

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

BELFORMIN 500 mg filmsko obložene tablete
BELFORMIN 850 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg metforminijevega klorida, kar ustreza 390 mg metformina.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 850 mg metforminijevega klorida, kar ustreza 662,90 mg metformina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele do sivobeke okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s posnetim robom, z vtisnjeno oznako»500« na eni strani in brez oznake na drugi.

Bele do sivobeke okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s posnetim robom, z vtisnjeno oznako»850« na eni strani in brez oznake na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, zlasti pri bolnikih s prekomerno telesno maso, kadar samo z dieto in telesno vadbo ni mogoče doseči zadostne urejenosti glikemije:

- pri odraslih lahko zdravilo Belformin uporabljate kot monoterapijo ali v kombinaciji z drugimi peroralnimi antidiabetičnimi zdravili ali insulinom,
- pri otrocih od starosti 10 let naprej in pri mladostnikih lahko zdravilo Belformin uporabljate kot monoterapijo ali v kombinaciji z insulinom.

Pri odraslih bolnikih s prekomerno telesno maso in sladkorno boleznijo tipa 2, ki so bili zdravljeni z metforminom kot zdravilom prve izbire, potem ko se je dieta izkazala kot neuspešna, so opazili zmanjšanje pogostnosti zapletov, povezanih s sladkorno boleznijo (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli

Monoterapija in kombinacija z drugimi peroralnimi antidiabetiki

Običajni začetni odmerek je 500 mg ali 850 mg metforminijevega klorida dvakrat ali trikrat na dan med obrokom ali po obroku. Na osnovi izmerjenih vrednosti glukoze v krvi je treba odmerek po 10 do 15 dneh prilagoditi. Postopno povečevanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno toleranco za zdravilo. Največji dnevni odmerek metforminijevega klorida je 3000 mg, v 3 deljenih odmerkih (trikrat po dve 500 mg tableti na dan).

Načrtovanje prehoda z drugega peroralnega antidiabetika

Prenehati je treba z jemanjem drugega zdravila in začeti z jemanjem običajnih začetnih odmerkov metforminijevega klorida (500 mg ali 850 mg metforminijevega klorida dvakrat ali trikrat na dan).

Kombinacija z insulinom

Da bi dosegli boljši nadzor ravni glukoze v krvi, lahko pri zdravljenju sočasno uporabljamo metformin in insulin. Običajni začetni odmerek metforminijevega klorida je 500 mg ali 850 mg dvakrat ali trikrat na dan, odmerjanje insulina pa prilagodimo glede na izmerjene vrednosti glukoze v krvi.

Starejši bolniki

Zaradi možnosti zmanjšane delovanja ledvic pri starejših bolnikih moramo odmerjanje metformina prilagoditi glede na ledvično funkcijo. Redno je treba spremljati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).

Otroci in mladostniki

Monoterapija in kombinacija z insulinom

Zdravilo Belformin se lahko uporablja pri otrocih od starosti 10 let naprej in mladostnikih.

Običajni začetni odmerek je 500 mg ali 850 mg metforminijevega klorida enkrat na dan, ki ga bolnik vzame med obrokom ali po obroku.

Po 10 do 15 dneh prilagodite odmerek na podlagi izmerjenih vrednosti glukoze v krvi. Postopno povečevanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno toleranco za zdravilo. Največji dnevni odmerek metforminijevega klorida je 2000 mg, v dveh ali treh deljenih odmerkih.

Način uporabe

Tablet se ne sme žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za metformin ali katerokoli pomožno snov,
- diabetična ketoacidoza, diabetična predkoma,
- odpoved ledvic ali zmanjšano delovanje ledvic (očistek kreatinina < 1 ml/s oz. < 60 ml/min),
- akutna stanja, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, na primer: dehidracija, huda okužba, šok,
- akutna ali kronična bolezen, ki lahko povzroči tkivno hipoksijo, kot so: srčno popuščanje ali respiratorna odpoved, nedaven miokardni infarkt, šok,
- jeterna insuficienca, akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Laktacidoza

Laktacidoza je redek, vendar resen presnovni zaplet (visoka stopnja umrljivosti, če se zdravljenje ne začne takoj), do katerega lahko pride zaradi kopičenja metformina. O primerih laktacidoze kot posledice zdravljenja z metforminom so poročali predvsem pri sladkornih bolnikih s hudo odpovedjo ledvic. Pojavnost laktacidoze je mogoče in tudi potrebno zmanjšati s presojo drugih sočasnih dejavnikov tveganja, kot so slabo urejena sladkorna bolezen, ketoza, dalji post, prekomerno uživanje alkohola, jetrna insuficienca in katerokoli stanje, povezano s hipoksijo.

