

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Elmogan 450 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 450 mg gemfibrozila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Filmsko obložene tablete so bele, podolgovate in bikonveksne.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Elmogan je indicirano kot dodatek k dieti in drugim nefarmakološkim načinom zdravljenja (npr. telesna aktivnost, zmanjšanje telesne mase) za:

- Zdravljenje hude hipertrigliceridemije z nizkimi ali neznižanimi ravnmi HDL holesterola.
- Zdravljenje mešane hiperlipidemije, kadar je zdravljenje s statini kontraindicirano ali jih bolnik ne prenaša.
- Pri primarni hiperholesterolemiji, ko je statin kontraindiciran ali pa ga bolniki ne prenašajo.

Primarna preventiva

Zmanjšanje srčno-žilne umrljivosti pri moških s povišano vrednostjo ne-HDL holesterola in z visoko stopnjo tveganja za prvi srčnožilni dogodek, ko je statin kontraindiciran ali pa ga bolniki ne prenašajo (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pred začetkom zdravljenja z gemfibrozilom je potrebno dobro urediti druge zdravstvene težave, kot sta hipotiroza in sladkorna bolezen. Prav tako je treba bolniku predpisati standardno dieto za zniževanje ravni holesterola, ki jo mora nadaljevati tudi med zdravljenjem.

Odmerjanje

Odrasli

Dnevni odmerek gemfibrozila je 900 mg do 1200 mg.

900 mg odmerek vzame bolnik kot en odmerek 30 minut pred večerjo.
Maksimalni dnevni odmerek je 1500 mg.

Edini dnevni odmerek z dokumentiranim učinkom na obolevnost je 1200 mg.

Starejši (več kot 65 let)

Enako kot odrasli.

Pediatrična populacija

Zdravljenje otrok z gemfibrozilom še ni bilo raziskovano. Zaradi pomanjkanja podatkov se uporaba gemfibrozila pri otrocih ne priporoča.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z blago do hudo ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije (50–80 oz. 30 - <50 ml/min/1,73 m²) se zdravljenje začne z 900 mg dnevnim odmerkom. Pred zvečanjem odmerka je potrebno oceniti ledvično funkcijo. Gemfibrozila se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z jetrno okvaro

Gemfibrozil je kontraindiciran pri bolnikih z jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Gemfibrozil se jemlje peroralno.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- jetrna okvara,
- huda ledvična okvara,
- anamneza prejšnjih obolenj žolčnika ali žolčnih izvodil, vključno z žolčnimi kamni,
- sočasno zdravljenje z repaglinidom (glejte poglavje 4.5),
- bolniki z anamnezo fotoalergije ali fototoksične reakcije med zdravljenjem s fibrati.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Obolenja skeletnih mišic (miopatija/rabdomioliza)

Pri zdravljenju z gemfibrozilom so poročali o primerih miozitisa, miopatije in znatnega zvečanja vrednosti kreatinfosfokinaze (CPK). Do rabdomiolize je prišlo redko.

Pri vsakem bolniku z difuzno mialgijo, mišično občutljivostjo in/ali znatno zvečanimi vrednostmi mišične CPK (večje od petkratne zgornje mejne

vrednosti) je potrebno pomisliti na mišično okvaro; takrat je potrebno zdravljenje ustaviti.

Sočasno zdravljenje z zaviralci reduktaze HMG-CoA

Tveganje za mišično okvaro se poveča pri sočasnem zdravljenju z zaviralci reduktaze HMG-CoA. Prisotne so lahko tudi farmakokinetične interakcije (glejte poglavje 4.5), tako da je potrebno prilagoditi odmerke zdravil.

Pri kombinirani uporabi gemfibrozila in zaviralcev reduktaze HMG-CoA, je potrebno dobro oceniti prednosti dodatnih sprememb vrednosti lipidov, glede na možna tveganja pri uporabi takšne kombinacije. Priporoča se klinični monitoring.

Pred začetkom zdravljenja z omenjeno kombinacijo je potrebno določiti vrednosti kreatinfosfokinaze (CPK) pri bolnikih z naslednjimi dejavniki tveganja za rabdomiolizo:

- oslABLJENO delovanje ledvic
- hipotiroza
- prekomerno uživanje alkohola
- starost več kot 70 let
- osebna ali družinska anamneza dednih obolenj skeletnih mišic
- prejšnja anamneza mišične toksičnosti pri uporabi drugih fibratov ali zaviralcev reduktaze HMG-CoA.

