

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Mezavant 1200 mg gastrorezistentne tablete s podaljšanim sproščanjem

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 1200 mg mesalazina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentne tablete s podaljšanim sproščanjem

rdečerjava, elipsoidna, filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako S476 na eni strani

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za indukcijo klinične in endoskopske remisije pri bolnikih z blagim do zmernim aktivnim ulcerativnim kolitisom. Za vzdrževanje remisije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Mezavant je namenjeno za peroralno uporabo enkrat na dan. Tablet ni dovoljeno zdrobiti ali žvečiti, vzeti jih je treba z obrokom hrane.

Odrasli, vključno s starejšimi bolniki (>65 let)

Za indukcijo remisije: 2,4 do 4,8 g (dve do štiri tablete) je treba vzeti enkrat na dan. Največji odmerek, ki je 4,8 g/dan, je priporočljiv za bolnike, ki se ne odzivajo na manjše odmerke mesalazina. Pri uporabi največjega odmerka (4,8 g/dan) je treba oceniti učinek zdravljenja po 8 tednih.

Za vzdrževanje remisije: 2,4 g (dve tableti) je treba jemati enkrat na dan.

Otroci in mladostniki:

Zdravila Mezavant ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti.

Posebni študij za proučitev zdravila Mezavant pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic niso opravili (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Anamneza preobčutljivosti za salicilate (vključno z mesalazinom) ali katerokoli pomožno snov zdravila Mezavant.

Huda okvara ledvic (hitrost glomerulne filtracije <30 ml/min/1,73 m²) in/ali huda okvara jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Poročila o okvarah ledvic, vključno z nefropatijo minimalnih sprememb, akutnim/kroničnim intersticijskim nefritisom in odpovedjo ledvic, povezujejo s pripravki, ki vsebujejo mesalazin in njegova predzdravila. Zdravilo Mezavant je treba previdno uporabljati pri bolnikih s potrjeno blago do zmerno okvaro ledvic. Priporočljivo je, da vsem bolnikom ovrednotite delovanje ledvic pred uvedbo zdravljenja, med zdravljenjem pa vsaj dvakrat na leto.

Bolnike s kronično okvaro delovanja pljuč, zlasti z astmo, ogrožajo preobčutljivostne reakcije in jih je potrebno skrbno spremljati.

Po zdravljenju z mesalazinom so redko poročali o resnih krvnih diskrazijah. Če se pri bolniku razvijejo nerazložljive krvavitve, modrice, purpura, anemija, zvišana telesna temperatura ali vneto žrelo, je potrebno opraviti hematološke preiskave. Če obstaja sum na krvno diskrazijo, je treba zdravljenje prekiniti. (Glejte poglavji 4.5 in 4.8.)

Pri zdravilu Mezavant in drugih pripravkih, ki vsebujejo mesalazin, so redko poročali o preobčutljivostnih reakcijah srca (miokarditisu in perikarditisu), ki jih povzročajo mesalazin. Pri predpisovanju tega zdravila bolnikom z boleznimi, ki povečujejo nagnjenost k razvoju miokarditisa ali perikarditisa, je potrebna previdnost. Če obstaja sum na takšno preobčutljivostno reakcijo, se ne sme ponovno uvesti zdravil, ki vsebujejo mesalazin.

Mesalazin povezujejo s sindromom akutne intolerance, ki ga je včasih težko razlikovati od izbruha vnetne črevesne bolezni. Čeprav natančne pogostosti pojavljanja niso ugotovili, se je v kontroliranih kliničnih preskušanjih mesalazina ali sulfasalazina pojavila pri 3 % bolnikov. Med simptomi so krči, akutne bolečine v trebuhu in krvava driska, včasih zvišana telesna temperatura, glavobol in izpuščaj. Če obstaja sum na sindrom akutne intolerance, je potrebno zdravilo nemudoma ukiniti in pozneje se ne sme ponovno uvesti zdravil, ki vsebujejo mesalazin.

Pri bolnikih, ki jemljejo pripravke s mesalazinom, poročajo o zvišani ravni jetrnih encimov. Če se zdravilo Mezavant uporablja pri bolnikih z okvarami jeter, je priporočljiva previdnost.

Pri zdravljenju bolnikov, alergičnih na sulfasalazin, je potrebna previdnost zaradi možne nevarnosti navzkrižnih preobčutljivostnih reakcij med sulfasalazinom in mesalazinom.

Organska ali funkcionalna zapora v zgornjih prebavilih lahko zakasni začetek delovanja zdravila.