Diagnoza laktacidoze:

Na možnost pojava laktacidoze je treba pomisliti v primeru nespecifičnih znakov, na primer mišičnih krčev s prebavnimi motnjami, kot so bolečine v trebuhu in huda astenija. Temu lahko sledijo acidotična dispneja, bolečina v trebuhu, hipotermija in koma. Diagnostični laboratorijski izvidi so znižan pH krvi, koncentracije laktata v plazmi nad 5 mmol/l in povečana anionska vrzel in razmerje laktat/piruvat. Pri sumu na laktacidozo je treba zdravljenje z metforminom prekiniti in bolnika nemudoma hospitalizirati (glejte poglavje 4.9).

Delovanje ledvic

Metformin se izloča skozi ledvica, zato je treba očistek kreatinina (ta je lahko ocenjen iz serumske koncentracije kreatinina z uporabo Crockcroft-Gaultove formule) izmeriti pred začetkom zdravljenja in v rednih intervalih po uvedbi zdravljenja:

- vsaj enkrat na leto pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic,
- vsaj dvakrat do štirikrat na leto pri bolnikih, ki imajo vrednosti serumskega kreatinina na spodnji meji normalnih vrednosti in pri starejših bolnikih.

Pri starejših bolnikih je zmanjšano delovanje ledvic pogosto in asimptomatsko. Posebna previdnost je potrebna v primerih, ko lahko pride do poslabšanja delovanja ledvic, na primer pri uvajanju antihipertenzivne terapije ali terapije z diuretiki in na začetku zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravilom (NSAID).

Dajanje jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularno dajanje jodiranih kontrastnih medijev pri radioloških preiskavah lahko vodi do odpovedi ledvic. To lahko povzroči kopičenje metformina in lahko vodi do laktacidoze. Metformin je treba ukiniti pred preiskavo ali na začetku preiskave. Ponovno se ga sme uvesti šele 48 ur po preiskavi in samo v primeru, da je bilo delovanje ledvic ponovno ocenjeno in ugotovljeno, da je normalno (glejte poglavje 4.5).

Kirurški posegi

Zdravljenje z metforminom je treba prekiniti 48 ur pred načrtovanim kirurškim posegom v splošni, spinalni ali periduralni anesteziji. Ponovno se ga lahko uvede šele 48 ur po kirurškem posegu ali ponovnem uživanju hrane skozi usta, in samo, če je delovanje ledvic ocenjeno kot normalno.

Otroci in mladostniki

Pred začetkom zdravljenja z metforminom je potrebno potrditi diagnozo sladkorne bolezni tipa 2. Nadzorovane klinične raziskave, ki so trajale eno leto, niso dokazale, da bi metformin vplival na rast in puberteto, vendar pa dolgoročni podatki o tovrstnem vplivu metformina niso na voljo. Zato je potrebno pri otrocih, ki se zdravijo z metforminom, še posebej skrbno spremljati učinek metformina na te parametre, še zlasti pri otrocih v obdobju pred puberteto.

Otroci med 10. in 12. letom starosti

V kontrolirane klinične raziskave pri otrocih in mladostnikih je bilo vključenih le 15 otrok, starih od 10 do 12 let. Čeprav se učinkovitost in varnost metformina pri otrocih te starostne skupine ni razlikovala od učinkovitosti in varnosti pri starejših otrocih, je treba otrokom med 10. in 12. letom starosti metformin predpisovati zelo previdno.

Drugi previdnostni ukrepi

Vsi bolniki morajo nadaljevati s prilagojeno prehrano, ki zagotavlja reden vnos ogljikovih hidratov preko dneva. Bolniki s prekomerno telesno maso morajo še naprej uživati hrano z zmanjšano energijsko vrednostjo.

Potrebno je redno izvajanje običajnih laboratorijskih testov za nadzor sladkorne bolezni.

