trans-hydroxy-cilostazol, av vilka båda har liknande effektiva halveringstider. Dehydro-metaboliten är 4-7 gånger aktivare som trombocytantiaggregant än cilostazol och 4'-trans-hydroxy-metaboliten är en femtedel så aktiv. Plasmakoncentrationerna (mätt med AUC) av dehydro och 4'-transhydroxy metaboliterna är ~41% och ~12% av cilostazolkoncentrationer.

Cilostazol elimineras främst genom metabolism och efterföljande utsöndring av metaboliter genom urinen. De primära isoenzymer som involveras i dess metabolism är cytokrom P-450 CYP3A4, i mindre omfattning, CYP2C19, och i än mindre omfattning CYP1A2.

Den primära elimineringsvägen är urinutsöndring (74%) med resterande del via avföringen. Ingen mätbar mängd oförändrad cilostazol utsöndras i urinen och mindre än 2% av dosen utsöndras som dehydro-cilostazol-metabolit. Ca 30% av dosen utsöndras i urinen som 4'-trans-hydroxy-metabolit. Resten utsöndras som metaboliter, varav ingen överskrider 5% av den totala utsöndringen.

Cilostazol är 95-98% proteinbundet, främst till albumin. Dehydro-metaboliten och 4'-transhydroxy-metaboliten är 97,4% resp. 66% proteinbundna.

Det finns inget bevis för att cilostazol inducerar hepatiska mikrosomala enzymer. Farmakokinetiken för cilostazol och dess metaboliter påverkades inte påtagligt av ålder eller kön hos friska patienter mellan 50-80 år gamla.

Hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning var den fria andelen cilostazol 27% högre och både C_{max} och AUC var 29% resp. 39% lägre än hos patienter med normal njurfunktion. C_{max} och AUC för dehydro-metaboliten var 41% resp. 47% lägre i hos patienter med svår njurrubbning jämfört med patienter med normal njurfunktion. C_{max} och AUC för 4'-trans-hydroxy-cilostazol var 173% och 209% större hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning. Läkemedlet bör inte ges till patienter med kreatininclearance <25ml/min (se avsnitt 4.3 *Kontraindikationer*).

Det finns inga data avseende patienter med moderat till svår nedsättning av leverfunktionen. Eftersom cilostazol till stor del metaboliseras av leverenzymer, bör läkemedlet inte användas av dessa patienter (se avsnitt 4.3 *Kontraindikationer*).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Cilostazol och flera av dess metaboliter är fosfodiesteras III hämmare som minskar nedbrytningen av cyklisk AMP, vilket resulterar i ökade nivåer av cAMP i olika vävnader som inkluderar trombocyter och blodkärl. Liksom andra positiva inotropa och vasodilaterande ämnen, framkallar cilostazol kardiovaskulära lesioner hos hundar. Sådana lesioner sågs inte hos råttor eller apor och betraktas som artspecifika. Undersökningar av QTc hos hundar och apor visade inte någon förlängning efter administrering av cilostazol eller dess metaboliter. Mutagenicitetsstudier var negativa i bakteriell genmutation, bakteriell DNA reparation, genmutation i däggdjurscell och hos mus *in vivo* benmärgskromosomal aberration. I *in vitro* tester gjorda på ovarialceller från kinesisk hamster gav cilostazol en svag, men signifikant, ökning av kromosom abberationsfrekvensen. Inga ovanliga neoplastiska resultat observerades i 2-års carcinogenicitets studier hos råttor med orala (dietära) doser upp till 500 mg/kg/dag och hos möss i doser upp till 1000 mg/kg/dag.

Hos råttor som fick läkemedlet under dräktighet minskade fostrets vikt. Dessutom noterades en ökning av foster med externa, viskerala och skeletala abnormaliteter vid höga dosnivåer. Vid lägre dosnivåer observerades förseningar i benbildningen. Exponering under den senare delen av dräktigheten resulterade i en ökad förekomst av missfall och lägre fostervikter. En ökad förekomst av försenad benbildning i bröstbenet hos kanin har observerats. Cilostazol skall inte ges till gravida kvinnor då erfarenhet saknas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse, mikrokristallin cellulosa, karmelloskalcium, hypromellos och magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger innehållande 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 och 168 tabletter samt sjukhusförpackningar med 70 (5x14) tabletter packade i PVC/aluminiumblister. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Hunton House
Highbridge Business Park
Oxford Road
Uxbridge
Middlesex, UB8 1HU

Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 25896

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2008-02-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2009-06-15