Vpliv na laboratorijske preiskave

Zaradi podobnosti med kromatogrami normetanefrina in glavnega presnovka mesalazina, N-acetilaminosalicilne kisline (N-Ac-5-ASA), lahko uporaba mesalazina privede do lažno povečanih rezultatov pri merjenju koncentracije normetanefrina v urinu s tekočinsko kromatografijo z elektrokemijsko detekcijo. Pretehtati je treba možnost, da se namesto te metode uporabi selektiven test za normetanefrin.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Z zdravilom Mezavant so pri zdravih odraslih opravili študije interakcij med zdravili, da bi raziskali morebitne vplive zdravila Mezavant na farmakokinetiko in varnost treh pogosto rabljenih antibiotikov. Med zdravilom Mezavant ter amoksisicilinom, metronidazolom ali sulfametoksazolom ni bilo klinično pomembnih interakcij.

Vendar so poročali o naslednjih interakcijah med zdravili, ki vsebujejo mesalazin, in drugimi zdravili.

- Pri sočasni uporabi mesalazina in znanih nefrotoksičnih sredstev, med drugim nesteroidnih protivnetnih zdravil (*NSAIDs-non-steroidal anti-inflammatory drugs*) in azatioprina, je priporočljiva previdnost, ker lahko ta zdravila zvečajo nevarnost neželenih učinkov na ledvice.
- Mesalazin zavira tiopurinsko metiltransferazo. Pri bolnikih, ki prejemajo azatioprin ali 6-merkaptopurin, je pri sočasni uporabi mesalazina priporočena previdnost, ker lahko to zveča možnost razvoja krvnih diskrazij (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
- Uporaba z antikoagulantni kumarinske vrste, npr. varfarinom, bi lahko povzročila zmanjšano antikoagulantno aktivnost. Če je uporaba te kombinacije nujna, je treba skrbno spremljati protrombinski čas.

Priporočajo, da se zdravilo Mezavant jemlje z obrokom hrane (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Maloštevilne izkušnje z mesalazinom v nosečnosti ne kažejo na zvečano tveganje z zdravilom povzročene kongenitalne malformacije. Mesalazin prehaja skozi bariero posteljice, vendar so fetalne koncentracije mnogo nižje kot pri terapevtski uporabi pri odraslih. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov mesalazina v nosečnosti, razvoju zarodka/ploda, med porodom ali v poporodnem razvoju. Mesalazin se lahko uporablja med nosečnostjo le, če je to jasno navedeno. Pri uporabi velikih odmerkov mesalazina je potrebna previdnost.

Dojenje

Mesalazin se v nizkih koncentracijah izloča v materino mleko. Acetilirana oblika mesalazina se izloča v materino mleko v višji koncentraciji. Pri uporabi mesalazina med dojenjem je potrebna previdnost, uporabljati se sme le, če korist odtehta tveganje. Pri dojenih otrocih so občasno poročali o akutni driski.

Plodnost

Podatki o mesalazinu ne kažejo trajnega učinka na moško plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Za zdravilo Mezavant velja, da ima zanemarljiv vpliv na te sposobnosti.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki zdravila v analizi združenih podatkov o varnosti, pridobljenih v kliničnih študijah z zdravilom Mezavant, v katerih je sodelovalo 3.611

bolnikov, so bili kolitis (vključno z ulceroznim kolitisom; 5,8 %), bolečine v trebuhu (4,9 %), glavobol (4,5 %), nenormalni rezultati testov delovanja jeter (2,1 %), driska (2,0 %) in navzea (1,9 %).

Neželeni učinki so naštetni glede na organski sistem (glejte preglednico spodaj). Poleg organskih sistemov so neželeni učinki razvrščeni še v kategorije pogostnosti – 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 $< 1/1.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki, povezani z zdravilom Mezavant		
Organski sistem	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinek zdravila
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	trombocitopenija*
	redki	agranulocitoza*
	neznana	aplastična anemija*, levkopenija*, nevtropenija*, pancitopenija*
Bolezni imunskega sistema	redki	obrazni edem
	neznana	preobčutljivost*, anafilaktični šok, angioedem, Stevens-Johnsonov sindrom, medikamentni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol*
	občasni	omotica, somnolenca, tremor
	neznana	nevropatija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	bolečine v ušesih
Srčne bolezni	občasni	tahikardija
	neznana	miokarditis*, perikarditis*
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija
	občasni	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	bolečine v žrelu in grlu*
	neznana	preobčutljivostni pnevmonitis (vključno z intersticijskim pnevmonitisom, alergijskim alveolitisom, eozinofilnim pnevmonitisom) bronhospazem