Pri večini bolnikov z nezadovoljivimi vrednostmi lipidov po uporabi enega ali drugega zdravila kombinirano zdravljenje z zaviralci reduktaze HMG-CoA in gemfibrozila ne odtehta tveganja za miopatijo, rabdomiolizo in akutno ledvično odpoved.

Gemfibrozil in nastajanje žolčnih kamnov

Gemfibrozil lahko povzroči večje izločanje holesterola v žolč in nastajanje žolčnih kamnov. Poročali so o primerih holelitiaze pri uporabi gemfibrozila. Če obstaja sum za holelitiazo, so potrebne preiskave žolčnika. Če se pri bolniku odkrijejo žolčni kamni, ga je treba prenehati zdraviti z gemfibrozilom.

Kontrola lipidov

Potrebne so redne kontrole lipidov med zdravljenjem z gemfibrozilom. Včasih lahko pride do paradoksnega povečanja ravni (celotnega- in LDL) holesterola pri bolnikih s hipertrigliceridemijo. Če je odgovor po treh mesecih zdravljenja nezadovoljiv, ga je potrebno ustaviti in razmisliti o alternativnih metodah.

Kontrola delovanja jeter

Poročali so o zvišanih nivojih ALT, AST, alkalne fosfataze, LDH, CPK in bilirubina. Ta zvišanja so ponavadi reverzibilna, ko se zdravljenje z gemfibrozilom ustavi. Jetrne funkcijske teste je potrebno opravljati periodično. Če nenormalnosti perzistirajo, je potrebno zdravljenje z gemfibrozilom ustaviti.

Kontrola krvne slike

V prvem letu je priporočeno periodično kontrolirati krvno sliko. Redko so poročali o anemiji, levkopeniji, trombocitopeniji, eozinofiliji in hipoplaziji kostnega mozga (glejte poglavje 4.8).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.5)

Sočasno zdravljenje s substrati CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1 in UGTA3.

Interakcijski profil gemfibrozila je kompleksen in zviša plazemske koncentracije več zdravilom, če se jih uporablja v kombinaciji z gemfibrozilom.

Gemfibrozil lahko zavira encime CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1 in UGTA3 (glejte poglavje 4.5).

Sočasno zdravljenje s hipoglikemičnimi zdravili

Poročali so o hipoglikemičnih reakcijah pri kombiniranem zdravljenju z gemfibrozilom in hipoglikemičnimi zdravili (peroralna zdravila in insulin). Priporočeno je spremljanje nivojev glukoze.

Sočasno zdravljenje z antikoagulantmi

Gemfibrozil lahko poveča učinek peroralnih antikoagulantov, kar zahteva natančno spremljanje odmerjanja antikoagulantov. Potrebna je previdnost, kadar se daje antikoagulate v kombinaciji z gemfibrozilom. Odmerek antikoagulantov je potrebno zmanjšati, tako da vzdržujemo ustrezen protrombinski čas (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcijski profil gemfibrozila je kompleksen. *In vivo* študije kažejo da je gemfibrozil močan zaviralec CYP2C8 (encima, ki je pomemben za metabolizem npr. Repaglinida, rosiglitazona in paklitaksela). *In vitro* študije kažejo, da je gemfibrozil močan zaviralec CYP2C9 (encima, ki je udeležen v metabolizmu npr. varfarina in glimepirida) kot tudi CYP2C19, CYP1A2, UGTA1 in UGTA3 (glejte poglavje 4.4).

Repaglinid

Kombinacija gemfibrozila z repaglinidom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasno zdravljenje povzroči 8-kratno povečanje plazemskih koncentracij repaglinida in je verjetno posledica zaviranja encima CYP2C8, vodi pa v hipoglikemične reakcije.

Rosiglitazon

Kombiniranje gemfibrozila z rosiglitazonom zahteva previdnost. Sočasno zdravljenje z rosiglitazonom je povzročilo 2,3-kratno povečanje sistemske izpostavljenosti rosiglitazona, najverjetneje zaradi zaviranja izoencima CYP2C8 (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci HMG CoA reduktaze

Sočasnemu zdravljenju z gemfibrozilom in statini se je v večini primerov potrebno izogibati (glejte poglavje 4.4). Uporaba fibratov je redko povezana z

miopatijo. Pri sočasnem zdravljenju z gemfibrozilom in statini pa so poročali o mišičnih neželenih učinkih, vključno z rabdomiolizo.