Metformin sam ne povzroča hipoglikemije, previdnost pa je potrebna, kadar se uporablja skupaj z insulinom ali drugimi peroralnimi antidiabetiki (npr. sulfonilsečninami ali meglitinidi).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočena

Alkohol

Akutna zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, posebno v primeru postenja ali podhranjenosti, jetrne insuficience. Izogibati se je treba uživanju alkohola in zdravilom, ki vsebujejo alkohol.

Jodirana kontrastna sredstva

Intravaskularno dajanje jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči odpoved ledvic, kar povzroči kopičenje metformina in poveča tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).

Metformin je treba ukiniti pred preiskavo ali v času preiskave, ponovno pa se ga sme uvesti šele 48 ur po preiskavi, vendar le ob ponovni oceni delovanja ledvic in ugotovitvi, da je le to normalno.

Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost pri uporabi

Zdravila z intrinzično hiperglikemično aktivnostjo (npr. glukokortikoidi (sistemska ali lokalna uporaba) in simpatomimetiki)

Lahko bo treba pogosteje spremljati raven glukoze v krvi, posebej na začetku zdravljenja. Med zdravljenjem z zadevnim zdravilom in po njegovi ukinitvi se, če je treba, prilagodi odmerjanje metformina.

Diuretiki, še zlasti diuretiki Henlejeve zanke

Ta zdravila lahko povečajo tveganje za laktacidozo, ker lahko povzročijo zmanjšano delovanje ledvic.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nenadzorovana sladkorna bolezen med nosečnostjo (gestacijska ali trajna) je povezana s povečanim tveganjem prirojenih nepravilnosti in perinatalne umrljivosti.

Omejena količina podatkov o uporabi metformina pri nosečnicah ne kaže na povečano tveganje prirojenih nepravilnosti. Študije na živalih niso pokazale škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka ali plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Ko ženska načrtuje nosečnost in med nosečnostjo, diabetesa ni priporočljivo zdraviti z metforminom, ampak se ga nadomesti z insulinom, da se raven glukoze v krvi vzdržuje čim bliže normalni in tako zmanjša tveganje za malformacije fetusa.

Dojenje

Metformin se izloča v materino mleko. Pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih niso opazili neželenih učinkov. Vendar pa so na voljo le omejeni podatki, zato dojenje med zdravljenjem z metforminom ni priporočljivo. Odločitev o prenehanju dojenja mora biti sprejeta na osnovi upoštevanja koristi dojenja in možnosti tveganja neželenih učinkov pri otroku.

Plodnost

Plodnost samcev in samic podgan je bila nespremenjena pri aplikaciji metformina v visokih odmerkih, kot je 600 mg/kg/dan, kar je približno trikratni maksimalni priporočeni odmerek za ljudi, na podlagi primerjave telesne površine.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravljenje z metforminom v monoterapiji ne povzroča hipoglikemije in zato ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Kadar bolniki jemljejo metformin skupaj z drugimi peroralnimi antidiabetiki (npr. sulfonilsečnine, insulin ali meglitinidi), jih je treba opozoriti na tveganje za pojav hipoglikemije.

4.8 Neželeni učinki

Med začetkom zdravljenja so najpogostejši neželeni učinki slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba teka, ki v večini primerov spontano izzvenijo. Za njihovo preprečevanje je priporočljivo jemati metformin v 2 ali 3 dnevni odmerkih in počasi povečevati odmerke.

Pri zdravljenju z metforminom se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

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 pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Presnovne in prehranske motnje

Zelo redki: laktacidoza (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšanje absorpcije vitamina B₁₂ z zmanjšanjem njegovih serumskih vrednosti med dolgotrajno uporabo metformina. Na tako etiologijo je treba pomisliti pri bolniku z megaloblastno anemijo.

Bolezni živčevja

Pogosti: motnje okušanja.

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: težave s prebavili kot so slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba teka. Ti neželeni učinki se najpogosteje pojavljajo na začetku zdravljenja in v večini primerov sami od sebe izginejo. Za njihovo preprečevanje je priporočljivo, da bolnik jemlje metformin v 2 ali 3 dnevni odmerkih, med jedjo ali po jedi. Tudi počasno povečevanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno toleranco za zdravilo.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki: posamezna poročila o nenormalnih testih jetrnih funkcij ali hepatitisu, ki po ukinitvi jemanja metformina prenehajo.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki: kožne reakcije, kot so eritem, srbenje, koprivnica.