Bolezni prebavil	pogosti	napihjenost trebuha, bolečine v trebuhu*, kolitis, driska*, dispepsija, bruhanje, vetrovi, navzea
	občasni	pankreatitis, rektalni polip
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	nenormalni testi delovanja jeter* (npr. ALT; AST, bilirubin)
	neznana	hepatitis, holelitiaza
Bolezni kože in podkožja	pogosti	pruritus, izpuščaj*
	občasni	akne, alopecija, koprivnica
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	artralgija, bolečine v križu
	občasni	mialgija
	neznana	sindrom, podoben sistemskemu eritematoznemu lupusu
Bolezni sečil	redki	odpoved ledvic*
	neznana	intersticijski nefritis*, nefrotični sindrom*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	astenija, utrujenost, pireksija*

* Glejte poglavje 4.4.

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

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravilo Mezavant je aminosalicilat, med znaki toksičnosti salicilatov pa so zvenenje v ušesih (tinitus), vrtoglavica, glavobol, zmedenost, zaspanost, pljučni edem, dehidracija zaradi znojenja, driska in bruhanje, hipoglikemija, hiperventilacija, motnje ravnovesja elektrolitov in pH krvi ter hipertermija.

Pri akutnem prevelikem odmerjanju je lahko koristno običajno zdravljenje salicilatne toksičnosti. Hipoglikemijo in porušeno ravnovesje tekočine in elektrolitov je potrebno popraviti z ustreznim zdravljenjem. Vzdrževati je potrebno primerno delovanje ledvic.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: aminosalicilna skupina in njeni derivati

Oznaka ATC: A07EC02

Mehanizem delovanja

Mesalazin je aminosalicilat. Mehanizem delovanja mesalazina ni povsem jasen, domneva pa se, da mesalazin lokalno protivnetno deluje na epitelijske celice kolona. Pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo se zveča nastajanje presnovkov arahidonske kisline v sluznici tako po ciklooksigenazni kot po lipoksigenazni poti in možno je, da mesalazin zmanjšuje vnetje tako, da blokira ciklooksigenazo in zavira nastajanje prostaglandinov v kolonu. Mesalazin ima potencial za zaviranje aktivacije jedrnega faktorja kappa B (NFκB) in s tem za nastajanje ključnih citokinov, ki pospešujejo vnetje. Pred nedavnim so predlagali, da bi lahko bila vpletena v ulcerativni kolitis okvara jedrnih receptorjev PPAR-γ (oblika γ receptorjev, ki jih aktivirajo peroksizomski proliferatorji). Agonisti receptorjev PPAR-γ so se izkazali za učinkovite pri ulcerativnem kolitisu in kopičijo se dokazi, da receptorji PPAR-γ mogoče posredujejo mehanizem delovanja mesalazina.

Farmakodinamični učinki

Tableta zdravila Mezavant vsebuje jedro iz 1,2 g mesalazina (5-aminosalicilna kislina), ki je formuliran v sistemu iz več matriksov. Ta sistem je obložen z metakrilna kislina – metil metakrilat kopolimerom (1:1) in metakrilna kislina – metil metakrilat kopolimerom (1:2), ki sta oblikovana tako, da zakasnitva sproščanje mesalazina do takrat, ko je izpostavljen pH okrog 7.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Mezavant so raziskovali v dveh podobno zasnovanih, s placebom nadzorovanih študijah faze 3 (SPD476-301 in SPD476-302) pri 623 randomiziranih bolnikih z blagim do zmernim aktivnim ulcerativnim kolitisom. Zdravilo Mezavant v odmerkih 2,4 g/dan in 4,8 g/dan, dano skupaj z obrokom hrane, je bilo statistično bolj učinkovito od placeba, kar se tiče števila bolnikov, ki so dosegli remisijo ulcerativnega kolitisa po 8 tednih zdravljenja. Uporabili so indeks bolezenske aktivnosti ulcerativnega kolitisa (UC-DAI) in opredelili remisijo kot rezultat UC-DAI, ki je bil ≤ 1 , pri čemer je bil rezultat za krvavitev iz danke in pogostnost defekacije 0, rezultat sigmoidoskopije pa se je zmanjšal od izhodišča vsaj za eno točko. V študiji SPD476-302 je bilo vključeno tudi primerjalno zdravilo, mesalazin s prirejenim sproščanjem, odvisnim od vrednosti pH 7, v odmerku 2,4 g/dan (3 ločeni odmerki po 0,8 g), kot krak z notranjo referenco. Za primarno spremenljivko, ki je bila remisija, so bili doseženi naslednji rezultati:

Študija SPD476-301 (n = 262 [#])				
	Placebo	Zdravilo Mezavant v odmerku 2,4 g/dan, razdeljenem na dva odmerka	Zdravilo Mezavant v odmerku 4,8 g/dan enkrat na dan	
% bolnikov v remisiji	12,9	34,1*	29,2*	
Študija SPD476-302 (n = 341 [#])				
	Placebo	Zdravilo Mezavant v odmerku 2,4 g/dan enkrat na dan	Zdravilo Mezavant v odmerku 4,8 g/dan enkrat na dan	Mesalazin s prirejenim sproščanjem, odvisnim od vrednosti pH 7, v odmerku 2,4 g/dan, razdeljenem na tri odmerke
% bolnikov v remisiji	22,1	40,5*	41,2*	32,6 ^{NS}

[#]na podlagi populacije ITT; * statistično različno od placeba (p <0,025); ^{NS} neznačilno (p >0,05)

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Mehanizem delovanja mesalazina (5-ASA) ni povsem jasen, zdi pa se, da je lokalni, zato klinična učinkovitost zdravila Mezavant ni korelirana s farmakokinetičnim profilom. Glavna pot očistka mesalazina je presnova v N-acetil-5-aminosalicilno kislino (Ac-5-ASA), ki je farmakološko neaktivna.

Absorpcija:

Študije s scintigrafijo gama so pokazale, da je zdravilo Mezavant v enkratnem odmerku 1,2 g hitro in nespremenjeno prešlo skozi zgornja prebavila tešjih zdravih prostovoljcev. Scintigrafske slike so pokazale sled radioaktivno označenega indikatorja po vsem kolonu, kar kaže na to, da se je mesalazin razširil po tem celotnem območju prebavil. Do popolnega razpada zdravila Mezavant in popolne sprostitve mesalazina je prišlo po približno 17,4 ure.

Ugotovili so, da je skupna absorpcija mesalazina približno 21–22 % danega odmerka 2,4 g ali 4,8 g zdravila Mezavant, ki ga prejema zdravi prostovoljci enkrat na dan 14 dni.

V študiji enkratnih odmerkov so dajali zdravim preiskovancem na tešče zdravilo Mezavant v odmerkih 1,2 g, 2,4 g oziroma 4,8 g. Mesalazin so zaznali v plazmi čez 2 uri (mediana), njegova koncentracija pa je bila pri proučevanih odmerkih najvišja povprečno čez 9–12 ur (mediana). Farmakokinetični parametri močno variirajo med preiskovanci. Sistemska izpostavljenost mesalazinu, merjena kot površina pod krivuljo koncentracije v plazmi proti času (AUC), je bila sorazmerna odmerku zdravila Mezavant med 1,2 g in 4,8 g. Najvišje koncentracije mesalazina v plazmi (C_{max}) so rastle približno sorazmerno odmerku med 1,2 g in 2,4 g in manj kot sorazmerno odmerku med 2,4 g in 4,8 g zdravila Mezavant z vrednostjo,

normalizirano na odmerek 4,8 g, ki je predstavljala povprečno 74 % tiste pri odmerku 2,4 g na podlagi geometričnega povprečja.

V farmakokinetični študiji enkratnih in večkratnih odmerkov po 2,4 g in 4,8 g zdravila Mezavant, danega s standardnimi obroki 56 zdravim prostovoljcem, so zaznali mesalazin v plazmi čez 4 ure, koncentracije mesalazina v plazmi pa so bile najvišje 8 ur po enkratnem odmerku. V stanju dinamičnega ravnovesja (ki so ga na splošno dosegli po 2 dneh odmerjanja), je bilo kopičenje 5-ASA pri 2,4-gramskem in 4,8-gramskem odmerku 1,1- oziroma 1,4-krat večje od pričakovanega na podlagi farmakokinetike enkratnih odmerkov.

Dajanje enkratnega odmerka 4,8 g zdravila Mezavant z zelo mastnim obrokom je še dodatno zapoznilo absorpcijo. Raven mesalazina v plazmi so zaznali približno 4 ure po odmerjanju. Vendar pa je zelo masten obrok zvečal sistemsko izpostavljenost mesalazinu (povprečno C_{max} za 91 %; povprečno AUC za 16 %) v primerjavi z rezultati na tešče. Zdravilo Mezavant so dajali z obroki hrane v preskušanjih 3. faze.