Poročali so tudi, da gemfibrozil vpliva na farmakokinetiko simvastatina, lovastatina, pravastatina in rosuvastatina. Gemfibrozil je povečal za 3-krat AUC kisline simvastatina, najverjetneje zaradi zaviranja glukoronidacije prek UGTA1 in UGTA3. Trikratno povečanje AUC pravastatina pa je bilo verjetno posledica interference s transportnimi beljakovinami. V študiji kjer so zdravim prostovoljcem, ki so prejeli 600 mg gemfibrozila dvakrat dnevno, dodali enkraten odmerek 80 mg rosuvastatina, se je C_{max} rosuvastatina povečal za 2,2-krat in srednji AUC za 1,9-krat.

Peroralni antikoagulant

Ker gemfibrozil lahko poveča učinek peroralnih antikoagulantov, je potrebno natančno spremljanje odmerjanja antikoagulantov (glejte poglavje 4.4).

Beksaroten

Sočasno zdravljenje z gemfibrozilom in beksarotonom se ne priporoča. Populacijska analiza plazemskih koncentracij beksarotena pri bolnikih s T-celičnim kožnim limfomom je pokazala, da sočasno zdravljenje z gemfibrozilom zveča plazemske koncentracije beksarotena.

Žolčne kisline-ionski izmenjevalci

Sočasno dajanje ionskih izmenjevalcev kot je holestipol zmanjša biološko uporabnost gemfibrozila, zato jih dajemo vsaj 2 uri pred ali 2 uri po jemanju gemfibrozila.

Gemfibrozil se močno veže na plazemske beljakovine in tako izpodriva druga zdravila. To še dodatno poveča interakcijske učinke gemfibrozila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kontroliranih raziskav o uporabi gemfibrozila pri nosečnicah ni. Raziskave na živalih ne omogočajo jasnih zaključkov o škodljivih vplivih na nosečnost in razvoj ploda (glejte poglavje 5.3). Nevarnosti za ljudi niso znane. Zdravilo Elmogan se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če to ni nujno potrebno.

Dojenje

Podatkov o izločanju gemfibrozila v mleko ni. Zdravilo Elmogan se ne sme uporabljati med dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Redko se pri nekaterih bolnikih lahko pojavijo neželeni učinki (npr. vrtoglavica in motnje vida), ki utegnejo vplivati na sposobnost upravljanja vozil ali strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši poročani neželeni učinki so prebavne motnje, ki se pojavijo pri približno 7 % bolnikov. Običajno ne zahtevajo ustavitve zdravljenja.

Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost v naslednje skupine: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov):

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: odpoved kostnega mozga, huda anemija, trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija

Psihiatrične motnje

Redki: depresija, zmanjšan libido

Bolezni živčevja

Pogosti: vertigo, glavobol

Redki: omotica, dremavost, parestezija, periferna nevropatija

Očesne bolezni

Redki: meglen vid

Srčne bolezni

Občasni: atrijska fibrilacija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Redki: laringealni edem

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: dispepsija

Pogosti: bolečine v trebuhu, driska, navzea, napenjanje, bruhanje, zaprtje

Redki: pankreatitis, apendicitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: holestatska zlatenica, hepatitis, holelitiaza, holecistitis, nepravilnosti v delovanju jeter

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: ekcem, izpuščaj

Redki: angioedem, ekfoliativni dermatitis, koprivnica, dermatitis, srbenje, plešavost, fotosenzitivne reakcije

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: artralgiya, sinovitis, mialgiya, miopatija, miastenija, boleče okončine, miozitis, rabdomioliza

Motnje reprodukcije in dojk

Redki: impotenca

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: utrujenost

Preiskave

Redki: znižanje vrednosti hemoglobina, znižanje vrednosti hematokrita, zmanjšanje števila belih krvnih celic, zvišane koncentracije kreatin fosfokinaze v krvi

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o prevelikem odmerjanju. Bolniki so imeli naslednje simptome: trebušne krče, bruhanje, drisko, zvečanje vrednosti CPK, mišične bolečine in navzeo. Bolnik so popolnoma okrevali. Zdravljenje je simptomatsko in podporno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila, ki spreminjajo raven lipidov fibrati
Oznaka ATC: C10A B04

Gemfibrozil je hipolipemik, ki znižuje raven lipidnih delcev; kemično je nehalogenizirana fenoksipentanska kislina.

Mehanizem delovanja gemfibrozila še ni popolnoma znan. Pri ljudeh stimulira periferno lipolizo s trigliceridi bogatih lipoproteinov, kot so VLDL in hilomikroni (prek stimulacije LPL). Gemfibrozil tudi zavira sintezo VLDL v jetrih. Zvišuje pa ravni delcev podskupine HDL₂ in HDL₃ kot tudi apolipoproteinov A-I in A-II.