Pediatrična populacija

V objavljenih podatkih in podatkih, pridobljenih po prihodu zdravila na trg, ter v kontroliranih kliničnih študijah na omejenem številu otrok, starih od 10 do 16 let, zdravljenih 1 leto, so poročali o neželenih učinkih, ki so bili po vrsti in resnosti podobni tistim pri odraslih.

4.9 Preveliko odmerjanje

Hipoglikemija se ni pojavila pri jemanju metforminijevega klorida v odmerkih do 85 g, je pa v takšnih primerih nastopila laktacidoza. Znatno prevelik odmerek metformina ali spremljajoči dejavniki tveganja lahko privedejo do laktacidoze. Laktacidoza je urgentno stanje in zahteva zdravljenje v bolnišnici. Laktat in metformin najučinkoviteje odstranimo s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidiabetiki brez insulinov, bigvanidi.; oznaka ATC: A10BA02

Metformin je bigvanid z antihyperglikemičnim delovanjem, ki znižuje tako bazalno kot postprandialno glukozo v plazmi. Ne spodbuja izločanja insulina, zato ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje preko treh mehanizmov:

1. Zmanjšanje nastajanja glukoze v jetrih z zaviranjem glukoneogeneze in glikogenolize;
2. V mišicah s povečanjem občutljivosti za insulin, s čimer se izboljšata periferni privzem in koriščenje glukoze;
3. In upočasnitev absorpcije glukoze v črevesju.

Metformin spodbuja intracelularno sintezo glikogena z delovanjem na glikogen sintazo.

Metformin povečuje kapaciteto prenosa vseh doslej znanih membranskih prenašalcev glukoze (GLUT).

V kliničnih študijah so ugotovili povezavo med uporabo metformina in vzdrževanjem stabilne telesne mase ali zmernim zmanjšanjem telesne mase.

Neodvisno od učinka na glikemijo, metformin pri ljudeh ugodno vpliva na metabolizem lipidov. To je bilo dokazano s kontroliranimi, srednje dolgimi ali dolgotrajnimi kliničnimi študijami terapevtskih odmerkov: metformin znižuje ravni skupnega holesterola, LDL holesterola in trigliceridov.

Klinična učinkovitost

V prospektivni randomizirani študiji (UKPDS) so ugotovili, da ima intenzivno uravnavanje glukoze v krvi pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 dolgoročne koristi.

Analiza rezultatov pri bolnikih s prekomerno telesno maso, ki so bili zdravljeni z metforminom, potem ko se je samo dieta izkazala kot neuspešna, je pokazala:

- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za katerikoli zaplet, povezan s sladkorno boleznijo, v skupini, zdravljeni z metforminom (29,8 dogodkov/1000 bolnikov-let) v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni samo z dieto (43,3 dogodkov/1000 bolnikov-let), $p=0,0023$, in v primerjavi z dvema združenima skupinama bolnikov, ki so se zdravili samo s sulfonilsečnino ali samo z insulinom (40,1 dogodkov/1000 bolnikov-let), $p=0,0034$;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za smrtnost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin 7,5 dogodkov/1000 bolnikov-let, samo dieta 12,7 dogodkov/1000 bolnikov-let, $p=0,017$;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za smrtnost ne glede na vzrok: metformin 13,5 dogodkov/1000 bolnikov-let v primerjavi s samo dieto 20,6 dogodkov/1000 bolnikov-let ($p=0,011$), in v primerjavi z dvema združenima skupinama bolnikov, ki so se zdravili samo s sulfonilsečnino ali samo z insulinom 18,9 dogodkov/1000 bolnikov-let ($p=0,021$);
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 dogodkov/1000 bolnikov-let, samo dieta 18 dogodkov/1000 bolnikov-let ($p=0,01$).

Za metformin, uporabljen kot zdravilo druge izbire v kombinaciji s sulfonilsečnino, koristnega učinka glede kliničnega izida niso dokazali.