V farmakokinetični študiji enkratnih odmerkov zdravila Mezavant so dajali po 4,8 g na tešče 71 zdravim prostovoljcem in prostovoljkam (28 mladim (18–35 let); 28 starejšim (65–75 let); 15 starim (>75 let)). Pri večji starosti se je sistemska izpostavljenost mesalazinu in njegovemu presnovku N-acetil-5-aminosalicilni kislini zvečala (do približno dvakrat, na podlagi AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ in C_{max}), kar pa ni vplivalo na odstotni delež absorbiranega mesalazina. Visoka starost je imela za posledico upočasnjeno navidezno odstranjevanje mesalazina iz telesa, čeprav je bila variabilnost med preiskovanci velika. Sistemska izpostavljenost pri posameznih preiskovancih je bila v obratni korelaciji z delovanjem ledvic, ugotovljeno z oceno kreatininskega očistka.

Porazdelitev:

Predpostavlja se, da je profil porazdelitve mesalazina po odmerjanju zdravila Mezavant enak kot pri drugih zdravilih, ki vsebujejo mesalazin. Mesalazin ima razmeroma majhen porazdelitveni prostor, približno 18 l, kar potrjuje zelo majhna ekstravaskularna penetracija zdravila, ki je sistemsko na voljo. 43 % mesalazina in 78 – 83 % N-acetil-5-aminosalicilne kisline je vezanih na plazemske beljakovine, ko so koncentracije v plazmi *in vitro* 2,5 µg/ml oziroma 10 µg/ml.

Biotransformacija:

Edini pomembnejši presnovek mesalazina je N-acetil-5-aminosalicilna kislina, ki je farmakološko neaktivna. Za njeno nastajanje je odgovorna aktivnost N-acetiltransferaze-1 (NAT-1) v jetrih in v citosolu celic črevesne sluznice.

Izločanje:

Absorbirani mesalazin se odstranjuje iz telesa predvsem skozi ledvice, potem ko se presnovi v N-acetil-5-aminosalicilno kislino (acetilacija). V urinu pa se v omejeni količini izloča tudi izhodno zdravilo. Od približno 21–22 % absorbiranega odmerka se je manj kot 8 % odmerka izločilo v nespremenjeni obliki v urinu v stanju dinamičnega ravnovesja po 24 urah, v primerjavi z več kot 13 % N-acetil-5-aminosalicilne kisline. Navidezni končni razpolovni čas mesalazina in njegovega pglavitnega presnovka po dajanju zdravila Mezavant v odmerku 2,4 g oziroma 4,8 g je bil povprečno 7–9 ur oziroma 8–12 ur.

Okvara jeter:

Podatkov o bolnikih z okvarami jeter, ki bi jemala Mezavant, ni na voljo. Sistemska izpostavljenost mesalazinu se je zvečala do dvakrat pri starejših bolnikih (>65 let, s srednjim očistkom kreatinina 68–76 ml/min) v primerjavi z mlajšimi odraslimi

osebami (18–35 let, srednji očistek kreatinina 124 ml/min) po enkratnem odmerku 4,8 g zdravila Mezavant.

Okvara ledvic:

Sistemska izpostavljenost posameznih preiskovancev je bila obratno sorazmerna delovanju ledvic, ugotovljeno z oceno kreatininskega očistka.

Starostniki:

Upoštevati je treba možni vpliv na varno uporabo zdravila Mezavant pri zdravi populaciji v klinični praksi. Nadalje lahko pri bolnikih z ledvično okvaro posledična upočasnitev odstranjevanja iz telesa in zvišana sistemska koncentracija mesalazina predstavljata zvečano tveganje nefrotoksičnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

V različnih kliničnih študijah z zdravilom Mezavant je bila AUC mesalazina v plazmi pri ženskah do dvakrat večja kot pri moških.

Na podlagi maloštevilnih farmakokinetičnih podatkov se zdi, da je farmakokinetika 5-ASA in Ac-5-ASA med belci in Latinoameričani primerljiva.

Pri starejših ljudeh farmakokinetičnih podatkov niso raziskovali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

natrijev karmelozat
karnauba vosek
stearinska kislina
koloidni hidratirani silicijev dioksid
natrijev karboksimetilškrob (tip A)
smukec
magnezijev stearat

Filmska obloga:

smukec
metakrilna kislina – metil metakrilat kopolimer (1:1)
metakrilna kislina – metil metakrilat kopolimer (1:2)
trietilcitrát
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
makrogol 6000

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

Tablete so pakirane v pretisnih oмотih iz poliamida/aluminija/PVC folije z aluminijasto prekrivno folijo.

Pakiranja vsebujejo po 60 ali 120 tablet. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham
Basingstoke
Hampshire
RG24 8EP
Velika Britanija

8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/11/01013/001-002

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 4.10.2011
Datum zadnjega podaljšanja: 08.10.2012

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20.12.2013