Raziskave na živalih kažejo, da gemfibrozil poveča odstranjevanje in razgradnjo holesterola v jetrih.

V veliki s placebom kontrolirani raziskavi-Helsinki Heart Study-je sodelovalo 4081 moških, starih 40 do 55 let, s primarno dislipidemijo (večinoma z

zvišanimi ravnmi ne-HDL holesterola +/- hipertrigliceridemijo) in brez anamneze koronarne bolezni srca. Zdravljenje z gemfibrozilom 600 mg dvakrat dnevno je signifikantno znižalo ravni plazemskih trigliceridov, celotnega in LDL holesterola ter zvišalo raven HDL holesterola. Kumulativna vrednost srčnih spremenljivk (srčne smrti in ne-usodnih miokardnih infarktov) v 5 letih spremljanja je bila 27,3/1000, v skupini zdravljeni z gemfibrozilom (56 ljudi) in 41,4/1000 v skupini, ki je prejela placebo (84 ljudi). Pri primerjavi obeh skupin je bilo relativno zmanjšanje tveganja 34,0 % (95% interval zaupanja 8,2 do 52,6, $p < 0,02$) in absolutno zmanjšanje tveganja 1,4 %. V skupini zdravljeni z gemfibrozilom je bilo 37 % manj neusodnih miokardnih infarktov in 26 % manj srčnih smrti. V številu vseh smrti ni bilo razlik med skupinama (44 v skupini z gemfibrozilom in 43 v placebo skupini). Pri sladkornih bolnikih in bolnikih z večjimi odstopanji ravni lipidnih delcev, je bilo 68 %, oziroma 71 % manj koronarnih bolezni srca.

Obstajajo dokazi, da zdravljenje s fibrati lahko zmanjša dogodke, povezane s koronarno boleznijo srca, ni pa dokazov, da fibrati zmanjšajo tudi umrljivost zaradi vseh vzrokov pri primarni ali sekundarni preventivi kardiovaskularnih bolezni.

Z dvojno slepo študijo VA-HIT so primerjali učinek gemfibrozila (1200 mg na dan) s placebom pri 2531 moških z anamnezo koronarne srčne bolezni, z vrednostjo HDL holesterola < 40 mg/dL (1,0 mmol/L) in z normalnimi vrednostmi LDL holesterola. Po enem letu je bila pri skupini z gemfibrozilom srednja vrednost HDL holesterola 6 % višja, srednja vrednost trigliceridov pa 31 % nižja v primerjavi s skupino s placebom. Primarni dogodek miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali srčne smrti je nastopil pri 17,3 % bolnikih, zdravljenih z gemfibrozilom in pri 21,7 % bolnikih s placebom (22-odstotno relativno zmanjšanje tveganja; 95% IZ, 7-35 %; $P=0,006$). Med sekundarnimi izsledki so pri bolnikih, zdravljenih z gemfibrozilom, ugotovili relativno zmanjšanje tveganja za kap 25 % (95% IZ 6-47%, $p=0,10$), za skupno število smrti zaradi CHD, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali potrjene kapi 24 % (95% IZ 11-36 %, $p < 0,001$), za tranzitorno ishemično atako 59 % (95% IZ 33-75 %, $p < 0,001$) in za karotidno endarterektomijo 65 % (95% IZ 37-80 %, $p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Gemfibrozil se po peroralnem odmerjanju dobro absorbira iz prebavil in doseže skoraj 100 odstotno biološko uporabnost. Ker ima prisotnost hrane manjši vpliv na njegovo biološko uporabnost, je potrebno gemfibrozil zaužiti 30 minut pred obrokom. Njegova plazemska koncentracija je največja po eni do dveh urah. Po odmerjanju 600 mg dvakrat dnevno je doseženi C_{max} v območju 15 do 25 mg/ml.

Porazdelitev

Porazdelitveni volumen v uravnoteženem stanju je 9-13 l. Na plazemske beljakovine se veže vsaj 97 odstotkov gemfibrozila in njegovega glavnega presnovka.

Biotransformacija

Oksidacija metilne skupine na obroču gemfibrozila povzroči nastanek hidroksimetilnega in karboksilnega presnovka (glavni presnovek). V primerjavi z matično spojino gemfibrozila ima presnovek majhno aktivnost in njegov razpolovni čas izločanja znaša približno 20 ur.