Pri sladkorni bolezni tipa 1 so pri izbranih bolnikih uporabljali kombinacijo metformina in insulina, vendar klinične koristi te kombinacije niso formalno dokazali.

Kontrolirane klinične študije pri omejeni skupini pediatričnih bolnikov, starih od 10 do 16 let, ki so bili zdravljeni 1 leto, so pokazale podoben odziv glede urejenosti glikemije kot pri odraslih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem odmerku tablete metforminijevega klorida je bila najvišja plazemska koncentracija (C_{max}) dosežena v približno 2,5 urah (t_{max}). Absolutna biološka uporabnost 500 mg ali 850 mg tablete metforminijevega klorida pri zdravih preiskovancih je približno 50-60 %. Po peroralnem odmerku je neabsorbirani delež v blatu znašal 20-30 %.

Po peroralni uporabi se absorpcija metformina povečuje do nasičenja in ni popolna. Domnevajo, da farmakokinetika absorpcije metformina ni linearna.

Ob jemanju metformina v priporočenih odmerkih in shemah odmerjanja so plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene v 24 do 48 urah in so večinoma nižje od 1 mikrograma/ml. V kontroliranih kliničnih preskušanjih najvišja koncentracija metformina v plazmi (C_{max}) niti pri največjih odmerkih ni presegla 5 mikrogramov/ml.

Hrana zmanjša količino in rahlo upočasni absorpcijo metformina. Po peroralnem zaužitju 850 mg tablete so ugotovili za 40 % nižjo najvišjo plazemsko koncentracijo, za 25-odstotno zmanjšanje AUC (površina pod krivuljo) in 35 minutno podaljšanje časa za doseg najvišje plazemske koncentracije. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je zanemarljiva. Metformin prehaja v eritrocite. Najvišja koncentracija v krvi je nižja od najvišje koncentracije v plazmi, obe pa sta doseženi približno sočasno. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni prostor porazdelitve. Srednja vrednost volumna porazdelitve (Vd) se je gibala med 63-276 l.

Presnova

Metformin se izloča nespremenjen z urinom. Presnovkov pri ljudeh niso identificirali.

Izločanje

Ledvični očistek metformina je > 6,76 ml/s oz. > 400 ml/min, kar kaže, da se metformin odstranjuje iz telesa z glomerulno filtracijo in tubularno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je navidezni končni razpolovni čas odstranjevanja iz telesa približno 6,5 ure.

Če je delovanje ledvic zmanjšano, se ledvični očistek zmanjša sorazmerno z očistkom kreatinina, zato se razpolovni čas odstranjevanja iz telesa podaljša, kar povzroči zvišanje koncentracije metformina v plazmi.

Pediatrična populacija

Študija z enkratnim odmerkom: po posameznih 500 mg odmerkih metforminijevega klorida je bil farmakokinetični profil pri pediatričnih bolnikih podoben tistemu pri zdravih odraslih.

Študija z večkratnim odmerkom: podatki so omejeni na eno študijo. Pri pediatričnih bolnikih se je najvišja plazemska koncentracija (C_{max}) po jemanju večkratnih odmerkov 500 mg dvakrat na dan, 7 dni, zmanjšala za približno 33 %, sistemska izpostavljenost (AUC_{0-t}) pa za približno 40 % v primerjavi z odraslimi bolniki s sladkorno boleznijo, ki so prejeli večkratne 500 mg odmerke dvakrat na dan, 14 dni. Ker odmerek titriramo individualno na podlagi urejenosti glikemije, ima ta izsledek omejen klinični pomen.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij varnosti, farmakologije, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

BELFORMIN 500 mg filmsko obložene tablete in BELFORMIN 850 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete:

Natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
Povidon K-30
Koruzni škrob
Magnezijev stearat (E572)
Brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

Filmska obloga:

Hipromeloza (E464)
Makrogol 6000
Smukec (E553b)
Titanov dioksid (E171)
Propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

BELFORMIN 500 mg filmsko obložene tablete:
100 (10 x 10) tablet v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/Al.
BELFORMIN 850 mg filmsko obložene tablete:
100 (10 x 10) tablet v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/Al.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Belupo d.o.o., Dvoržakova 6, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

5363-I-490/13 (500 mg)

5363-I-491/13 (850 mg)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

6.12.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7.02.2013