Encimi, ki sodelujejo pri presnovi gemfibrozila, niso znani. Interakcijski profil gemfibrozila je kompleksen (glejte poglavja 4.3, 4.4, in 4.5). In-vitro in in-vivo študije so pokazale, da gemfibrozil zavira CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1 in UGTA3.

Izločanje

Gemfibrozil se v glavnem izloča s presnovo. Po peroralni uporabi se ga izloči skozi ledvice 70 odstotkov, večinoma v obliki konjugatov gemfibrozila in njegovih presnovkov. Manj kot šest odstotkov se ga izloči skozi ledvice v nespremenjeni obliki, šest odstotkov pa se ga izloči z blatom. Celotni očistek gemfibrozila je v območju 1,67–2,67 ml/s (100 do 160 ml/min), razpolovni čas izločanja pa v razponu 1,3 do 1,5 ur. Farmakokinetika je v območju terapevtskega odmerjanja linearna.

Posebne skupine bolnikov

Farmakokinetičnih raziskav pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni bilo. Nekaj omejenih podatkov je za bolnike z blago, zmerno in hudo ne-dializno ledvično odpovedjo. Omenjeni omejeni podatki podpirajo uporabo do 1200 mg dnevnega odmerka pri bolnikih z blago do zmerno ledvično odpovedjo, ki ne jemljejo drugih hipolipemičnih zdravil.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V dveletni raziskavi z desetkrat večjimi odmerki gemfibrozila, kot se uporablja pri ljudeh, je 10 odstotkov samcev podgan dobilo obojestranske in 6,3 odstotka enostranske podkapsulne katarakte.

V raziskavi karcinogenosti pri miših, ki so prejemale 0,1 in 0,7 kliničnega odmerka (glede na AUC), ni bilo pomembnih razlik v incidenci tumorjev glede na kontrolno skupino. V raziskavi karcinogenosti pri podganah, ki so prejemale 0,2 in 1,3 kliničnega odmerka (glede na AUC), se je signifikantno zvečala incidenca benignih jetrnih nodulov in jetrnih karcinomov pri samcih z večjim odmerkom. Do statistično nepomembnega porasta jetrnih karcinomov pa je prišlo tudi pri samcih, ki so prejeli manjši odmerek.

Jetrni tumorji, ki jih pri malih glodalcih sprožijo gemfibrozil in drugi fibrati, so na splošno posledica prekomerne proliferacije peroksisomov pri teh živalskih vrstah in zato nimajo večjega kliničnega pomena.

Prav tako pri samcu podgan gemfibrozil sproži nastanek benignih tumorjev Leydigovih celic. Klinični pomen tega odkritja je minimalen.

V raziskavah toksičnega vpliva na sposobnost reprodukcije se je samcem podgan, ki so 10 tednov prejemali dvakrat večji odmerek gemfibrozila kot

ljudje (glede na telesno površino), zmanjšala plodnost. Plodnost se je obnovila po osem tedenski prekinitvi zdravljenja. Gemfibrozil ni bil teratogen niti pri podganah kot tudi ne pri kuncih. Samice kuncev, ki so med organogenezo dobivale ena- do trikrat večje odmerke gemfibrozila kot ljudje (preračunano na telesno površino), so imele linearno z odmerkom manjši zarod. Samice podgan, ki so od 15 dneva gestacije in tudi v času laktacije dobivale 0,6 do dvakrat večje odmerke gemfibrozila kot ljudje (preračunano na telesno površino), so imele mladiče z manjšo telesno maso ob skotitvi (linearno z odmerkom). Med laktacijo je prišlo do ustavitve razvoja in rasti mladičev. Maternalno toksičnost so opazili pri obeh živalskih vrstah. Klinični pomen manjšega zaroda pri kuncih in ustavitve razvoja mladičev pri podganah ni zanesljiv.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460)

polisorbat 80 (E433)

povidon

natrijev lavrilsulfat

predgeliran škrob

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

premežan natrijev karmelozat (E468)

kalcijev stearat (E572)

smukec (E553b)

brezvodni koloidni silicijev dioksid

obloga tablete:

poliakrilat, 30 odstotna disperzija

titanov dioksid (E171)

hipromeloza (E464)

makrogol 6000

karnauba vosek (E903)

smukec (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC pretisni omot,
škatla s 30 filmsko obloženimi tabletami (3x10 tablet v PVC/PVDC pretisnem omotu)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00538/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.07.1992
Datum zadnjega podaljšanja:12.07.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 10. 2018